

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2023. Т. 19, № 4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Гавриляк І. В., Жабоедов Д. Г., Гребень Н. К. Досвід застосування оптико-когерентної томографії при травматичних пошкодженнях рогівки	3	Gavrylyak I. V., Zhaboiedov D. G., Greben N. K. Experience of using optical coherence tomography in corneal injuries
К. Кальяні, Чанпіді Раджеш Редді, Манодж Кумар Мутінені Кореляція індексу BODE з індексом паління, пере- буванням у стаціонарі, ураженням серця та станом харчування при хронічному обструктивному захво- рюванні легень: дослідження випадок-контроль для прогнозування тяжкості захворювання	9	K. Kalyani, Chappidi Rajesh Reddy, Manoj Kumar Muthineni Correlation of bode index with smoking index, hospi- tal stay, cardiac involvement, and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: a case control study in prediction of the disease severity
Лахари Лаванья Нібханупуді, Сварна Діпак Кесаріхан, Р. Прахладу Кореляція клінічних балів і сканування зору у пацієнтів з гострим інсультом	19	Lahari lavanya Nibhanupudi, Swarna Deepak Kuragaya- la, R Prahalad Correlation of clinical scores and CT scan in patients of acute stroke
Кирилюк М.Л., Сук С.А. Математичне моделювання оцінки ймовірності розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу	30	Kyryliuk M.L., Suk S.A. Mathematical modeling of assessment of the probability of the development and progressing of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes
Волос Л. І., Горбатюк О. М., Веселий М. Ю., Веселий С. В., Лавров Д. В., Гладкий А. П., Усенко Т. В. Гістопатологічні зміни та імуногістохімічні особливості яєчка у дітей з субкомпенсованою ішемією при його гострому перекруті	37	Volos L.I., Gorbatyuk O.M., Veselyi M.Yu., Veselyy S.V., Lavrov D.V., Hladkiy O.P., Usenko T.V. Histopathological changes and immunohistochemical characteristics of the testicle in children with subcom- pensated ischemia during acute torsion
Колосович І.В., Сидоренко Р.А., Ганоль І.В. Застосування мініінвазивних ехо-контрольованих черезшкірних втручань у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту	46	Kolosovych I.V., Sydorenko R. A., Hanol I.V. Application of mini-invasive echo-controlled percu- taneous interventions in patients with a complicated course of acute pancreatitis
Лизогуб В.Г., Моцак Т.М., Савчук О.М., Купчинська О.Г., Кузьменко Л.А., Галіч В.-С.М., Новік Д.С. Предиктори дестабілізації атеросклеротичної бляшки та можливість її корекції	55	Lyzogub V., Motsak T., Savchuk O., Kupchynska O., Kuz- menko L., Galych V.-S., Novik D. S. Predictors of atherosclerotic plaque destabilization and the possibility of its correction

Петренко О.М., Бадзюх С.В., Тихомиров А.О. Особливості закриття ранових дефектів у пацієнтів із хронічними діабетичними ранами	63	Petrenko O. M., Badziukh S. V., Tykhomyrov A. O. The particularity plastic closure of wound defects in patients with chronic diabetic wounds
Поліщук Т.В., Жебель В.М. Вплив поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) на плазмові рівні галектину-3 у жінок хворих на гіпертонічну хворобу та хронічну серцеву недостатність, мешканок Подільського регіону України	70	Polishchuk T.V., Zhebel V.M. Influence of LGALS-3 gene polymorphism (rs2274273) on the plasma levels of galectin-3 in women with essential hypertension and chronic heart failure in residents of the Podillya region of Ukraine
Тімченко Н.Ф., Гутор Т.Г. Детерміновані поведінкові та анамнестичні фактори ризику, які провокували невиношування вагітності (згідно результатів соціологічного дослідження)	81	Timchenko N.F., Gutor T.G. Deterministic behavioral and anamnestic risk factors inducing miscarriage (according to the results of a sociological study)
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
Тірон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення нирок до патогенетичних механізмів при термічному ураженні щитоподібної залози	91	Tiron O.I., Vastyanov R.S. Kidneys involvement into the thyroid gland burning pathogenetic mechanisms
ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Волошин О. М., Марушко Ю. В., Савченко І. І., Кондратов С. О. Біоеlementи і кластеризація дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями	100	Voloshin O. M., Marushko Yu. V., Savchenko I. I., Kondratov S. O. Bioelements and clustering of preschool children suffering from recurrent respiratory infections
Фурдела А.М., Мірошник В.А., Янчишина М.А., Ткачук Н.І. Зміни в мікробіомі шкірних покривів та слизової оболонки зіву у дітей та підлітків при цукровому діабеті 1 типу	110	Furdela A.M., Miroshnyk V.A., Yanchyshyna M.A., Tkachuk N.I. Changes in the microbiome of the skin and pharyngeal mucosa in children and adolescents with type 1 diabetes
ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я		PUBLIC HEALTH
Козій-Бредельєва С. П., Гутор Т. Г. Медико-соціальний портрет курця тютюнових виробів для електронного нагрівання	118	Kozii-Bredeliava S.P., Gutor T. G. Medico-social portrait of a smoker of tobacco products for electronic heating
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Водяник В.В., Зяблицев С.В. Механізми розвитку та сучасні напрямки лікування діабетичної ретинопатії	125	Vodianyk V.V., Ziablitzev S.V. Mechanisms of development and modern directions of treatment of diabetic retinopathy
Заболотна Д.Д., Молдованов І.А. Останні досягнення у вивченні патомеханізмів риносинуситу та бронхіальної астми, асоційованих з непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів	137	Zabolotna D.D., Moldovanov I.A. Recent achievements in the study of pathomechanisms of rhinosinusitis associated with non-steroid anti-inflammators intolerance
Пінський Л.Л. Неалкогольна жирова хвороба печінки в матеріалах конгресу EASL-2023	145	Pinsky L.L. Non-alcoholic fatty liver disease in proceedings of congress EASL-2023
ПАМ'ЯТНІ ДАТИ		MEMORABLE DATES
Гарбузова В.Ю., Гоженко А.І., Вастьянов Р.С., Клименко М.О., Денефіль О.В., Шевченко О.М. До 70-річчя з дня народження видатного патофізіолога, вченого і педагога Олександра Васильовича Атамана	156	Garbuzova V.Yu., Gozhenko A.I., Vastyanov R.S., Klymenko M.O., Denefil O.V., Shevchenko O.M. To the 70th anniversary of the birth of the outstanding pathophysiologist, scientist and teacher Oleksandr Vasyliovych Ataman

EXPERIENCE OF USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN CORNEAL INJURIES

Gavrylyak I. V. <https://orcid.org/0009-0005-6617-6038>

Zhaboiedov D. G. <https://orcid.org/0000-0002-4212-8403>

Greben N. K. <https://orcid.org/0009-0001-9049-6374>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irengavriliak19@gmail.com

Background. Eye trauma is one of the most common causes of monocular visual impairment and blindness worldwide. Modern classification divides eye trauma into two groups: open (penetrating) and closed (non-penetrating) eye trauma. During the diagnostic phase, it is important to thoroughly examine and establish the correct diagnosis according to the existing classification, which affects the further patient management and treatment outcomes. Optical coherence tomography (OCT) allows for real-time imaging of eye tissues with high resolution. In our study, we present our experience in using optical coherence tomography in cases of traumatic corneal injuries as an additional method for assessing the depth and extent of damage and monitoring corneal erosion healing.

Aim. To utilize optical coherence tomography of the anterior segment of the eye for the diagnosis and assessment of corneal wound healing processes.

Materials and Methods. The research involved 46 patients with non-penetrating corneal injuries who were observed at the clinics of Bogomolets National Medical University. A control group consisting of 15 healthy patients was also included in the study. Data collection included patient demographic information, occupation, mechanism and duration of the trauma, the presence of recurrences, and the period of seeking medical assistance. All patients underwent visual acuity assessment, biomicroscopy, evaluation of the conjunctiva and corneal condition, and fluorescein testing. Using Optical Coherence Tomography (OCT) of the anterior segment, we monitored corneal thickness and the size of the epithelial defect before and after treatment.

Results. In optical coherence tomography of traumatic corneal erosion, in most cases, a defect in the epithelium of irregular shape with uneven edges, an irregular mixed anterior surface of the stroma, non-uniform reflectivity of the stroma, and corneal thinning were visualized. After treatment, the results corresponded to corneal epithelialization: thick intact epithelium, hyperreflective stroma, and a demarcation line confirming the wound healing process. After treatment, the corneal thickness was restored to $(529 \pm 144 \mu\text{m})$, which is comparable to the thickness of a healthy cornea.

Conclusion. Optical Coherence Tomography (OCT) is an informative supplementary diagnostic method for corneal injuries, allowing for the assessment of corneal morphology, including the condition of the basal membrane, corneal thickness, and epithelialization. Based on these findings, we can predict the course of corneal trauma and its potential consequences, enabling us to adjust treatment strategies to prevent the development of fibrosis and minimize the long-term effects of the injury.

Keywords: eye trauma, corneal erosion, optical coherence tomography, corneal epithelialization.

Background. Eye trauma is one of the most common causes of monocular visual impairment and blindness worldwide. Each year, 55 million people suffer eye injuries that result in temporary or permanent disability [1,2]. Modern classification divides eye trauma into two groups: open (penetrating) and closed (non-penetrating) trauma. This classification was introduced and approved in 1996 in accordance with the recommendations of the United States Registry of Trauma and the terminology of Birmingham Eye Trauma

of the International Society of Eye Trauma, under the leadership of Professor Kuhn. Non-penetrating eye trauma includes contusion and erosion, while open globe eye trauma encompasses penetrating, perforating, with a foreign intraocular body, or without one [3]. During the diagnostic phase, it is crucial to conduct a thorough examination and establish the appropriate diagnosis based on the existing classification, as it significantly influences the subsequent patient management and treatment outcomes. In cases of traumatic eye injuries

where erosion is superficial and does not involve the basal membrane, the corneal wound typically epithelializes within 48-72 hours, restoring its structure and transparency. However, in cases of deep corneal damage, pathological regeneration may occur, leading to the development of fibrosis, impaired transparency, and reduced visual acuity.

Typically, routine ophthalmological diagnostic methods are used for the diagnosis of traumatic eye injuries, including visual acuity assessment, biomicroscopy, and corneal fluorescein staining [5]. Additional visualization methods employed in cases of eye trauma include X-ray imaging, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasonography, and optical coherence tomography (OCT). The first three methods are useful for determining the localization of foreign bodies in eye injuries, while the latter methods allow for the assessment of the structure of both the anterior and posterior segments of the eye.

Optical Coherence Tomography (OCT) allows for real-time, high-resolution imaging of eye tissues. OCT is a diagnostic method that was initially developed for visualizing the posterior segment of the eye in 1991 [6,7]. With advancements in technology, OCT has shown great potential for imaging the anterior segment of the eye, including the conjunctiva, corneal layers, sclera, and anterior chamber angle. Current applications of anterior segment OCT enable measurements of corneal thickness, the diagnosis of keratoconus, and the assessment of the anterior chamber angle in glaucoma diagnosis [7]. In our research, we present our experience in using OCT for traumatic corneal injuries as an additional method to assess the depth and extent of damage and to monitor the healing process of corneal erosions.

Aim: To utilize optical coherence tomography of the anterior segment of the eye for the diagnosis and assessment of corneal wound healing processes.

MATERIALS AND METHODS

This research was conducted between 2021 and 2023. It involved the examination of 46 patients with non-penetrating corneal injuries who were observed at the clinics of Bogomolets National Medical University. A control group consisting

of 15 healthy patients was also included. The research was carried out in compliance with ethical principles in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (2000), the basic principles of «Ethical Principles for Conducting Human Research» as defined by ICH GCP (1996), and Directive 86/609/EEC (1986). The study also adhered to the regulations of the Ministry of Health of Ukraine, including Orders No. 690 of September 23, 2009, No. 944 of December 14, 2009, No. 616 of August 3, 2012, as well as those approved by the Commission for Bioethical Expertise and Ethics in Scientific Research of Bogomolets National Medical University under Protocol No. 138 dated November 10, 2020. Informed consent was obtained from each patient for their participation in the study.

Data collection included demographic information of the patients, their occupations, the mechanism and duration of the trauma, the presence of recurrences, and the timing of seeking medical assistance. All patients underwent assessments of visual acuity, biomicroscopy, and evaluation of the conjunctiva and corneal status, as well as a fluorescein test. Biomicroscopic examination was used to assess the condition of the conjunctiva and cornea, as well as to localize the epithelial defect in corneal wound healing.

Using AS-OCT, we observed the corneal thickness and the size of the epithelial defect both before and after treatment. Corneal images were obtained using spectral-domain OCT with a wavelength of 830 nm and a scanning speed of 130,000 A-scans per second, providing an axial resolution of 5 μ m. It is important to note that during the examination, the area of injury was matched biomicroscopically before and after treatment, and images were captured in the same plane while maintaining the research protocol.

RESULTS AND DISCUSSION

The study included 28 males (60.9%) and 18 females (39.1%), with ages ranging from 22 to 65 years (mean age 41.5 ± 2.4). The average duration of symptoms before patients sought medical attention was 2.2 ± 1.2 days. In terms of the type of trauma, non-occupational trauma was more com-

mon, occurring in 26 cases (56.5%), while occupational trauma accounted for 20 cases (43.5%). Among patients with occupational trauma, 50% did not use protective eyewear during work. The control group consisted of 15 healthy individuals with an average age of 32.5 ± 2.4 .

The clinical characteristics of the patients, including visual acuity, localization of the injury, and corneal thickness, are presented in Table 1.

Table 1

Clinical characteristics of patients with corneal injuries

Localization of the injuries	The number of patients	Visual acuity in case of injury	Visual acuity after epithelium	Corneal thickness before treatment	Corneal thickness after treatment
Central	20	$0,38 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,02$	$488 \pm 131 \mu\text{m}$	$529 \pm 144 \mu\text{m}$
Paracentral	26	$0,67 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,04$	$513 \pm 125 \mu\text{m}$	$545 \pm 137 \mu\text{m}$

AS-OCT was performed for all patients on the day of their initial visit and after treatment.

Image of the cornea in the control group is presented in Fig. 1 and corresponds to a normal cornea. In the image, distinct layers are clearly distinguishable, including the tear film, epithelium, basement membrane, Bowman's layer, stroma, and Descemet's-endothelial complex. The corneal epithelium is represented by a weakly reflective layer, above which we observe a hyper-reflective layer corresponding to the tear film. Between the epithelium and the stroma, a highly reflective line is visualized, morphologically corresponding to the basement membrane, while a hypo-reflective line corresponds to Bowman's layer. The results indicate that the basement membrane appears as a hyper-reflective line, which aligns with its histological struc-

ture since it consists of various types of collagens (collagen types IV and VII) [7,8].

Identification of the basement membrane line serves as an important diagnostic criterion since its involvement in the pathological process affects the outcome of corneal trauma [9]. The next layer of the cornea is the stroma, which has a homogeneous and uniform structure across its entire plane, thanks to the content and arrangement of type 1 collagen. The Descemet's-endothelial complex corresponds to a hyper-reflective line located just below the stroma. Comparing the histological structure of the cornea with the obtained OCT images of the cornea allows for an accurate diagnosis of the depth of corneal damage, which subse-

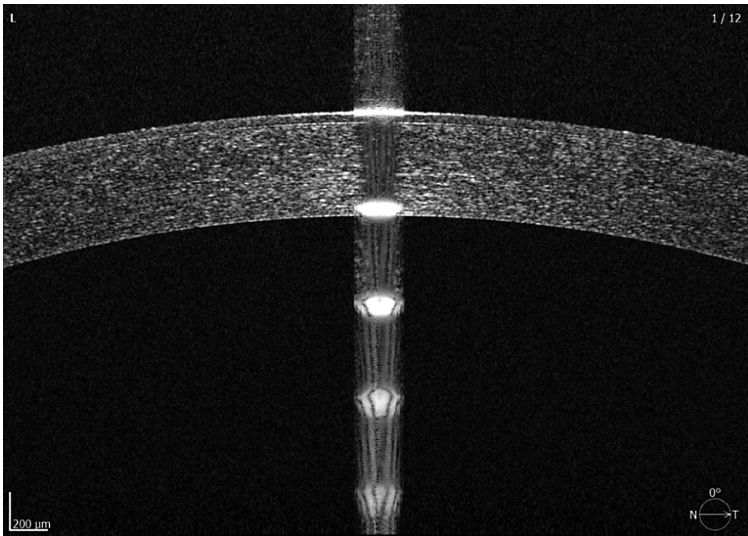


Fig. 1. Anterior segment optical coherence tomography (OCT) image depicting a healthy cornea

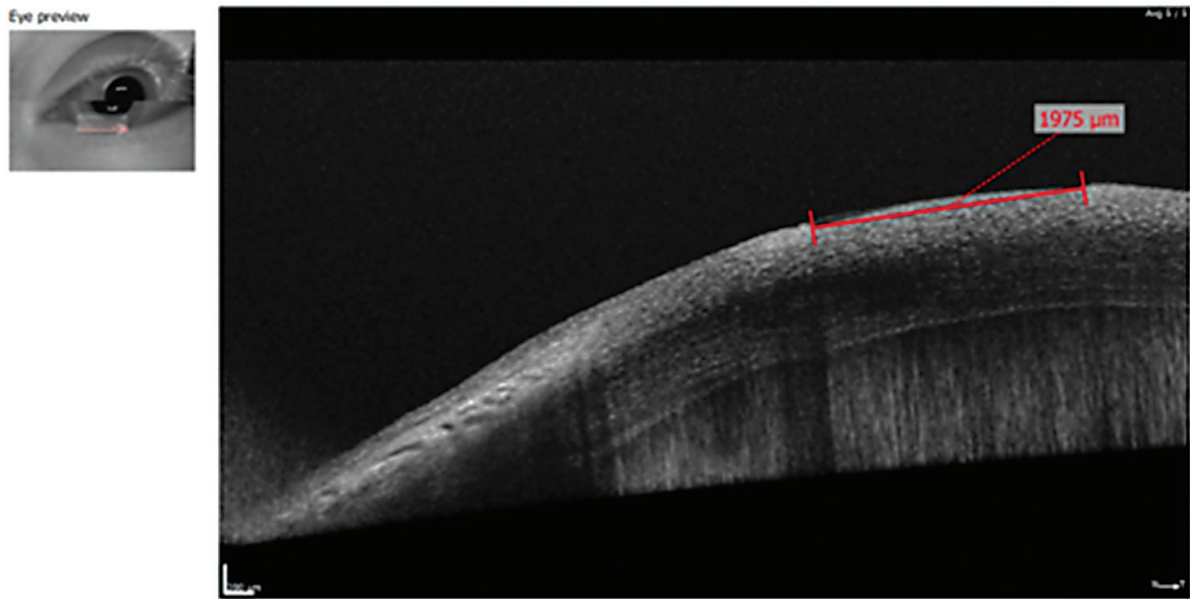


Fig. 2. AS-OCT image of traumatic corneal erosion, clinical case №3. A 30-year-old female patient sustained an injury from a tree branch impact. Upon examination, her visual acuity was 0.2 uncorrected. In the OCT image:

- 1) There is an epithelial layer defect.
- 2) The surface of the anterior stroma appears heterogeneous and mixed.
- 3) The reflectivity of the underlying stroma is hypo-reflective and disorganized

quently influences the treatment method and the consequences of the trauma [8,10].

During OCT examination of traumatic corneal erosion, in most cases, the following features were visualized: an irregularly shaped epithelial defect with uneven borders, an irregular mixed anterior surface of the stroma, heterogeneous reflectivity of the stroma, and corneal thinning. After treatment, the results corresponded to corneal re-epitheliali-

zation: thick and intact epithelium, hyper-reflective stroma, and a demarcation line confirming the wound healing process. After treatment, the corneal thickness was restored to $(529 \pm 144 \mu\text{m})$, which corresponds to the thickness of a healthy cornea.

Using OCT, traumatic corneal erosions with damage to the basal membrane (Fig. 3) were detected, which later clinically resulted in erosion

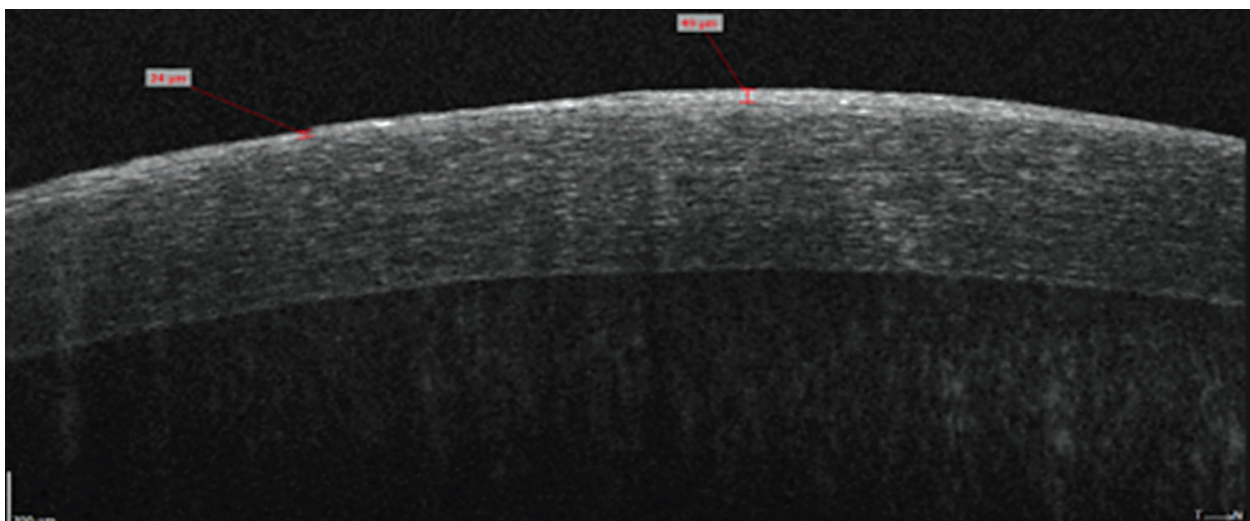


Fig. 3. AS-OCT of traumatic corneal erosion, clinical case 13. A 32-year-old patient, while working with metal, suffered an injury from a foreign metal body. Upon examination, visual acuity was 0.6 without correction. On OCT : 1) multiple irregularly shaped epithelial disruptions, 2) uneven basal membrane, with some areas thickened and others thinned, 3) heterogeneity in the reflective properties of the stroma

recurrence (one month after the initial visit). OCT in this case revealed multiple irregular epithelial disruptions and the absence of a uniform basal membrane line.

AS-OCT provides high-resolution, in vivo cross-sectional images of the cornea and anterior chamber of the eye, corresponding to the histological structure of the corneal tissue. It allows for the assessment of morphological and structural changes in various layers of the cornea in cases of trauma, inflammatory processes, and dystrophic changes, as well as after ophthalmic surgeries [9, 10, 11].

The use of OCT in traumatic corneal injuries is an important additional instrumental method of examination. With AS-OCT, we can assess the epithelialization of corneal layers, the depth and area of damage, and the involvement of the basal membrane in the pathological process, especially in cases of prolonged healing. In situations where the epithelium and basal membrane are restored, transparency and optical properties of the cornea are preserved [12]. On the other hand, prolonged inflammation and the inability to restore the basal membrane initiate corneal fibrosis, leading to a disruption of its optical properties. With OCT, we can observe the morphological structure of the cornea and the wound healing process, which allows us to predict the consequences of trauma.

CONCLUSION

OCT is an informative additional diagnostic method for corneal injuries that allows for the evaluation of corneal morphology, including the status of the basal membrane, corneal thickness, and epithelialization. Based on these results, we can predict the course of corneal trauma and its possible consequences, enabling us to adjust treatment to prevent fibrosis development and minimize the consequences of the injury.

Conflict of Interest. All authors have no real or potential conflicts of interest (financial, personal, professional, or other interests) that could influence the subject or material described and discussed in this manuscript.

The study involved human participants. This research was approved by the local bioethics committee. Informed consent forms were obtained from all patients who participated in the study. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

REFERENCES

1. Barrientez B, Nicholas SE, Whelchel A, Sharif R, Hjortdal J, Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Exp Eye Res.* 2019;186:107709. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107709
2. Heath Jeffery RC, Dobes J, Chen FK. Eye injuries: Understanding ocular trauma. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(7): 476-482. DOI: 10.31128/AJGP-03-21-5921
3. Park J, Yang SC, Choi HY. Epidemiology and Clinical Patterns of Ocular Trauma at a Level 1 Trauma Center in Korea. *J Korean Med Sci.* 2021;36(1):e5. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e5
4. Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2020;197:108089. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108089
5. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs.* 2022;82(2):145-167. DOI: 10.1007/s40265-021-01660-5
6. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha Dos Santos V, Garhöfer G, Mehta JS, Schmetterer L. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:132-156. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.002
7. Venkateswaran N, Galor A, Wang J. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review. *Eye and Vis.* 2018;5:13. DOI:10.1186/s40662-018-0107-0
8. Pantalon A, Pfister M, Aranha Dos Santos V, Sapeta S, Unterhuber A, Pircher N, Schmidinger G, Garhöfer G, Schmidl D, Schmetterer L, Werkmeister RM. Ultrahigh-resolution anterior segment optical coherence tomography for analysis of corneal microarchitecture during wound healing. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(5):e761-e771. DOI: 10.1111/aos.14053
9. Bonnet C, Debillon L, Al-Hashimi S, Hoogewoud F, Monnet D, Bourges JL, Brézin A. Anterior segment optical coherence tomography imaging in peripheral ulcerative keratitis, a corneal structural description. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):205. DOI: 10.1186/s12886-020-01466-1
10. Armarnik S, Mimouni M, Goldenberg D, Segev E, Meshi A, Segal O, Geffen N. Characterization of deeply embedded corneal foreign bodies with ante-

- rior segment optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(6):1247-1252. DOI: 10.1007/s00417-019-04309-y
11. Simon SM, Fung Rosalind MK, Stewart, Sandeep K. Dhallu, Dawn A. Sim, Pearse A. Keane, Mark R. Wilkins, Stephen J. Tuft. Anterior Segment Optical Coherence Tomographic Angiography Assessment of Acute Chemical Injury. American Journal of Ophthalmology, 2019;205, 165-174. DOI 10.1016/j.ajo.2019.04.021
 12. Fung SSM, Stewart RMK, Dhallu SK, Sim DA, Keane PA, Wilkins MR, Tuft SJ. Anterior Segment Optical Coherence Tomographic Angiography Assessment

of Acute Chemical Injury. Am J Ophthalmol. 2019;205:165-174. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.04.021.

Article history:

Received: 29.10.2023

Revision requested: 02.11.2023

Revision received: 10.11.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ОПТИКО-КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ ТРАВМАТИЧНИХ ПОШКОДЖЕННЯ РОГІВКИ

Гавриляк І. В., Жабоедов Д. Г., Гребень Н. К.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

irengavriliak19@gmail.com

Актуальність. Травма ока є однією з найпоширеніших причин монокулярного порушення зору та сліпоти в усьому світі. Сучасна класифікація поділяє травму ока на дві групи відкрита (проникаюча) і закрита (непроникаюча) трама ока. На діагностичному етапі важливим є ретельне обстеження і встановлення відповідного діагнозу до існуючої класифікації, що впливає на подальшу тактику ведення пацієнта та результат лікування. Оптична когерентна томографія (ОКТ) дозволяє отримати зображення тканин ока в режимі реального часу з високою роздільною здатністю. У нашому дослідженні відображено досвід використання оптичної когерентної томографії при травматичних пошкодженнях рогівки як додаткового методу оцінки глибини та площі пошкодження, моніторингу епітелізації ерозій рогівки.

Ціль: Застосування оптико-когерентної томографії переднього відрізка ока в діагностиці та оцінці епітелізації ран рогівки.

Матеріали та методи. Обстежено 46 пацієнтів з непроникаючими травмами рогівки, які спостерігалися на базі клінік НМУ імені О.О.Богомольця. Контрольну групу склали 15 здорових пацієнтів. Збір даних включав демографічні дані пацієнта, професію, механізм і тривалість травми, наявність рецидивів, період звернення за медичною допомогою. Всім пацієнтам проведено визначення гостроти зору, біомікроскопію, оцінку стану кон'юнктиви та рогівки, флюоресцеїновий тест. За допомогою ОКТ переднього відрізка спостерігали за товщиною рогівки та розміром дефекту епітелію до і після лікування.

Результати. При проведенні оптико-когерентної томографії при травматичній ерозії рогівки в більшості випадків візуалізувався дефект епітелію неправильної форми з нерівномірними краями, неправильна змішана передня поверхня строми, неоднорідна відбивна здатність строми і стоншення рогівки. Після лікування були отримані результати відповідно до епітелізації рогівки: товстий інтактний епітелій, гіперрефлексивна строма та демаркаційна лінія, що підтверджує процес загоєння рани. Після лікування товщина рогівки відновлювалася до $(529 \pm 144 \text{ мкм})$, що співставляється з товщиною здорової рогівки.

Висновки. ОКТ є інформативним додатковим методом діагностики травм рогівки, що дозволяє оцінити морфологічну структуру рогівки: стан базальної мембрани, товщину рогівки та її епітелізацію. Завдяки даним результатам ми можемо прогнозувати перебіг травми рогівки та можливі її наслідки, корегувати лікування з для запобігання розвитку фіброзу та мінімізування наслідків травми.

Ключові слова: травма ока, ерозія рогівки, оптико-когерентна томографія, епітелізація рогівки.

CORRELATION OF BODE INDEX WITH SMOKING INDEX, HOSPITAL STAY, CARDIAC INVOLVEMENT, AND NUTRITIONAL STATUS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A CASE CONTROL STUDY IN PREDICTION OF THE DISEASE SEVERITY

K. Kalyani <https://orcid.org/0009-0000-1659-4091>

Chappidi Rajesh Reddy <https://orcid.org/0009-0006-1814-3239>

Manoj Kumar Muthineni <https://orcid.org/0009-0005-6476-8726>

Department of Respiratory Medicine, Narayana Medical College, Nellore, A.P. India

manojnlr88@gmail.com

Background. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects such a wide range of population, extending the reach of healthcare facilities and ensuring COPD control is an immense challenge. There is a need of a logical and reliable scoring system which can identify population who need diagnostic or therapeutic assistance but they can't afford it because of a health-care budget crisis.

Aim. Current study aimed to correlate the BODE index of chronic obstructive pulmonary disease with the smoking index, hospital stay, cardiac involvement, nutritional status, and systemic inflammation.

Materials and Methods. 40 Patients with COPD symptoms were enrolled as cases and age matched 40 healthy subjects without any COPD were enrolled as control subjects. BMI, FEV1, distance walked in 6 minutes, and the MMRC dyspnea scale were used to generate the BODE index, and ECHO cardiograph was performed. Correlation assessed between Bode index severity and BMI, hospitalization stay, serum albumin, Hemoglobin, CRP levels, QRS axis by electrocardiography, ejection fraction and pulmonary hypertension by 2D EHCO.

Results: Totally 9 patients had mild COPD with a BODE score between 0 to 2, while 17 patients had moderate COPD with BODE score between 3 to 5, and 14 patients had severe COPD with BODE score of ≥ 6 . Mild COPD cases had 10 pack years, moderate cases had 19 pack years, and severe cases had 29 pack years of smoke, and the number of pack years of smoking was significantly associated with the BODE score ($P = 0.01$). The mean length of hospital stay in the moderate COPD group was 6 ± 1.5 days, and 19 ± 1.6 days in the severe COPD group. Significant association observed between severity and hospital stay ($p=0.004$). Hemoglobin levels were lower as per disease severity (11.4 ± 1.29 vs 9.5 ± 1.8 vs 10.62 ± 2.5 in mild, moderate, severe COPD ($P=0.04$). Majority of COPD cases had a right axis deviation (RAD), 86.67% ($n=13$) of severe COPD cases and 35.3% ($n=6$) of moderate COPD cases had RAD. The mean ejection fraction was lower in severe COPD when compared to moderate and mild COPD with significant association ($48.1 \pm 7.8\%$ vs $69.5 \pm 8.2\%$ vs $65.6 \pm 5.9\%$, $P=0.032$). There was a positive correlation observed between COPD severity and CRP levels. The changes in BMI and serum albumin can be attributed to reduction in nutritional status of COPD patients, which is directly correlated with BODE index. Severe COPD cases exhibits higher CRP levels of 65.2 ± 52.9 than compared with mild COPD cases with CRP of 26.5 ± 19.5 mg/L. Statistically significant association noted between severity of disease and CRP levels ($p=0.0045$). 10 cases in severe COPD group had pulmonary hypertension and 2 patients had mild pulmonary hypertension, and 2 cases had moderate pulmonary hypertension. There was significant association observed between COPD severity and pulmonary hypertension severity ($P=0.015$).

Conclusion: The BODE index is a valid tool to determine the severity of COPD and it is directly associated with the smoking index. An increase in cardiac effects with the severity of COPD disease was observed when it was assessed by BODE index. Current study suggests that the BODE index is reliable in determining the hospitalization and severity of systemic involvement in COPD patients and not only an indicator of mortality.

Keywords: BODE index, chronic obstructive Pulmonary Disease, smoking packs, electrocardiography.

Background. World Health Organization (WHO) reported that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death globally and causing 3.23 million deaths in 2019 [1]. The prevalence of COPD increased by 85.9% from 8,722,966 cases in 1990 to 16,214,828 cases in 2019, and the age-standardized incidence rate decreased from 216.48/100,000 persons in 1990 (95%UI, 204.56–227.33) to 200.49 per 100,000 persons (95%UI, 188.63–212.57) in 2019 [2].

COPD is a common, treatable, and preventable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation caused by airway and/or alveolar abnormalities, which are typically caused by significant exposure to noxious particles and gases and influenced by host factors such as abnormal lung development [3,4].

Tobacco smoke, indoor and outdoor air pollution, occupational exposures such as chemicals and dusts, ageing and female sex, low birth weight and low socioeconomic status, and also past history of asthma, recurring infections are some risk factors [5]. The biochemical mediators for COPD are oxidative stress and increased circulating amounts of inflammatory mediators and acute-phase proteins [6]. Malnutrition is visible in COPD patients because it promotes muscular wasting and weight loss. COPD patients experience selective fat-free mass loss, as well as changes in respiratory and skeletal muscle function and a lower exercise tolerance [7].

Even while FEV1 can be used to determine the severity of COPD, cases of COPD include systemic implications that cannot be determined only by FEV1. A multifactorial assessment tool was required to take these into account. The body mass index (B), the degree of airflow obstruction (O) and dyspnea (D), and exercise capacity (E), as measured by the six-minute-walk test, were the four factors that best predicted severity [8]. The BODE index, a multidimensional 10-point scale in which higher scores are proportionate to the probability of mortality, was created using these data [9].

In our regular practice, there is a need of consistent scoring system which can identify patients who need diagnostic or therapeutic assistance but can't afford it due to budget crisis.

Hence, current study aimed to correlate the BODE index of COPD with smoking index, hospital stay, nutritional status, cardiac involvement, and systemic inflammation.

Aim: Current study aimed to correlate the BODE index of chronic obstructive pulmonary disease with the smoking index, hospital stay, cardiac involvement, nutritional status, and systemic inflammation.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study conducted by collected the data from records, and study was conducted at Respiratory medicine, Narayana Medical College and Hospital, Nellore for the duration of 12 months.

Inclusion criteria

- Male patients with COPD symptoms.
- Age matched healthy individuals without COPD symptoms were referred as controls subjects.

Exclusion criteria

- Patient with recent myocardial infarction in last 4 months.
- Patients with uncontrollable angina and congestive heart failure.
- Spirometry was found to be accurate after administration of a bronchodilator (bronchial asthma is defined as an increase in FEV1 of > 15% above the baseline value or 200 ml) such as Bronchial asthma cases was excluded.
- Hepatitis, Tuberculosis, patients with acute exacerbation

Procedure:

A total of 80 patients, in which 40 individuals with symptoms of COPD were grouped as cases, and 40 subjects without any COPD, were enrolled as controls. COPD was diagnosis was based on GOLD criteria.

The BODE score was evaluated as a predictor of hospitalization and severity of systemic involvement in individuals with COPD using a Case control study design.

GOLD criteria:

- Cough and sputum production for at least 3 months in each of the previous 2 years (chronic bronchitis).
- Exertion-induced dyspnea.
- The physical examination reveals COPD features.

Excessive expiration and non-reversible expiratory wheezing - signs of airflow restriction. Hyperinflationary symptoms:

- Spirometry reveals a FEV1/FVC ratio of 0.70 even after bronchodilation.

A complete history was gathered for each enrolled subject, including smoking, personal histories, and family histories.

Spirometry was done 20 minutes after the salbutamol inhaler administration. As we input height, weight, and age, the software estimated FEV1 and FVC.

MMRC dyspnea scale was calculated after taking a complete history. The 6-minute walk test was repeated twice with a 30-minute break in between, with the average collected at the conclusion. Periods of rest were taken in between 6 minute intervals, and they were instructed to walk as far as they could in 6 minutes, with the value recorded.

The results of the assessment were used to generate the BODE index, which includes BMI, FEV1, distance walked in 6 minutes, and the MMRC dyspnea scale. The patients were given points ranging from 0 to 3, with 0 being the lowest and 3 being the highest. The values for body mass index were 0 if the BMI was > 21 and 1 if the BMI was less than 21. FEV1 was given a score of 0 if the value was ≥ 65 percent, 1 if it was between 50 and 64 percent, 2 if it was between 36 and 49 percent, and 3 if it was between 36 and 49% ($\leq$ to 35%). The 6 minute walk test results were 0 if they walked for more than 350 meters, 1 if they walked for 250–

350 meter, 2 if they walked for 150–249 meters, and 3 if they walked for less than 150 meters. Class 0 and I received 0 points on the MMRC dyspnea scale, class II received 1 point, class III received 2 points, and class IV received 3 points. The points for each variable were summed together, yielding a BODE index that varied from 0 to 10 for each patient. Mild COPD was assigned a score of 0–2; moderate COPD was assigned a score of 3–5, and severe COPD was assigned a score of more than 6.

A standard ECG was taken with all 12 leads, for each patient. Echo cardiography was performed in all patients. Ejection fraction and pulmonary pressure gradient was assessed with the same. Pulmonary artery hypertension has been graded as mild, moderate and severe grades. Serum CRP was estimated in the lab and a value of 6 or less was taken as negative.

Statistical analysis: Statistical analysis was performed in COPD patients & controls after variable was categorized. The one-way ANOVA F-test between was done two groups was used to determine the significance of the difference in means from the study, and the Chi square test used to identify

Table 1

MMRC breathlessness scale

Grade	Grade Degree of breathlessness related to activities
Grade 0	Not troubled by breathlessness except on strenuous exercise
Grade 1	Short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill
Grade 2	Walks slower than most people on the level, stops after a mile or so, or stops after 15 minutes walking at own pace
Grade 3	Takes a hold after walking about 100 yards or after a few minutes on level ground
Grade 4	Very much dyspneic to leave the house, or breathless when undressing

Table 2

BODE INDEX

BODE score	0	1	2	3
FEV1	$\geq 65\%$	50 – 64 %	36 – 49 %	$< / = 35\%$
6 min walk test	> 350 meter	250 – 349 meter	150 – 249 meter	< 149 meter
Dyspneascale	0 – 1	2	3	
BMI	> 21 kg/m ²	< 21 kg/m ²		

Mild COPD: 0 – 2; Moderate COPD 3 – 5; Severe COPD ≥ 6

the significance of the difference in proportions. The parameter such as Age, BMI, total days of hospitalization, mean Hb concentration, QRS axis by electrocardiography, ejection fraction and pulmonary hypertension from 2D EHCO, serum albumin concentration, and CRP level. P value less than 0.05. The usual formula was used for statistical analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

All were male patients in our study. 9 patients had mild COPD with a BODE score of 0 to 2. There were 17 patients had moderate COPD with a BODE score of 3 to 5. There were 14 patients had severe COPD with a BODE score of ≥ 6 .

Demographics: The mean age of the study participants was 52.5 ± 4.4 years. The mild group having a mean age of 51.9 ± 4.1 years, the moderate group had 52.8 ± 4.76 years, and the severe group had mean age of 54.5 ± 4.8 years. Control group had mean age of 53.6 ± 4.2 years. The difference was statistically significant, with a P value of 0.00010.

Pack years of smoking: The proportion of smokers was higher in the higher BODE index group compared to the lower index group. There was no significant difference between the control group and the lower score group regarding smoking habit. Hence smoking habit shows positive risk correlation and the BODE index is higher.

Controls had 6 pack years, mild cases had 10 pack years, moderate cases had 19 pack years, and severe cases had 29 pack years ($p=0.01$). The number of pack years of smoking was found to be strongly as-

sociated with the BODE score in the study.

BMI: Study population had mean BMI of 21.3 ± 1.8 kg/m². Control group BMI was 22.5 ± 1.6 kg/m². The mild group had mean BMI of 22.5 ± 1.2 kg/m², the moderate group had mean BMI of 21.8 ± 2.6 kg/m², and the severe group had mean BMI of 18.9 ± 2.2 kg/m². There was significant association observed between BMI and severity of COPD ($p=0.0325$, Oneway ANOVA F Test).

Hospital stay: A higher BODE score associated to a higher likelihood of hospitalisation for COPD-related reasons. The moderate COPD group had no significant hospital admissions in the previous two years, while the control group had an average stay of 0.5. The mean length of stay in the moderate COPD group was 6 ± 1.5 days, and 19 ± 1.6 days in the severe COPD group. There was significant association observed between hospital stay and severity of COPD ($p=0.004$, Oneway ANOVA F-Test).

Hemoglobin levels: The mean Hemoglobin levels were low in cases when compared to controls (10.5gm/dL vs 10.9 gm/dL). No significant correlation was found between cases and control regarding Hemoglobin levels. There was significant association observed between COPD severity and Hb levels (11.4 ± 1.29 vs 9.5 ± 1.8 vs 10.62 ± 2.5 in mild, moderate, severe groups ($P=0.04$)).

ECG and BODE score: All control subjects had normal QRS axis. 6 mild COPD cases and 13 severe COPD cases had right axis deviation (RAD). While one severe COPD case had left axis deviation (LAD).

Table 3

Association between BODE score and QRS axis

	RAD		LAD		Normal		P value
	N	%	N	%	N	%	
Mild	0	0	0	0	9	100%	0.03
Moderate	6	35.3%	0	0	11	64.7%	
Severe	13	86.67%	1	12.5%	0	0%	
Control	0	0	0	0	40	100%	

Ejection fraction and BODE score:

In control group, mean Ejection fraction was $70.5 \pm 5.5\%$. The mean ejection fraction in mild COPD group $69.5 \pm 8.2\%$, the moderate group was $65.6 \pm 5.9\%$ and the severe COPD had $48.1 \pm 7.8\%$. There was significant association observed between BODE score and mean EF ($P = 0.032$).

There was a positive correlation observed between COPD severity and CRP levels. Severe COPD cases exhibits higher CRP levels of 65.2 ± 52.9 than compared with mild COPD cases those shows CRP of 26.5 ± 19.5 . A statistically significant association observed, and the difference was statistically significant with a P value of 0.0045.

Table 4

Association between Ejection fraction and BODE score severity

Group	N	Mean $\pm$ SD (%)	P value
Control	40	70.5 ± 5.5	0.032
Mild	9	69.5 ± 8.2	
Moderate	17	65.6 ± 5.9	
Severe	14	48.1 ± 7.8	

Oneway ANOVA F-test

Table 5

Association between Pulmonary hypertension and BODE score

Group	Pulmonary hypertension								P value
	Normal		Mild		Moderate		Severe		
	N	%	N	%	N	%	N	%	0.015
Mild	9	100%	-	-	-	-	-	-	
Moderate	10	58.83%	4	23.53%	3	17.65%	-	-	
Severe	-	-	2	14.28%	2	14.28%	10	71.42%	
Control	40	100%	-	-	-	-	-	-	
Total	59	73.75%	6	7.5%	5	10%	10	20%	

Pearson chi square test

Table 6

Association between C reactive protein concentration Vs BODE score

Group	N	Mean $\pm$ SD (%)	P value
Control	40	6.5 ± 4.2	0.0045
Mild	9	26.5 ± 19.5	
Moderate	17	49.5 ± 39.8	
Severe	14	65.2 ± 52.9	

Oneway ANOVA F-test

There was no incidence of pulmonary hypertension in the control subjects and mild COPD group. In moderate COPD cases, 4 cases showed mild, and 3 patients had Moderate pulmonary hypertension. 10 cases in severe COPD group had pulmonary hypertension and 2 patients had mild pulmonary hypertension, 2 cases had moderate

pulmonary hypertension. 3 cases in moderate COPD group had moderate pulmonary hypertension, and 4 moderate COPD cases had mild pulmonary hypertension. There was significant association observed between COPD severity and pulmonary hypertension severity ($P=0.015$).

Table 7

Association between Albumin concentration and BODE score

Group	N	Mean $\pm$ SD (%)	P value
Control	40	5.9 $\pm$ 1.1	0.0032
Mild	9	5.45 $\pm$ 1.6	
Moderate	17	4.1 $\pm$ 0.95	
Severe	14	3.5 $\pm$ 1.25	

Oneway ANOVA F-test

Albumin concentration was found to progressively decrease with increase in BODE score. There was negative correlation observed between COPD severity and Albumin levels. The mean albumin concentrations were 5.9 $\pm$ 1.1 gm/dL in the control group, 5.45 $\pm$ 1.6gm/dL in the mild group, 4.1 $\pm$ 0.95gm/dL in the moderate group and 3.5 $\pm$ 1.25 gm/dL in the group of severe COPD cases respectively. The difference of the severe and moderate categories shows higher significance compared to others ($P < 0.0001$).

Various studies attempted to identify an approach to quantify the severity of COPD and revealed that the BODE index would be appropriate.

In our current study, we classified COPD patients into 3 groups based on their BODE scores: 0–2, 3–5, and ≥ 6 . This classification significantly correlates with severity in terms of hospitalization and also with mortality.

According to celli et al [8] and Kian-chungetal [10], the BODE score raises with the age. This may be due to the advancement of COPD as the people get older. We got a similar trend even though the range of age group was lower as compared to Kian et al and Celli et al. Some studies have shown no association between the two. This disparity is mostly owing to the fact that smoking duration and age were not proportional to each other.

Current study observed an significant association between smoking and BODE index. Studies by Kumar et al [11] and Celli et al were shown that smoking over a longer period of time is associated with a higher BODE index. In Celli et al study, even though the smoking index was at a higher domain the significance was 0.36 as compared to our study and Kumar et al getting 0.001 in both studies. The study shows that smoking for a longer period was associated with a significant increase in BODE index. Current study found no differences between the study groups in the moderate COPD and the control group. This suggests that the condition may still be reversible if patients stop smoking.

In our study, the mean length of stay in the moderate COPD group was 6 $\pm$ 1.5 days, and 19 $\pm$ 1.6 days in the severe COPD group. Similarly, Kumar et al shows that the mean length of stay in the moderate COPD group was 12.46 $\pm$ 14.32 days, and 19.45 $\pm$ 18.97 days in the severe COPD group. The variation in number of days can be institutional differences in admission or due to extreme values in calculating mean Hospital stay days.

When compared to COPD classifications such as (British Thoracic Society, ATS, and GOLD), a multicomponent staging system combining FEV1, 6- min walking distance, dyspnea scored

on the MMRC scale, and PaO₂ can better describe health-care resource utilization among COPD patients in different geographic areas. The BODE score outperformed FEV₁ as a predictor of severity in COPD acute exacerbations. The effectiveness of the BODE index in predicting hospital readmission was supported in a prospective research with the same prediction [12]. Another study backs up these findings, claiming that a limited 6-minute walking test increases the chance of COPD hospitalization [13]. Hence, it's possible that the BODE index is higher power to predict the hospital readmissions in COPD patients compared to FEV₁ is due to the different components of the BODE scoring system's evaluation of physical performance status.

A value of more or less than 21 is deemed significant in the BODE Index as a BMI criteria. Due to the severity of COPD, we found a drop in BMI. Emil et al study revealed that BMI decreases in COPD sufferers, as we found in our study, is backed up by Engelem et al and Schols et al [14,15] that looked at the systemic consequences of COPD, we have compared with Kumar et al which equally significant results. As a result of an imbalance in the continual process of protein degradation and replenishment, it is possible that this wasting syndrome seen in patients is contributing. Our study also had a similar significance as Kumar et al, can be attributed to regional changes in Built and corresponding BMI of the study population, and in both the others BMI is in wide ranges as least as 12, and can be due to better clinical facility which helps in there longevity even in malnourished severe COPD cases.

Because COPD patients have hypoxia, erythropoietin is generated, resulting in polycythemia. According to BODE INDEX, mild COPD patients have lower haemoglobin levels than controls, and as severity grows, the mean haemoglobin concentration drops, indicating that these patients may have poor nutrition.

The majority of patients in our study had a right axis deviation (RAD), 86.67% (n=13) of severe COPD patients and 35.3%(n=6) patients in moderate category had RAD, which was also supported by Caird et al [16], who shows that 80% of severe COPD patients have RAD. This can be explained

by the fact that these patients' lung functions and PAH are deteriorating at a faster rate. In Chapell et al, it is only 29%[17]. Hence our study shows that severe BODE index patients are prone for right heart diseases but it's not universal.

As the other studies, Echocardiographic changes were similar, as in our study groups our study attains significant reduction in ejection fraction. This may be due to smoking induced Cardiomyopathy. Due to Bernheim's effect due to paradoxical movement of the interventricular septum causes LV dysfunction in patients with COPD.

More than 16% in patients with COPD demonstrated an incidence of pulmonary hypertension in Arcasoy et al [18]. In our study, the incidence of pulmonary hypertension is 52.5%. Stevens et al showed that the proportion of patients with pulmonary hypertension is higher among patients with severe COPD in which average pulmonary hypertension was 59±7 mmHg. The pulmonary hypertension in affected patients occurs due to pulmonary vasoconstriction because of alveolar hypoxia, acidemia and hypercarbia; increased lung volume causes compression of pulmonary vessels; emphysema lead to loss of small vessels, secondary to hypoxia there is increased viscosity of blood and cardiac output.

Direct effects of TNF-α and the time-dependent and concentration-dependent reductions in total protein has been demonstrated in Li et al [20]. Hypoalbuminemia in COPD patients were demonstrated in Wouters et al [6]. There was a significant reduction in serum albumin concentrations with corresponding increase in severity of COPD as assessed by the BODE score in our study.

As C-reactive protein (CRP) upregulate the production of tissue factors and proinflammatory cytokines by monocytes, associated increase in uptake of LDL by macrophages and expression of adhesion molecules by the human endothelial cells we selected it as inflammatory marker in our study this was demonstrated in Cirillo et al [21] which says a decrease in FEV₁ was associated with a standard deviation increase in serum LDL level. They produce atherosclerotic plaques by interacting with inflammatory markers ending up as Foam cells thus atherogenesis occurs in blood vessel walls. Worsened obstruction of airflow was

found to be seen as there is increase in CRP which was demonstrated in cirillo et al. In Our study, moderate and severe COPD cases were associated with significant levels of low grade systemic inflammation.

The BODE index is a highly valuable prognostic information giving tool, particularly for COPD patients, and the outcomes of this study support the use of the BODE index as a tool for COPD patient assessment.

Limitations of this study includes the predictive value of the BODE Scoring system and FEV1 were not determined prospectively to produce a meaningful difference. Since some patients may avoid clinical care it can't be representative of population as it is conducted in hospital setup.

Male report in our study could not be applied to female population. Some unknown or known causes and medication that may have effects on parameters studied should also be considered.

More studies were needed to see if BODE index can be used as a reliable index to track illness progression. Whether lowering the BODE index improves patients' illness status. More research is needed to determine which therapeutic methods have the most influence on the BODE index.

CONCLUSIONS

The BODE index is valid tool to determine the severity of COPD and is directly associated with the length and intensity of smoking. An increase in cardiac effects with the severity of COPD disease was noted when it was assessed by BODE index. Study suggests that the BODE index is reliable in determining the hospitalization and severity of systemic involvement in COPD patients and not only an indicator of mortality. The BODE index is extremely useful in evaluating COPD patients in any health-care setting.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease. 2021. Available on: [https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD))
2. Li HY, Gao TY, Fang W, Xian Yu CY, Deng NJ, Zhang C, Niu YM. Global, regional and national burden of chronic obstructive pulmonary disease over a 30year period: estimates from the 1990 to 2019 global burden of disease study. *Respirology*. 2023 Jan;28(1):29-36. DOI: 10.1111/resp.14349
3. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016; 21: 14–23. DOI: 10.1111/resp.12660
4. Fernández E, López MJ, Gallus S, Semple S, Clancy L, Behrakis P, et al. Tackling second-hand exposure to tobacco smoke and aerosols of electronic cigarettes: the TackSHS project protocol. *Gac Sanit*. 2020; 34: 77–82. DOI: 10.1016/j.gaceta.2019.07.002
5. Kc R, Shukla SD, Gautam SS, Hansbro PM, O'Toole RF. The role of environmental exposure to non-cigarette smoke in lung disease. *Clinical and translational medicine*. 2018 Dec;7(1):1-2. DOI: 10.1186/s40169-018-0217-2
6. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 Apr;2(1):26-33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS
7. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest*. 2004 Jun 1;125(6):2021-8. DOI: 10.1378/chest.125.6.2021
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, air flow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12. DOI: 10.1056/NEJMoa021322
9. Denehy L, Hornsby WE, Herndon II JE, Thomas S, Ready NE, Granger CL, Valera L, Kenjale AA, Eves ND, Jones LW. Prognostic validation of the body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity (BODE) index in inoperable non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013 Dec 1;8(12):1545-50. DOI: 10.1097/JTO.000000000000032
10. Kian Chung Ong, FRCP; Arul Earnest, MSc; and Suat-Jin Lu, MBBS: A multidimensional grading system (BODE INDEX) as a predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128:3810-3816. DOI: 10.1378/chest.128.6.3810

11. Kumar et al assessment of severity and systemic involvement in COPD by BODE index a cross sectional study 2018.
12. Oroczo-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
13. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97. DOI: 10.1164/rccm.167.5.787
14. Engelen, MP, Schols, AM, Baken, WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7,1793-1797. DOI: 10.1183/09031936.94.07101793
15. Schols, AM, Soeters, PB, Dingemans, AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147,1151-1156. DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1151
16. Carid FI, Wilcken DEL. ECG in chronic bronchitis with generalised obstructive lung diseases - Its relation to ventilatory junction. *Am J Card.* 1962;10:5. DOI: 10.1016/0002-9149(62)90260-6
17. Chappell AG. The electrocardiogram in chronic bronchitis and emphysema. *Brit Heart J.* 1996;28:517. DOI: 10.1136/hrt.28.4.517
18. Arcasoy SM, Christie DJ, et al; Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease; *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167;735. DOI: 10.1164/rccm.200210-1130OC
19. Monninkhof E, van der Valk VD, Van der Palen J, Van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal.* 2003;22(5):815-20. DOI: 10.1183/09031936.03.00047003
20. Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR, Reid MB. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF- κ B activation in response to tumor necrosis factor α . *The FASEB Journal.* 1998;12(10):871-80. DOI: 10.1096/fasebj.12.10.971
21. Cirillo DJ, Agarwal Y, Cassano PA; lipids and pulmonary function in third national health and nutrition examination survey; *Am J Epidemiol* 2002;155: 842-848. DOI: 10.1093/aje/155.9.842

Article history:

Received: 17.09.2023

Revision requested: 20.09.2023

Revision received: 12.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

КОРЕЛЯЦІЯ ІНДЕКСУ BODE З ІНДЕКСОМ ПАЛІННЯ, ПЕРЕБУВАННЯМ У СТАЦІОНАРІ, УРАЖЕННЯМ СЕРЦЯ ТА СТАНОМ ХАРЧУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ: ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

К. Кальяні, Чанпіді Раджеш Редді, Манодж Кумар Мутінені

Медичний коледж Нараяна, Неллор, Індія

manojnlr88@gmail.com

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) вражає широке коло населення, розширення охоплення закладів охорони здоров'я та забезпечення контролю над ХОЗЛ є величезною проблемою. Існує потреба в логічній і надійній системі підрахунку балів, яка б могла ідентифікувати осіб, що потребують діагностичної або терапевтичної допомоги, але не можуть собі її дозволити через кризу бюджету охорони здоров'я.

Ціль: встановити кореляцію індексу BODE з індексом паління, перебуванням у стаціонарі, ураженням серця, станом харчування та системним запаленням.

Матеріали та методи. 40 пацієнтів із симптомами ХОЗЛ були зареєстровані як випадки, а 40 здорових суб'єктів без ХОЗЛ відповідного віку були зареєстровані як контрольні суб'єкти. ІМТ, ОФВ1, відстань, пройдена за 6 хвилин, і шкалу диспное MMRC використовували для генерації індексу BODE, а також проводили ЕХО-кардіографію. Оцінено кореляцію між тяжкістю індексу BODE та ІМТ, перебуванням у стаціонарі, сироватковим альбуміном, гемоглобіном, рівнями CRP, віссю QRS, визначеною за допомогою електрокардіографії, фракцією викиду та легеневою гіпертензією, визначеною за допомогою 2D ЕНСО.

Результати. Загалом 9 пацієнтів мали легкий ХОЗЛ з балом BODE від 0 до 2, у той час як 17 пацієнтів мали помірний ХОЗЛ з балом BODE від 3 до 5, а 14 пацієнтів мали тяжкий ХОЗЛ з балом BODE ≥ 6 . Пацієнти з легким ХОЗЛ використовували 10 пачок цигарок на рік, з середнім – 19 пачок, з важким – 29 пачок на роки. Кількість пачок на рік куріння була суттєво пов'язана з балом BODE ($P=0,01$). Середня тривалість перебування в стаціонарі в групі ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості становила $6 \pm 1,5$ днів, у групі важкого ХОЗЛ – $19 \pm 1,6$ днів. Між ступенем тяжкості та перебуванням у стаціонарі спостерігався значний зв'язок ($P=0,004$). Рівні гемоглобіну були нижчими залежно від тяжкості захворювання ($11,4 \pm 1,29$ vs $9,5 \pm 1,8$ vs $10,62 \pm 2,5$ при легкому, середньому та важкому ХОЗЛ ($P=0,04$). Більшість випадків ХОЗЛ мали відхилення електричної осі серця вправо (RAD), 86,67% ($n=13$) важких випадків ХОЗЛ і 35,3% ($n=6$) випадків ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості мали РА. Середня фракція викиду була нижчою при важкому ХОЗЛ порівняно з ХОЗЛ середнього та легкого ступеня зі значним зв'язком ($48,1 \pm 7,8\%$ vs $69,5 \pm 8,2\%$ vs $65,6 \pm 5,9\%$, $P=0,032$). Спостерігалася позитивна кореляція між тяжкістю ХОЗЛ та рівнями СРБ. Зміни ІМТ та сироваткового альбуміну можна пояснити зниженням харчового статусу пацієнтів з ХОЗЛ, що прямо корелювало з BODE. Пацієнти з важкими ХОЗЛ демонстрували вищі рівні СРБ $65,2 \pm 52,9$ мг/л, порівняно з легкими випадками ХОЗЛ із СРБ $26,5 \pm 19,5$ мг/л. Статистично значущий зв'язок відзначений між тяжкістю захворювання та рівнями СРБ ($p=0,0045$). 10 випадків важкого ХОЗЛ мали легеневу гіпертензію, 2 пацієнти мали легку легеневу гіпертензію, а 2 – помірну. Спостерігався значний зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ та тяжкістю легеневої гіпертензії ($P=0,015$).

Висновок. Індекс BODE є дійсним інструментом для визначення тяжкості ХОЗЛ і безпосередньо пов'язаний з індексом куріння. При оцінці за індексом BODE спостерігалася посилення серцевих ефектів із збільшенням тяжкості ХОЗЛ. Дослідження показує, що індекс BODE є надійним у визначенні госпіталізації та тяжкості системного ураження пацієнтів з ХОЗЛ, а не лише показником смертності.

Ключові слова: індекс BODE, хронічна обструктивна хвороба легень, куріння, електрокардіографія.

CORRELATION OF CLINICAL SCORES AND CT SCAN IN PATIENTS OF ACUTE STROKE

Lahari lavanya Nibhanupudi <https://orcid.org/0009-0008-8775-621X>

Swarna Deepak Kuragayala <https://orcid.org/0009-0008-8775-621X>

R. Prahalad <https://orcid.org/0009-0003-0615-692X>

Apollo institute of medical sciences and research, Hyderabad, Telangana, India

drksdeepak@gmail.com

Background. In India, stroke is associated with high morbidity and mortality. It is important to distinguish between cerebral infarction and hemorrhage in cases of acute stroke since the management of both differ substantially.

Aim. To assess the Siriraj stroke score and Guy's Hospital stroke score in the clinical diagnosis of acute stroke. Study also designed to differentiate cerebral hemorrhage from infarction using the Guy's Hospital score and Siriraj stroke score and to correlate clinical scores with CT brain.

Materials and methods. The study was conducted on 70 patients admitted with acute stroke over a period of 1 year. Siriraj Stroke Score was calculated on admission and Guy's Hospital Score was calculated at and 24 hrs after admission. All patients were subjected to CT scan within 72hrs of admission. The sensitivity, specificity, positive predictive value were calculated for both the scores. These scores were correlated with CT scan of brain using Chi-square test.

Results. Of the 70 patients admitted with acute stroke CT scan of brain showed infarction in 30 patients and hemorrhage in 40 patients. The sensitivity, specificity and PPV for Siriraj Stroke Score were 83.33%, 97.44%, 83.33% for infarction and 97.22%, 85.71%, 94.59% for haemorrhage respectively whereas the corresponding figures for Guy's Hospital Score were 100%, 97.30%, 75% for infarction and 96.97%, 100%, 100% for hemorrhage respectively. The comparability for Siriraj Stroke Score and Guy's Hospital Score was substantial.

Conclusion. CT brain is an accurate, safe and non-invasive procedure for differentiating between cerebral infarction and hemorrhage. However when CT scan facilities are not available, we suggest Siriraj Stroke Score as a simple method of screening patients for Intracerebral hemorrhage, as it is easier to use at bedside and has greater accuracy in diagnosing hemorrhage than Guy's Hospital Score. Guy's Hospital Score is not useful because it can be assessed only after 24hrs of onset of stroke.

Keywords: stroke, Siriraj Stroke Score, Guy's Hospital Score, Computed Tomography.

Background. Stroke is defined as "rapidly developing clinical symptoms and/or signs of focal and at times global (applied to patients in deep coma and those with SAH) loss of cerebral function with symptoms lasting for more than 24hrs or leading to death, with no apparent cause other than that of vascular origin" [1].

Stroke is one among the leading cause of death worldwide. Globally 1 in 4 adults over the age of 25 will have a stroke in their lifetime and this number has increased 50% over the past 17 years [2]. 12.2 million People worldwide will have their first stroke per year one in every three seconds, and 6.5 million will die as a result. The incidence of stroke increases with age, however over 60% of strokes happen to people under the age of 70 yrs[2]. The WHO collaborative study showed that

both in developed and developing countries nearly 1/3rd of stroke patients died within 3 month and 48% died within 1 year [3]. Metabolic risks (high systolic blood pressure (SBP), high body-mass index (BMI), high fasting plasma glucose (FPG), high total cholesterol, and low glomerular filtration rate) account for 71% (64.6–77.1) of stroke burden. Behavioural factors (smoking, poor diet, and low physical activity) account for 47% [41.3 to 54.4] of stroke burden and environmental risks (air pollution and lead exposure) 37.8% [35.0 to 41.0] [4].

It is important to differentiate cerebral infarction and hemorrhage since both differ substantially in their management. The most accurate method of distinguishing cerebral infarction from hemorrhage is CT scan.

In 1984, the Guy's Hospital score was developed as a clinical diagnostic tool for Intracerebral Hemorrhage [5]. The calculations involved in this score were too complex for bedside application. Hence, another score was designed at Siriraj Hospital in Thailand and had a greater acceptance. Till these scoring systems fully evolve it is necessary to test them against the gold standard test i.e. CT scan.

In Thailand, a stroke score known as the Siriraj Stroke Score was developed and has been in use throughout Thailand since 1986 [5]. Daga et al did a comparison of Siriraj and Guy's Hospital score in 160 patients admitted with acute stroke [6]. Celani et al compared the Guy's Hospital stroke score and Siriraj stroke score among 231 consecutive patients and have concluded that when computed tomography is not immediately available and the clinician wishes to start anti-thrombotic treatment, the Siriraj stroke score and Guy's Hospital score can be useful to identify patients at low risk of intracerebral hemorrhage [7].

Siriraj and Guy's Hospital scores can be used to identify patients at a low risk of intracerebral hemorrhage, in randomizing patients in clinical trials of low-risk treatment for the secondary prevention of stroke (in whom CT scanning is not feasible).

This study attempts to test the utility of both these scores in the diagnosis of acute stroke and compare it with CT scan.

Aim: to assess the Siriraj stroke score and Guy's Hospital stroke score in the clinical diagnosis of acute stroke. Study also designed to differentiate cerebral hemorrhage from infarction using the Guy's Hospital score and Siriraj stroke score and to correlate clinical scores with CT brain.

MATERIALS AND METHODS

The study was done in department of Medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research. 70 cases of acute stroke admitted to medical wards were studied for a duration of one year from January 2021 to January 2022. This was a prospective study.

Method of collection of Data

Sampling procedure-purposive sampling

Sample size – 70 cases.

Inclusion Criteria:

The study group consisted of patients admitted to medical wards with a clinical diagnosis of acute stroke (stroke as defined by WHO definition). A detailed history, thorough clinical examination were performed at admission and at end of 24 hours. Siriraj stroke score and Guy's Hospital stroke score were evaluated. All patients were subjected to CT scan head within 72 hours of admission.

Exclusion Criteria:

- Previous history of stroke.

Table 1

Variables of Siriraj Stroke Score

Variables	Clinical features	Score
Level of consciousness	Alert	0
	Drowsy/stupor	1
	Semiconscious/coma	2
Headache (within 2 hrs)	Absent	0
	Present	1
Vomiting	Absent	0
	Present	1
Diastolic blood pressure		
Atheroma markers-	None	0
Diabetes mellitus/angina pectoris/intermittent claudication	One or more present	1

- Subarachnoid haemorrhage.
- Patients with clinical picture suggestive of post-ictal paralysis.
- Patients with history of trauma.

The Siriraj stroke score is calculated as (2.5x level of consciousness) + (2 x vomiting) + (2 x headache) + (0.1 x diastolic B.P.) – (3 x atheroma

markers) -12. A score of less than -1 was considered as infarction more than +1 as hemorrhage, between -1 and +1 were considered as equivocal.

The Guy's Hospital stroke score was calculated at end of 24 hours of admission using thirteen variables.

Table 2

Variables of Guy's Score

Variables	Clinical features	Score
Level of consciousness (24 hours after admission)	Alert Drowsy Unconscious	0 +7.3 +14.6
Apoplectic onset Loss of consciousness Headache within two hours Vomiting Neck stiffness	None or one Two or more	0 +21.9
Plantar responses	Both flexor or single extensor Both extensor	0 +7.1
Diastolic blood pressure (24 hours after admission) (x0.17)		BP x 0.17
Atheroma markers Diabetes, angina, intermittent claudication	None One or more	0 -3.7
History of hypertension	Not present present	0 -4.1
Previous event None Transient ischaemic attack	None Any number of previous events	0 -6.7
Heart diseases	None Aortic or mitral murmur Cardiac failure Cardiomyopathy Atrial fibrillation Cardiomegaly MI within 6 months	0 -4.3 -4.3 -4.3 -4.3 -4.3 -4.3
Constant		-12.6

RESULTS AND DISCUSSION

Seventy cases of acute stroke admitted to Department of Medicine Apollo institute of medical sciences and research were studied. Siriraj

stroke score and Guy's Hospital stroke score were calculated and correlated with CT scan.

The maximum incidence was between 60-70 yrs (32%) in both infarction and hemorrhage groups. There was 1 patient who was in the age group < 30yrs (Table 1). Males accounts higher than females (67.14% vs 32.85%).

Table 3

Age distribution of study group

AGE group	Infarction		Hemorrhage		Total	
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
<30 Yrs	1	3.33%	0	0%	1	1.42%
31-40 Yrs	0	0%	4	10%	4	5.71%
41-50 Yrs	3	10%	4	10%	7	10%
51-60 Yrs	3	10%	6	15%	9	12.85%
61-70 Yrs	22	73.33%	23	57.5%	45	64.28%
>71 Yrs	1	3.33%	3	7.5%	4	5.71%
Total	30	100%	40	100%	70	100%

90% of patient in hemorrhage group and 70% in infarction group had altered consciousness at admission ($P = 0.033$). 70% of patients in hemorrhage group and 10% in infarction group had vomiting on presentation ($P < 0.001$). 70% of hemorrhage group and 16.66% of infarction group had headache on presentation ($P < 0.001$). 12.5% of hemorrhage and 10% of infarction group had atheroma markers (Diabetes mellitus, angina, intermittent claudication) ($P = 0.744$).

Table 4

Comparison of Siriraj Stroke score variables in haemorrhage and infarction group

Variables	Infarction		Haemorrhage		Total		Chi sq	P value
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage		
1.Loss of consciousness								
Alert	9	30	4	10	13	18.57	4.53	0.033*
Drowsy/coma	21	70	36	90	57	81.42		
2.Vomitings								
Present	3	10	28	70	31	44.28	25.0	<0.001**
Absent	27	90	12	30	39	55.71		
3.Headache								
Present	5	16.66	28	70	33	47.14	19.5	<0.001**
Absent	25	83.33	12	30	37	52.85		
4.Atheroma markers								
Present	3	10	5	12.5	8	11.4	0.10	0.744 ns
Absent	27	90	35	87.5	62	88.57		

NS – not significant ($p > 0.05$), * – Significant ($p < 0.05$), ** – Highly significant ($p < 0.001$).

Variables of guy's hospital stroke score:

80% of patients in hemorrhage group had apoplectic onset whereas no patient in infarction group had apoplectic onset ($P<0.001$). 80% of patients in hemorrhage group were drowsy / unconscious as compared to 66.66% in infarction group ($P=0.001$). 100% patients in infarction had bilateral extensor plantar response while 77.5% of patients in hemorrhage group had bilateral extensor plantar response ($P=0.023$) (Table 3).

Risk factors for stroke:

History of hypertension was present in 40% of stroke patients ($P=0.801$). Alcohol consumption was the most common risk factor (52.85%) especially in hemorrhage group (70%) ($P=<0.001$). Smoking was next common risk factor for stroke (48.57%) ($P=0.097$). Associated cardiovascular disease was present in 14.28% of stroke patients ($P=0.263$). Diabetes mellitus was present in 27.14% of stroke patients ($P=0.005$) and hypercholesterolemia in 17.14% of stroke patients ($P=0.542$).

Table 5

Comparison of guy's Hospital stroke score variables in hemorrhage and infarction group

Variables	Infarction		Hemorrhage		Total		Chi sq	P value
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage		
1. Apoplectic onset								
Present	0	0%	32	80%	32	45.71%	41.3	<0.001**
Absent	30	100%	8	20%	38	54.28%		
2. Level of consciousness								
Alert	10	33.33%	2	20%	12	17.14%	9.68	0.001*
Drowsy/unconscious	20	66.66%	38	80%	58	82.85%		
3. Plantar								
Flexion	0	0%	9	22.5%	9	12.85%	5.14	0.023*
B/L Extension	30	100%	31	77.5%	61	87.14%		
4. Atheroma markers								
Present	2	6.66%	2	20%	4	5.71%	0.08	0.766 NS
Absent	28	93.33%	38	80%	66	94.28%		
5. H/O hypertension								
Present	8	26.66%	19	47.5%	27	38.57%	4.19 –	0.040* –
Absent	22	73.33%	21	52.5%	43	61.42%		
Yes	0	0%	0	0%	0	0%		
No	30	100%	40	100%	70	100%		
7. Heart disease								
Present	6	20%	4	10%	10	14.28%	1.40	0.236 ns
Absent	24	80%	36	90%	60	85.71%		

NS – not significant ($p>0.05$), * – Significant ($p<0.05$), ** – Highly significant ($p<0.001$).

Table 6

Risk Factors for Stroke

	Infarction		Hemorrhage		Total		Chi sq	P value
	N	%	N	%	N	%		
1.H/O hypertension	12	40%	16	40%	28	40	0.060	0.801 NS
2.Smoking	18	60%	16	40%	34	48.57	2.745	0.097 NS
3.Cardiovascular disease	6	20%	4	10%	10	14.28	1.400	0.263 NS
4.Alcohol Cosumption	9	30%	28	70%	37	52.85	11	<0.001**
5.Diabetes Mellitus	3	10%	16	40%	19	27.14	7.801	0.005*
6.Hypercholesterol erolemia	4	13.3	8	2%	12	17.14	0.370	0.542 NS

NS – not significant ($p>0.05$), * – Significant ($p<0.05$), ** – Highly significant ($p<0.001$).

Mortality from stroke: Overall mortality of stroke patients included in the study was 27.14% with 40% in haemorrhagic group and 10% in ischemic group ($P=0.005$) (Table 7).

Table 7

Mortality from Stroke

Infarction (n=30)	Hemorrhage(n=40)	Total (n=70)
3 (10%)	16(40%)	19(27.14%)
Chi sq	7.801	P =0.005*

*-Significant ($p<0.05$).

Siriraj score and CT correlation: Out of 40 patients diagnosed as hemorrhage by CT scan head Siriraj stroke score was suggestive of hemorrhage in 35 cases. In 4 cases it was equivocal and it wrongly diagnosed 1 case of hemorrhage as infarction. The sensitivity of Siriraj score for hemorrhage is 97.22%, specificity is 85.71% and positive predictive value of 94.59%.

Table 8

Siriraj stroke score and CT correlation for haemorrhagic stroke

Siriraj Stroke Score	CT Scan diagnosis	
	Hemorrhage	Infarction
>+1	35	2
-1 to +1	4	16
<-1	1	12
Total	40	30
Chi sq	45.438	P <0.001**

Out of 30 patients diagnosed as infarction by CT scan head, Siriraj stroke score was suggestive of infarction in 12 cases, 16 cases were equivocal and it wrongly diagnosed 2 cases of infarction as haemorrhage. The sensitivity of Siriraj score for ischemic stroke is 85.71% specificity is 97.22% and positive predictive value of 92.31% (Table 9).

Table 9

Correlation of infarction in siriraj score and CT scan

Siriraj Stroke Score	CT Scan Diagnosis	
	Infarction	Hemorrhage
<-1	12	1
-1 to +1	16	4
>+1	2	35
Total	30	40
Chi sq	49.221	P <0.001**

**Highly significant.

Out of 30 patients diagnosed as infarction by CT scan head Guy's hospital stroke score was suggestive of infarction in 3 cases. In 27 cases the score was equivocal. The sensitivity for ischemic stroke is 100%, specificity is 97.30% and positive predictive value of 75%.

Table 10

Guy's Hospital Stroke score and CT correlation for ischemic stroke

Guy's Score	CT Scan Diagnosis	
	Infarction	Hemorrhage
<4	3	1
>4 to <24	27	3
>24	0	36
Total	30	40
Chi Sq	51.981	P <0.001**

**Highly significant.

Out of 40 patients diagnosed as hemorrhage by CT scan head Guy's hospital stroke score was suggestive of hemorrhage in 36 cases. In 3 cases the score was equivocal and it wrongly diagnosed 1 case of hemorrhage as infarction. The sensitivity of Guy's score for hemorrhagic stroke is 97.30%, specificity is 100% and positive predictive value is 100%.

Table 11

Guy's hospital stroke score and CT correlation for haemorrhagic stroke

Guy's score	CT scan diagnosis	
	Hemorrhage	Infarction
>24	36	0
>4 and <24	3	27
<4	1	3
Total	40	30
Chi sq	47.221	P <0.001**

**Highly significant.

Seventy cases of acute stroke admitted to Apollo Institute of Medical College were studied. Both Siriraj stroke score and Guy's Hospital stroke score were calculated and correlated with CT scan.

In our study, the maximum incidence of stroke was between 60 to 70 years of age (64.28%). There were 47 males and 23 females in the study group. Alcohol consumption was the most common risk factor (52.85%) especially in hemorrhage group (70%). 40% of patients were hypertensives. 48.57% of patients were smokers. 27.14% of patients had history of diabetes mellitus, 17.14% had hypercholesterolemia, and 14.28% of patients had associated cardiovascular disease. The risk factor found in the study group were alcohol consumption, smoking, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, cardiovascular disease in decreasing order of frequency.

In a ICMR study, hypertension, smoking, diabetes mellitus and low hemoglobin were identified as risk factor for stroke in Indian patients.⁸ A study have observed that more than one third of stroke cases had hypertension, cardiovascular disease was seen in 42.8%, 51% were smokers, 18.9% were diabetics and hyperlipidemia was seen in 16.3% [9].

Mortality: 3 patients in infarction group (10%) and 16 in hemorrhage group (40%) expired. The mortality in the study group was more in hemorrhage group than in ischemic group ($P < 0.005$). Nilamadhab Kar et al observed 30% mortality in stroke population of which 38% were due to non-neurological causes [10].

Siriraj stroke score and CT correlation:

CT scan showed cerebral infarction in 30 cases and cerebral hemorrhage in 40 cases in our study.

Table 12

Comparison of sensitivity of Siriraj score, predictive value of a positive test, Sensitivity of Guy's Hospital Stroke score, Positive predictive value of Guy's Hospital Stroke score in the diagnosis of infarction and hemorrhage

Comparison of sensitivity of Siriraj score		
STUDY	INFARCTION	HEMORRHAGE
Kehinde et al [11]	71%	79%
Qaiser et al [12]	71.4%	78%
Singh et al [13]	92.5%	83.33%
Present Study	85.71%	97.22%
Comparison of predictive value of a positive test		
STUDY	INFARCTION	HEMORRHAGE
Kehinde et al	91%	63%
Qaiser et al	87%	83%
Singh et al	81.2%	86.9%
Present study	92.31%	94.59%
Comparison of Sensitivity of Guy's Hospital Stroke score in the diagnosis of infarction and hemorrhage		
STUDY	INFARCTION	HEMORRHAGE
Pavan et al [14]	94.54%	80%
Yungandhar et al [15]	90%	94.46%
Present study	100%	97.30%
Comparison of Positive predictive value of Guy's Hospital Stroke score in the diagnosis of infarction and hemorrhage		
STUDY	INFARCTION	HEMORRHAGE
Pavan et al	92.85%	84.21%
Yugandhar et al [15]	100%	95.24%
Present study	75%	100%

The sensitivity of Siriraj stroke score in diagnosing infarction was 85.71% and that in diagnosing hemorrhage was 97.22%. The positive predictive accuracy of Siriraj stroke score for cerebral infarction and hemorrhage was 92.31% and 94.59% respectively. Sensitivity was 85.71% for infarction and 97.22% for hemorrhage ($P < 0.001$).

Guy's hospital score and CT correlation:

The sensitivity of Guy's Hospital stroke score in diagnosing infarction in the present study is 100% and that for hemorrhage is 97.30% ($P < 0.001$). The positive predictive accuracy of Guy's Hospital stroke score for cerebral infarction and hemorrhage was 75% and 100% respectively. The sensitivity for infarction was more in Guy's Hospital score (100%) as compared to Siriraj stroke score (85.71%) Siriraj stroke score and Guy's hospital score had an almost equal sensitivity for hemorrhage (97.22% vs 97.30%) (Table 12).

The Siriraj stroke score is much simpler, easier to calculate and time needed to calculate is much less than Guy's Hospital score, which is difficult to calculate, needs detailed evaluation and at least monitoring for 24 hours. When clinician wishes to start antithrombotic treatment while waiting for CT scan results, they can rely on Siriraj stroke score as the sensitivity to detect hemorrhage is equal to Guy's Hospital score.

Prospects for future research

Further validation studies requiring large number of participants are needed before wide

acceptance of Siriraj stroke score as and Guy's Hospital stroke score as screening tools in clinical diagnosis of acute stroke.

CONCLUSION

CT scan head is an accurate, safe and non-invasive procedure for differentiating between cerebral hemorrhage and infarction. However, when CT scan facilities are not available, we suggest Siriraj stroke score as a simple method of screening patients for intra cerebral haemorrhage, as it is easier to use at bedside and has similar accuracy in diagnosing hemorrhage as Guy's Hospital score. Guy's Hospital score is not useful because it can be assessed only after 24 hours of onset of stroke. This deprives the management to all thrombotic patients in speculated time window of modern management. These scores can also be used as screening in patients with low risk of stroke for secondary prevention of stroke in whom CT scan is not feasible.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

Table 13

Comparison of this study with previous studies on Guy's hospital and Siriraj stroke scores

Author	Infarction		Hemorrhage	
	Sensitivity	Specificity	sensitivity	Specificity
SIRIRAJ STROKE SCORE				
Clifford et al	69	83	65	88
Pavan MR et al	87.93	74	77.27	87.93
Hawkins et al [16]	61	85	48	85
Kochar et al [17]	73	92	85	73
Present study	85.71	97.22	97.22	85.71
GUY'S HOSPITAL SCORE				
Pavan MR et al	94.54	80		94.54
Hawkins et al	78	70		95

REFERENCES

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2366492/>
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *International Journal of Stroke.* 2022;17(1):18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917.
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6966542/>
4. Jose Biller, Belsy B core "Vascular diseases of the nervous system ischemic cerebrovascular disease" chapter 57 in *Neurology in clinical practice.* Bradley WG et al USA. Butter worths Heinemann 3rd edition 2000; 1125 -1166.
5. Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ.* 1991;302(6792):1565-7. DOI: 10.1136/bmj.302.6792.1565.
6. Daga MK, Sarin K, Negi VS. Comparison of siriraj and Guy's Hospital score to differentiate supratentorial ischemic and hemorrhagic strokes in the Indian population. *J. Assoc. physicians India* 1994; 42: 302-3. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7860548/>
7. Celani MG, Righetti E, Migliacci R, Zampolini M, Antoniutti L, Grandi FC, Ricci S. Comparability and validity of two clinical scores in the early differential diagnosis of acute stroke. *BMJ.* 1994;308(6945):1674-6. DOI: 10.1136/bmj.308.6945.1674.
8. Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Alt Med Biol.* 2002;3(1):21-7. DOI: 10.1089/152702902753639513.
9. Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 332(4):238-48. DOI: 10.1056/NEJM199501263320408.
10. Nilamadhah Kar et al. Mortality in stroke – A prospective study of seventy patients. *An abstract JAPI* 2001; 49:48.
11. Kolapo KO. Influence of admission blood pressure on case fatality and clinical outcome in acute ischemic stroke. *Faculty of internal medicine.* 2008.
12. Rahman A, Jamal Q. Comparison of Siriraj Stroke Score With Computerized Tomography in Establishing the Type of the Stroke Among Pakistani Population. *Neurology* 2015; 84 (14 Supplement) P1.078. Available on: https://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P1.078/tab-article-info
13. Singh H, Gupta JB, Gupta MS, Aggarwal R. Assessment of utility of Siriraj Stroke Score (SSS) in stroke patients of Pt. BD Sharma PGIMS hospital, Rohtak, India. *Medical Journal of Indonesia.* 2001;10(3):164-8. DOI: 10.13181/mji.v10i3.26.
14. Pavan MR, Madi MD, Achappa B, Unnikrishnan B. Comparison of Siriraj stroke score with computerized tomography in ascertaining stroke type among South Indians. *Int J Biol Med Res.* 2012;3(3):1930-3. Available on: www.biomedscidirect.com
15. Muddada Yugandhar, Balakrishna GT, Gagan Behara, Sarma VSN Rachakonda. Prospective Study of Importance of Clinical Scores in the Differentiation of Stroke Subtypes. *JMSCR;* 07(12):623-627. DOI: 10.18535/jmscr/v7i12.109.
16. Hawkins GC, Bonita R, Broad JB, Anderson NE. Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate stroke subtypes in population-based studies. *Stroke.* 1995;26(8):1338-42. DOI: 10.1161/01.str.26.8.1338.
17. Kochar DK, Joshi A, Agarwal N, Aseri S, Sharma BV, Agarwal TD. Poor diagnostic accuracy and applicability of Siriraj stroke score, Allen score and their combination in differentiating acute haemorrhagic and thrombotic stroke. *J Assoc Physicians India.* 2000;48(6):584-8. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11273535/>

Article history:

Received: 18.09.2023

Revision requested: 20.09.2023

Revision received: 12.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

КОРЕЛЯЦІЯ КЛІНІЧНИХ БАЛІВ І СКАНУВАННЯ ЗОРУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНСУЛЬТОМ

Лахари Лаванья Нібханунуді, Сварна Дінак Кесаріхан, Р. Прахладу

Інститут медичних наук і досліджень Arolo, Хайдарабад, Телангана, Індія

drksdeepak@gmail.com

Актуальність. В Індії інсульт пов'язаний з високою захворюваністю та смертністю. Важливо розрізняти церебральний інфаркт і крововилив у випадках гострого інсульту, оскільки лікування обох суттєво відрізняється.

Ціль: Оцінити Siriraj Stroke Score та Guys's Hospital Score у клінічній діагностиці гострого інсульту. Дослідження також було розроблено для того, щоб відрізнити церебральний крововилив від інфаркту за допомогою оцінки лікарні Гая та оцінки інсульту Сірайджа та співвіднести клінічні оцінки з КТ головного мозку.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 70 хворих, які поступили з гострим інсультом протягом 1 року. Оцінка Siriraj Stroke Score була розрахована під час надходження, а оцінка Guys's Hospital Score розрахована через 24 години після надходження. Усі пацієнти були піддані КТ протягом 72 годин після надходження. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність були розраховані для обох балів. Ці оцінки корелювали з КТ мозку за допомогою тесту Хі-квадрат.

Результати. Із 70 пацієнтів, які поступили з гострим інсультом, КТ головного мозку виявила інфаркт у 30 пацієнтів і крововилив у 40 пацієнтів. Чутливість, специфічність і PPV для шкали Siriraj Stroke Score становили 83,33%, 97,44%, 83,33% для інфаркту та 97,22%, 85,71%, 94,59% для кровотечі відповідно, тоді як відповідні показники для шкали Guys Hospital Score становили 100%, 97,30%, 75% для інфаркту та 96,97%, 100%, 100% для крововиливу відповідно. Порівнянність показників Siriraj Stroke Score і Guy Hospital Score була значною.

Висновок. КТ головного мозку є точною, безпечною та неінвазивною процедурою для диференціації інфаркту мозку від крововиливу. Однак, коли засоби комп'ютерної томографії недоступні, ми пропонуємо Siriraj Stroke Score як простий метод скринінгу пацієнтів на внутрішньомозковий крововилив, оскільки його легше використовувати біля ліжка та він має більшу точність у діагностиці кровотечі, ніж оцінка Guys's Hospital Score. Лікарняний бал Гая не є корисним, оскільки його можна оцінити лише через 24 години після початку інсульту.

Ключові слова: інсульт, шкала Siriraj Stroke Score, оцінка Guys Hospital, комп'ютерна томографія.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ОЦІНКИ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

^{1,2} **Кирилюк М.Л.** <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

³ **Сук С.А.** <http://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

¹ ТОВ «Академічний медичний центр», Київ, Україна

² Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³ Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня МОЗ України, Київ, Україна

sasuk1972@gmail.com

Актуальність. Встановлена участь фракталіну, кластеріну і sICAM у патогенезі діабетичних ускладнень очного дна. Розробка методів математичної оцінки прогнозу розвитку та перебігу діабетичного макулярного набряку (ДМН) за участю цих цитокінів є актуальною проблемою сучасної офтальмології та ендокринології.

Ціль: Розробити прогностичні математичні моделі оцінки ймовірності розвитку та прогресування ДМН у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу на основі вивчення вмісту фракталіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове вибіркове одномоментне відкрите спостережне дослідження 82 пацієнтів (145 очей) з ДМН при ЦД 2 типу, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років ($\pm SD$). У сироватці крові пацієнтів методом ІФА визначали концентрацію фракталіну, кластеріну і sICAM-1, проводили інструментальне обстеження очного дна. Використовували багатомірний дискримінантний аналіз за допомогою програми «SPSS 9.0». Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Було розроблено 3 моделі із лінійними комбінаціями досліджуваних показників та отримані відповідні формули функцій класифікацій (ФК).

Результати. Моделі оцінки ризику розвитку та прогресування ДМН у хворих на ЦД 2 типу характеризуються тим, що на першому етапі фіксують тривалість ЦД, проводять вимірювання в сироватці крові концентрації фракталіну, кластеріну і sICAM-1. Далі за допомогою офтальмоскопії встановлюють наявність та тяжкість ДМН, присвоюють код 1 – наявність супутньої діабетичної ретинопатії (ДРП), код 2 – відсутність ДРП. На кінцевому етапі підраховують функції класифікації ФК1 та ФК2 або ФК2 та ФК3 (залежно від моделі), порівнюють ФК1 і ФК2 або ФК2 і ФК3 і визначають за відповідними формулами яка з них більша. Причому прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз – можлива стабілізація патологічного процесу, а якщо $ФК2 > ФК1$ або $ФК3 > ФК2$, то прогноз – ймовірність прогресування патологічного процесу.

Висновки. Інформативність математичних моделей оцінки прогностичної значущості цитокінів фракталіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові в розвитку та прогресуванні ДМН у хворих на ЦД 2 типу становить 62,5–77,5 % залежно від виду моделі.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; цукровий діабет 2 типу; математична модель.

Актуальність. Через високу поширеність цукрового діабету ЦД 2 типу в світі ДМН є однією з головних причин порушення зору у діабетичних пацієнтів [1, 2, 3]. ДМН – це багатофакторне ускладнення ЦД, може виникати на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії, навіть до видимих змін у судинах сітківки [4, 5]. Макулярної набряк присутній в цілому у 25% хворих на ЦД, залишається

клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору [6]. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 25% у пацієнтів з ЦД 2 типу.

На сьогодні розуміння патогенезу ДМН активно розвивається [7] і це має важливі клінічні наслідки, оскільки дає офтальмологам

можливість адаптувати терапію ДМН згідно сучасного стану наукових розробок, в т.ч. із застосуванням сучасних методів математичного моделювання [8]. Попередні дослідження показали роль фракталіну, кластерину і sICAM-1, що активно наразі досліджуються, в патогенезі ДМН [9, 10, 11, 12, 13], але прогностичне значення цих цитокінів досі не відомо.

Ціль: Розробити прогностичні математичні моделі оцінки ймовірності розвитку та прогресування ДМН у хворих на ЦД 2 типу на основі вивчення вмісту фракталіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одноцентрове вибіркове одномоментне відкрите спостережне дослідження у 82 пацієнтів (145 очей) з ДМН при ЦД 2 типу, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років ($\pm SD$) (див. табл. 1).

При визначенні ступеня тяжкості ДМН було віддано перевагу класифікації Американської

Академії Офтальмології (2014), відповідно до якої ми розділили хворих з ДМН на 4 групи: 0 – ДМН відсутній, 1 – ДМН легкий, 2 – ДМН помірний, 3 – ДМН тяжкий.

При проведенні статистичного аналізу не було виявлено відмінностей за віком між пацієнтами 4-ох груп ($p=0,55$ за критерієм Крускала-Уолліса), що вказує на рівномірність розподілу набраних пацієнтів. Найменша тривалість діабету була закономірно нижчою в групі ДМН0.

Обстеження хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Усім пацієнтам було проведено гормонально-метаболічне та офтальмологічне (інструментальне) обстеження.

Критеріями включення у дослідження була добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік – понад 18 років, наявність ЦД 2 типу. Критеріями невключення були наявність ендокринних захворювань, що приводять до ЦД за типом

Таблиця 1

Демографічні показники пацієнтів з ЦД 2 типу та ДМН

Показник	Me ($Q_I - Q_{III}$) [Min; Max]				Рівень значимості відмінності, p
	ДМН0 (n=12)	ДМН1 (n=18)	ДМН2 (n=25)	ДМН3 (n=27)	
Вік, років	62 (55,5 – 70,0) [43; 80]	66 (61,0 – 68,0) [25; 83]	65 (60,0 – 70,0) [49; 79]	68 (60,25 – 71,5) [39; 84]	0,55
Тривалість діабету, років	8 [#] (5,0 – 18,0) [1; 25]	20 ^{*&} (18,0 – 22,0) [13; 35]	15 (10,75 – 18,0) [10; 34]	13 [#] (10,0 – 16,0) [2; 30]	0,001

Примітки: при порівнянні показників використано критерій Kruskal – Wallis ANOVA; для проведення постеріорних порівнянь використано Dunn критерій: * – відмінність від групи ДМН0 статистично значима, $p<0,05$; # – відмінність від групи ДМН1 статистично значима, $p<0,05$; & – відмінність від групи ДМН3 статистично значима, $p<0,05$. В круглих дужках вказані значення першого (Q_I) і третього (Q_{III}) кватилей значення показника, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення.

2, ЦД 1 типу, онкологічні, проліферативні та нейродегенеративні захворювання, наявність протеїнуриї, пошкодження зорового нерва, глаукоми і зрілої катаракти.

Концентрацію кластерину в сироватці крові (мкг/мл) визначали методом ІФА за допомогою набору «Human Clasterin ELISA» фірми «BioVendor» (Чехія), фракталкіну (нг/мл) - методом ІФА за допомогою набору «RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol» фірми «Ray Biotech, Inc» (США), sICAM-1 (нг/мл) - методом ІФА з використанням набору «Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive» фірми «Bender MedSystem GmbH» (Австрія).

Із статистичних методів було застосовано та проведено багатомірний дискримінантний аналіз за допомогою сертифікованої комп'ютерної програми «SPSS 9.0». Критичний рівень статистичної значимості відмінностей було прийнято за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН

було проведено дискримінантний аналіз аби виявити набір яких показників статистично значимо відрізняє хворих без ДМН (група ДМН0) із пацієнтами з ДМН 1 ступеня (ДМН1 – група 1), ДМН 2 ступеня (ДМН2 – група 2) і ДМН 3 ступеня (ДМН3 – група 3).

Результати пошуку ефективних моделей та структура моделей наведені в таблиці 2.

Модель 1 представляє дискримінацію груп без ДМН і з ДМН без урахування тяжкості захворювання з інформативністю 65,0% ($p=0,02$). Внесок в формування ДМН дає зниження рівня кластерину, підвищення рівня фракталкіну і зниження рівня sICAM. Додавання в набір вихідних даних інформації щодо тривалості ЦД підвищує інформативність цієї моделі до 77,5% ($p=0,002$).

Виходячи із показників моделі 2, «позитивний» внесок в розвиток ДМН дає тривалість ЦД, що може вказує на її роль промоутера розвитку ДМН на тлі збільшення рівня фракталкіну, як індикатора ступеня відповіді нейроглії на неспецифічне низькоградуальне запалення. Протилежний за спрямованістю «негативний» (протекторний) внесок в розвиток ДМН

Таблиця 2

Параметри моделей дискримінантних функцій за участі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові та тривалості діабету

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД)	Інформативність (%) і статистична значимість дискримінантних функцій (p)	Координати центроїдів положення груп на площині по вісі X
<i>Модель 1</i>		65,0%	Гр 0 (0,85)
Фракталкін	- 0,11	ФД1 ($p=0,02$)	Гр ₁₊₂₊₃ (-0,15)
Кластерин	0,31	ФК _{ДМН(0)} = 83,3%	
sICAM	1,05	ФК _{ДМН(1+2+3)} = 61,7%	
<i>Модель 2</i>		77,5%	Гр 0 (1,14)
Фракталкін	- 0,13	ФД1 ($p=0,002$)	Гр ₁₊₂₊₃ (-0,20)
Кластерин	0,21	ФК _{ДМН(0)} = 75,0%	
sICAM	0,88	ФК _{ДМН(1+2+3)} = 77,9%	
Тривалість ЦД	- 0,67		

Примітки: ДМН(0) – діабетичний макулярний набряк відсутній (контроль), ДМН(1+2+3) – діабетичний макулярний набряк присутній, ФД – функції дискримінації, ФК – функції класифікації, ЦД – цукровий діабет.

дає більш високий рівень кластерину (антиапоптотична активність) на тлі високого рівня sICAM (індикатор стану мікроциркуляції).

Функції класифікації моделі 1 та моделі 2 представлені нижче.

Модель 1.

$$\Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = -107,399 + 8,23473 \cdot \Phi p + 0,558618 \cdot K_{\text{л}} + 0,252003 \cdot \text{sICAM}$$

$$\Phi K2_{\text{ДМН}(1+2+3)} = -95,1158 + 8,4412 \cdot \Phi p + 0,540849 \cdot K_{\text{л}} + 0,232629 \cdot \text{sICAM}$$

Модель 2.

$$\Phi K2_{\text{ДМН}(0)} = -107,436 + 8,26971 \cdot \Phi p + 0,559227 \cdot K_{\text{л}} + 0,251256 \cdot \text{sICAM} + 0,0374847 \cdot \text{ТривЦД}$$

$$\Phi K3_{\text{ДМН}(1+2+3)} = -95,7866 + 8,5899 \cdot \Phi p + 0,543438 \cdot K_{\text{л}} + 0,229456 \cdot \text{sICAM} + 0,15938 \cdot \text{ТривЦД}$$

Модель 3 дозволяє представити графічне зображення об'єктів на площині ФД1 і ФД2 (див. рисунок). Як впливає з координат центрів (центроїдів), на осі Х групи розподілені відповідно від періоду відсутності ДМН (гр₀)

Об'єднання груп ДМН2 і ДМН3 і побудова моделі за трьома групами (ДМН0, ДМН1 і ДМН2+3) привели до наступних результатів (табл. 3). В прогресування ДМН надають свій внесок тривалість ЦД, наявність ДРП, зниження рівнів кластерину на тлі підвищення рівня фракталкіну і зниження вмісту sICAM.

до його формування та прогресування (гр₁ та гр₂₊₃). По осі Y спостерігається найбільша дискримінація між групами ДМН1 і ДМН2+3.

Функції класифікації моделі 3 представлені нижче.

$$\Phi K1_{\text{ДМН}(0)} = -111,278 + 8,57411 \cdot \Phi p + 0,562616 \cdot K_{\text{л}} + 0,257994 \cdot \text{sICAM} - 0,139202 \cdot \text{ТривЦД} + 7,72433 \cdot \text{ДРП}$$

$$\Phi K2_{\text{ДМН}(1)} = -101,108 + 8,5887 \cdot \Phi p + 0,544401 \cdot K_{\text{л}} + 0,235155 \cdot \text{sICAM} + 0,0261057 \cdot \text{ТривЦД} + 10,1873 \cdot \text{ДРП}$$

$$\Phi K3_{\text{ДМН}(2+3)} = -105,68 + 9,06663 \cdot \Phi p + 0,552074 \cdot K_{\text{л}} + 0,241348 \cdot \text{sICAM} - 0,102963 \cdot \text{ТривЦД} + 11,8493 \cdot \text{ДРП}$$

Таблиця 3

Параметри моделей дискримінантних функцій за участі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові, тривалості діабету та наявності ДРП

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД)		Інформативність (%) і статистична значимість дискримінантних функцій (p)	Координати центроїдів положення груп на площині по осі Х
	ФД1	ФД2		
Модель 3			62,5%	Гр ₀ (-1,65; -0,04)
Тривалість ЦД	0,23	0,95	ФД1 (p=0,0001)	Гр ₁ (0,23; 0,74)
ДРП	0,77	-0,60	ФД2 (p=0,025)	Гр ₂₊₃ (0,31; -0,24)
Фракталкін	0,11	-0,26	ФК _{ДМН(0)} = 58,3%	
Кластерин	-0,11	-0,15	ФК _{ДМН(1)} = 70,6%	
sICAM	-0,50	-0,38	ФК _{ДМН(2+3)} = 60,8%	

Примітки: ДМН(0) – діабетичний макулярний набряк відсутній (контроль), ДМН(1) – діабетичний макулярний набряк 1 ступеня, ДМН (2+3) – діабетичний макулярний набряк 2–3 ступеня, ФД – функції дискримінації, ФК – функції класифікації, ЦД – цукровий діабет.

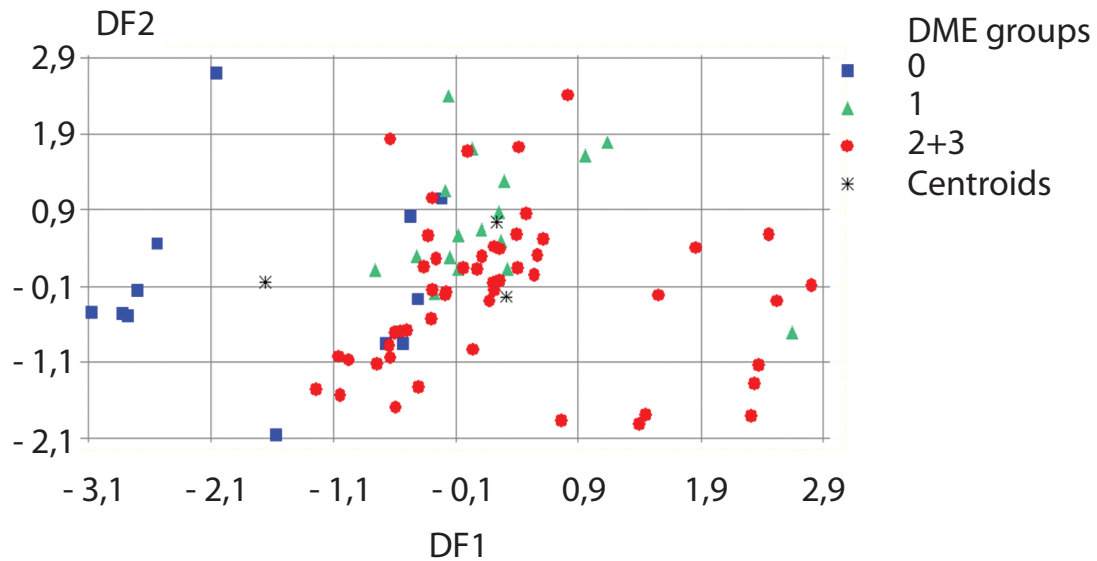


Рис. 1. Розсіювання об'єктів в площині функцій дискримінації ФД1 (DF1) і ФД2 (DF2)

Розрахунок (прогнозування) розвитку і прогресування ДМН відбувається наступним чином. Спочатку вимірюють концентрації фракталіну, кластеріну і sICAM в плазмі крові, з'ясовують тривалість діабету і наявність ДРП (залежно від моделі). Далі за отриманими даними підраховують функціональні класи (сeu функції класифікації – ФК) ФК1, ФК2 або ФК3 залежно від обраної моделі і формули. На кінцевому етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3 і визначають яка з них більша. Прогностичне рішення приймають як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз – можлива певна стабілізація патологічного процесу. У разі, якщо $ФК1 < ФК2$ або $ФК2 < ФК3$, то прогноз – існує ймовірність прогресування патологічного процесу від більш легкої форми ДМН до більш тяжкої.

ВИСНОВКИ

Інформативність математичної моделі із урахуванням вмісту фракталіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові складає 65,0%, із додатковим урахуванням тривалості діабету – 77,5% та наявності ДРП – 62,5%.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Роботу виконано в рамках НДР УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України «Роль гормонально-метаболических предикторів у формуванні та розвитку діабетичної ретинопатії» (№ держреєстрації 0119U001420, 2018-2020).

Установою, що фінансувало дослідження, є МОЗ України.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-analysis for eye disease (META-EYE) study group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012; 35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2012;12(4):346–354. DOI: 10.1007/s11892-012-0283-6.
4. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;9(1):52–59. DOI: 10.4103/0974-9233.92116.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol. 2009;54:1-32. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001.

6. Antonetti DA, Klein R, Gardner WT. Diabetic Retinopathy N Engl J Med. 2012;366:1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMr1005073.
7. Kyryliuk M, Suk S. Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022;18(3):180–183. DOI: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166.
8. Kyryliuk ML, Mogilevskyy SY, Serdiuk, VM. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of the Endocrine Society. 2021;5(Issue Supplement_1):A412–A413. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.841.
9. Kyryliuk ML, Suk SA. The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy. Journal of the Endocrine Society. 2020;4(Issue Supplement_1): MON-668. DOI: 10.1210/jendso/bvaa046.049.
10. Kim J-H, Kim J-H, Yu Y-S, et al. Clusterin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(3):1659–1665. DOI: 10.1167/iovs.09-3615.
11. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. Front Cell Neurosci. 2016;10:303. DOI:10.3389/fncel.2016.00303.
12. Kyryliuk M, Suk S. The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. Journal of the Endocrine Society. 2022;6(Issue Supplement_1):A334–A335. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.694.
13. Suk SA, Kyryliuk ML, Rykov SO. Blood sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus patients with various grades of DME. J ophthalmol. (Ukraine). 2019;5:18-21. DOI: 10.31288/oftalmolzh201951821.

Article history:

Received: 05.09.2023

Revision requested: 10.09.2023

Revision received: 15.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

MATHEMATICAL MODELING OF ASSESSMENT OF THE PROBABILITY OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

^{1,2} Kyryliuk M.L., ³ Suk S.A.

¹«Academic Medical Center» LLC, Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

sasuk1972@gmail.com

Background. The participation of fractalkine, clusterin and sICAM in the pathogenesis of diabetic complications of the fundus was established. The development of methods of mathematical assessment of the prognosis of the development and course of diabetic macular edema (DME) with the participation of these cytokines is an actual problem of modern ophthalmology and endocrinology.

Aim: To develop the prognostic mathematical models for assessing the probability of development and progression of DME in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 based on the study of the content of blood serum fractalkine, clusterin and sICAM-1.

Material and methods. A single-center selective one-moment open observational study of 82 patients (145 eyes) with DME in type 2 diabetes, divided into 4 groups according to the severity of DME, was conducted. The average age of the patients was 65.25 ± 10.85 years, the average duration of diabetes was 14.0 ± 7.05 years ($\pm$ SD). The concentration of blood serum fractalkine (Frl), clusterin (Cls) and sICAM-1 was determined by the ELISA, and an instrumental examination of the fundus was performed. Multivariate discriminant analysis was used with the "SPSS 9.0" program. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant. 3 models with linear combinations of the investigated indicators were developed and corresponding formulas of classification functions (FC) were obtained.

Results. Models for assessing the risk of DME development and progression in patients with type 2 DM characterize by the fact that, at the first stage, fix the duration of diabetes mellitus (DD), and measure the concentration of blood serum fractalkine, clusterin, and sICAM-1. Further, with the helpness of ophthalmoscopy, determine the presence and severity of DMN, assigning the code 1 - the presence of concomitant diabetic retinopathy (DRP), the code 2 - the absence of DRP. At the final stage, calculate the classification functions FK1 and FK2 or FK2 and FK3 (depending on the model), compare FK1 with FK2 or FK2 with FK3, and determine which of them is larger according to the appropriate formulas. Moreover, the prognostic decision takes as the choice of the FC that is more important. So, if $FK1 > FK2$, the prognosis is possible the stabilization of the pathological process, and if $FK2 > FK1$ or $FK3 > FK2$, then the prognosis is the probability of progression of the DME.

The main model is presented below:

$$FK1_{DME(0)} = -111,278 + 8,57411 \cdot Frl + 0,562616 \cdot Cls + 0,257994 \cdot sICAM - 0,139202 \cdot DD + 7,72433 \cdot DRP$$

$$FK2_{DME(1)} = -101,108 + 8,5887 \cdot Frl + 0,544401 \cdot Cls + 0,235155 \cdot sICAM + 0,0261057 \cdot DD + 10,1873 \cdot DRP$$

$$FK3_{DME(2+3)} = -105,68 + 9,06663 \cdot Frl + 0,552074 \cdot Cls + 0,241348 \cdot sICAM - 0,102963 \cdot DD + 11,8493 \cdot DRP$$

Conclusion. The informativeness of mathematical models for assessing the prognostic significance of serum cytokines fractalkine, clusterin and sICAM-1 in the development and progression of DME in patients with type 2 diabetes is 62.5-77.5%, depending on the type of model.

Key words: diabetic macular edema; type 2 diabetes; mathematical model.

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧКА У ДІТЕЙ З СУБКОМПЕНСОВАНОЮ ІШЕМІЄЮ ПРИ ЙОГО ГОСТРОМУ ПЕРЕКРУТІ

¹Волос Л. І. <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>

²Горбатюк О. М. <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

³Веселий М. Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4340-4924>

³Веселий С. В. <https://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

⁴Лавров Д. В. <https://orcid.org/0000-0003-2940-3375>

⁵Гладкий А. П. <https://orcid.org/0000-0002-3085-9399>

⁵Усенко Т. В. <https://orcid.org/0000-0001-5477-4739>

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

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака Національної Академії медичних наук України,
м. Київ, Україна

⁴«Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ», Україна

⁵«Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро, Україна

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Гострий перекрут яєчка є урологічним невідкладним станом серед хлопчиків-підлітків та молодих чоловіків, який характеризується повертанням та скручуванням сім'яного канатика разом з судинами, що знаходяться у ньому, навколо вертикальної або горизонтальної осі. Виникнення цього стану призводить до ішемії яєчка, а своєчасна діагностика та відповідне лікування мають вирішальне значення для запобігання втрати органу.

Ціль: Дослідити гістопатологічні зміни та імуногістохімічні особливості яєчок у дітей з гострим перекрутом у терміни від 6,1 до 12 годин від початку клінічних симптомів.

Матеріали та методи. Проведене гістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів тканин яєчок, взятих під час операції деторсії та орхіопексії у терміни від 6,1 до 12 годин від початку клінічних симптомів гострого однобічного перекруту у 7 хворих.

Результати. За нашими даними, з кожною годиною захворювання у терміни від 6,1 до 12 годин після гострої тугорсії яєчка, спостерігалася негативна динаміка змін морфологічних структур ураженої статеві гонади. Якщо на межі 6–7 години від початку захворювання ми спостерігали зворотні пошкодження тканин яєчка майже у 100% випадків, то у хворих з 12-годинним перекрутом осередкові незворотні зміни у яєчку діагностувалися майже у 28,6% випадків. Морфологічними ознаками втрати життєздатності була осередкова загибель інкреторних (стероїдогенез) та екскреторних (сперматогенез) клітин яєчка, тяжкі ушкодження сперматогенного епітелію сім'яних каналців. Морфологічно спостерігалися великі крововиливи і дифузне просякання кров'ю інтерстиціуму, тромби, поодинокі лейкоцити, визначалися пікноз ядер сперматогенного епітелію і злущування клітин, діагностувалися деформовані сім'яні каналці з їх частковим або повним спустошенням. У деяких полях зору відсутні клітини Лейдіга або діагностувалися клітини-тіні, особливо навколо спустошених та некротизованих каналців. Проте невелика кількість клітин сперматогенного епітелію в сім'яних каналцях характеризувалася ШИК-позитивною реакцією на глікоген та глікопротеїни, що означало їх функціональну збереженість.

Висновки. Встановлено, що зі збільшенням часу гострого повного перекруту яєчка розвиваються прогресуючі морфологічні зміни в гонаді. У хворих з 12-годинним перекрутом осередкові незворотні зміни у яєчку діагностувалися майже у 28,6% випадків, характеризувалися вогнищевою загибеллю інкреторних (стероїдогенез) та екскреторних (сперматогенез) клітин яєчка, ушкодженням клітин сперматогенного епітелію.

З ціллю уніфікації та систематизації патологічних змін у яєчку за його перекрутом в залежності від часу з початку захворювання, ми пропонуємо дезінтегрувати ішемію яєчка як компенсовану (перші 6 годин з початку захворювання), субкомпенсовану ішемію (6,1–12 годин з початку захворювання) та критичну ішемію (12,1–24 години з початку захворювання та більше).

Ключові слова: перекрут (заворот, торсія) яєчка, сім'яні каналці, клітини Лейдіга, гістопатологія, імуногістохімія.

Актуальність. Перекрут (заворот) яєчка, або перекрут сім'яного канатика, є серйозною, несподіваною і часто небезпечною ситуацією, яка потребує негайних дій та невідкладної хірургічної операції [1]. Ця патологія переважно вражає хлопчиків у період статевого дозрівання, призводить до травми яєчка та безпліддя [2]. У структурі невідкладної патології чоловічої статеві гонади перекрут яєчка становить, за різними даними, від 7% до 30% [3, 4]. Залежно від часу, градусу завороту і довжини сім'яного канатика («тугий» і «нетугий» перекрут яєчка) порушення структури та функції яєчка мають різний ступінь виразності. Це визначає прогноз відносної життєздатності чоловічої статеві гонади та її функціональної збереженості [5]. Життєздатність яєчок значно знижується через 6 годин після появи симптомів, тож рання діагностика має ключове значення [1]. Інфаркт яєчка може виникнути вже через 4–6 годин після перекруту, залежно від тривалості симптомів і градусу перекруту сім'яного канатика [6]. При хірургічній корекції протягом 6 годин після початку перекруту яєчка показники порятунку яєчка становлять 90–100%. У разі виконання операції у терміни 6–12 годин шанс дитини на повне одужання зменшується до 70%, тоді як протягом 12–24 годин показники порятунку становлять тільки 10–20% [7–9]. Після 24 годин після початку захворювання надії на збереження життєздатності органу майже немає [10]. Однак точні ознаки життєздатності ураженого яєчка в разі критичної ішемії внаслідок його перекруту досі відсутні [9]. У даний час дослідження морфогенезу, тобто динаміки змін морфологічних структур у процесі перебігу захворювання, морфофункціональних порушень, що настають при зміні кровопостачання яєчка внаслідок завороту, представляє великий практичний інтерес, тому що нема єдиної думки щодо характеру та ступеня цих змін у гонаді. Перекрут яєчка викликає пошкодження тканини та сперматогенезу через різні гіпотетичні механізми; однак існує консенсус того, що наслідки ішемії, ішемічно-реперфузійного пошкодження та окислювального стресу викликають найбільш руйнівні наслідки [11]. Подальше вирішення

проблеми діагностики та лікування перекруту гонади багато в чому залежить від цілеспрямованих морфологічних досліджень та вивчення морфогенезу цього захворювання з погляду чинника часу.

Ціль: Дослідити гістопатологічні зміни та імуногістохімічні особливості яєчок у дітей з гострим перекрутом у терміни від 6,1 до 12 годин від початку клінічних симптомів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене гістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів тканин яєчок, взятих у терміни від 6,1 до 12 годин від початку клінічних симптомів гострого однобічного перекруту під час операції деторсії та орхіопексії у 7 хворих. Дослідження проведене з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Гістологічне дослідження проводили після забарвлення препаратів гематоксиліном та еозином за стандартною методикою, альціановим синім, за Массоном, постановки ШІК-реакції з обробкою контрольних зрізів амілазою для виявлення глікогену. Візуалізацію первинних антитіл при імуногістохімічному дослідженні (ІГХ) тестикул проводили за допомогою високочутливої системи полімерної детекції DAKO (DAKO, Данія) згідно з інструкцією виробника. Застосовували антитіла до віментину (Clone SP20, Thermo scientific) для ідентифікації суспендоцитів (клітин Сертолі), гладком'язового актину – SMA (Clone Ab-1, Master diagnostica) для виявлення активних міофіламентів гладком'язових клітин та клітин, що містять α -актин (фібробласти), кальретиніну – calretinin (Clone SP13, Thermo scientific) – для візуалізації клітин Лейдіга. Антитіло до CD117 (c-Kit, Clone 104D2) може бути використане в діагностиці пухлин яєчка для диференціації семіном та ембріональних

карцином. У всіх наших випадках не було позитивної експресії, яка б вказувала на пухлину яєчка, проте CD117 антитіло нами застосовувалося для візуалізації сперматогенного епітелію при гострому перекруті яєчка.

Нами оцінено стан клітин сперматогенного епітелію та інтерстиціальної тканини. Критерієм для визначення ступеня ушкодження був один із варіантів морфологічних змін сім'яних каналців [12].

1. Нормальна будова каналців – статеві клітини різного ступеня диференціювання розташовуються концентричними шарами відповідно до стадій циклу сперматогенного епітелію, при цьому каналці округлої або овальної форми.

2. Легкий ступінь ушкодження клітин сперматогенного епітелію – окремі клітини з ознаками каріопікнозу, каріорексису, вакуолізації, гіперхромності цитоплазми, десквамація одичних клітин у просвіт каналців, набряк та розпушування власної оболонки, набряк інтерстиціуму, зміна форми каналців.

3. Тяжкий ступінь пошкодження – велика кількість дегенеруючих клітин з десквамацією їх у просвіт каналців, порушення цілісності власної оболонки, перетворення статевих клітин на детрит, пошкодження клітин Лейдіга та інтерстиціуму.

4. Повне або часткове спустошення сім'яних каналців – пристінково збережені лише поодинокі клітини Сертолі та окремі сперматогонії, багато каналців у вигляді тіней внаслідок некрозу.

Візуалізацію та фотографування виконували на світлооптичному універсальному лабораторному мікроскопі Leica DM 750 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) із вбудованою цифровою відеокамерою Leica ICC50 HD.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх наших дослідженнях було показано, що ішемія тривалістю до 6 годин від початку клінічних симптомів характеризується помірним ступенем пошкодження яєчка, а деторсія, виконана протягом цього часу, дозволяє зберегти гонаду у 100% випадків.

Проведене нами теперішнє морфологічне дослідження показало, що припинення кровообігу в яєчку більше 6 годин при тестикулярній торсії 360–720° викликає парез судинної стінки. Кровоносні та лімфатичні судини розширені, міжканальцева строма набрякла (рис. 1а,б). Клітини Лейдіга збільшені, їх цитоплазма вакуолізована з нерівномірним забарвленням. У деяких полях зору ядра клітин Лейдіга зменшені, їх цитоплазма різко еозинофільна, при імуногістохімічному типуванні (ІГХТ) визначається різний рівень експресії кальретиніну (рис. 1б). Ішемія понад шість годин призводить до деформації частини сім'яних каналців, діаметр яких у середньому зменшується, співвідношення між інтерстиціальною та канальцевою тканиною збільшується за рахунок набряку інтерстиціуму. Власна оболонка сім'яних каналців складчаста, розпушена, подекуди зруйнована, особливо при торсії 360–720° спостерігається тяжкий ступінь їх пошкодження. Сім'яні каналці з легким ступенем ушкодження сперматогенного епітелію при торсії 360° характеризуються вираженим розпушенням його шарів, при цьому власна оболонка каналців добре візуалізується, особливо при ІГХТ з гладком'язовим актином, що говорить про наявність на базальній мембрані кількох шарів міоїдних клітин – міофібробластів (рис. 1в). При гістохімічному забарвленні альціановим синім визначається наявність кислих мукополісахаридів (глікозаміногліканів – ГАГ), що говорить про секреторну активність сперматогенного епітелію і клітин Сертолі (рис. 1г), відсутність порушень у синтезі протеогліканів і глікозаміногліканів у сперматогенезі. Проте у частині каналців виявлено значне порушення сперматогенезу. Кількість статевих клітин зменшується, просвіт каналців звужений. Відбувається масивне відторгнення клітин від власної оболонки, зміщення їх у просвіт каналців (важкий ступінь ушкодження), частина сперматокитів демонструє ядерну конденсацію та фрагментацію, частина сперматид утворює багатоядерні кластери. Діагностується осередкове зменшення сперматокитів на стадії пахітени та сперматид на різних стадіях сперміогенезу.

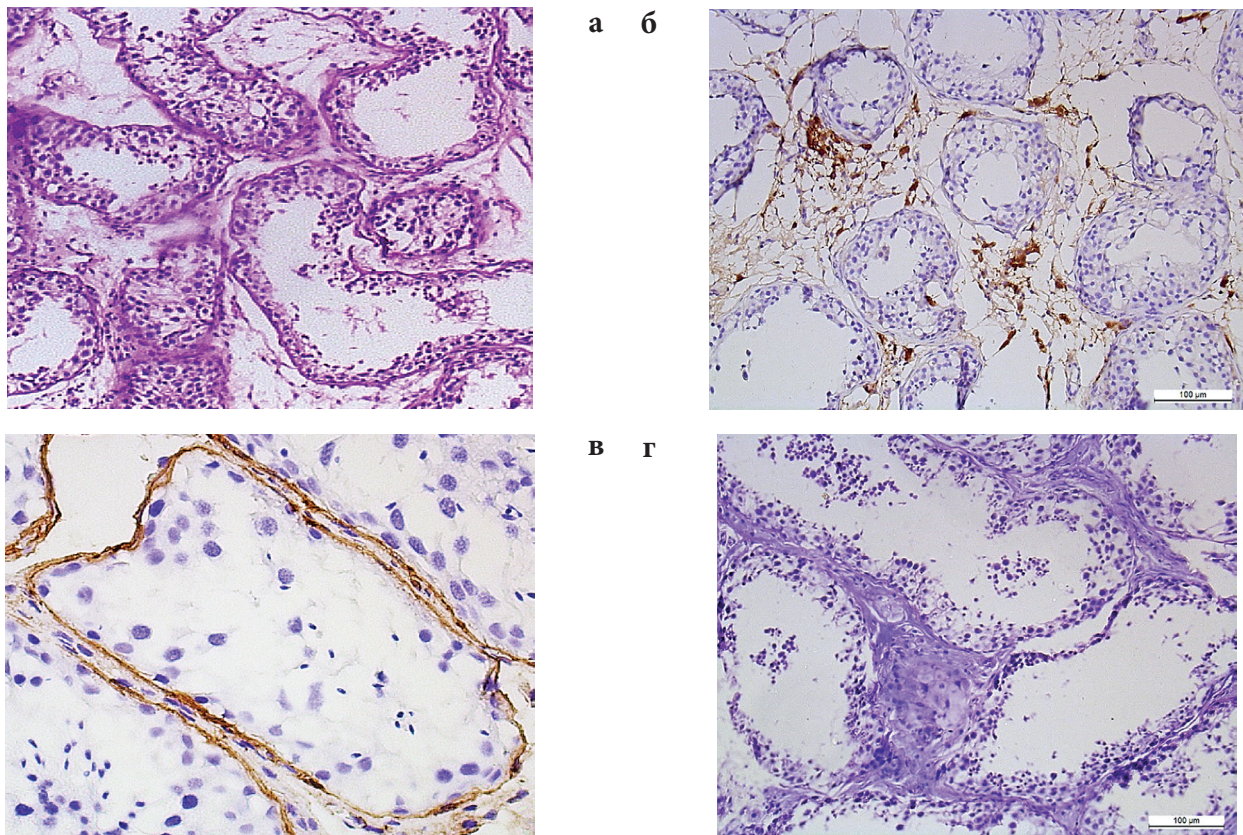


Рис. 1. Стан сім'яних канальців після 6-годинної ішемії та тестикулярної торсії 360°. Інтерстиціальний набряк, деформація частини сім'яних канальців (а,б), дегенерація клітин Лейдіга (б), власна оболонка канальців збережена (в), деструкція сперматогоній та сперматоцитів першого порядку, осередкова десквамація клітин від власної оболонки, зміщення їх у просвіт канальців (г).

Забарвлення гематоксиліном та еозином (а) $\times 200$; ІГХТ MAT до кальретинину (calretinin) (Clone: SP13, Thermo scientific) (б) $\times 200$; ІГХТ MAT до SMA (Clone Ab-1, Master diagnostica) (в) $\times 400$; забарвлення альціановим синім (г) $\times 200$

Ішемія тривалістю до 12 годин у результаті тестикулярної торсії на 360° призводить до помітних морфологічних змін гонади. Діаметр канальців, які частково зберегли свою структуру, зменшений, у ядрах сперматогенних клітин явища пікнозу та вакуолізація цитоплазми. У частині канальців сперматогенез відбувається лише до утворення сперматид. Більш помітним стає зменшення загальної кількості сперматогенних клітин різних генерацій (рис. 2а), особливо сперматоцитів на стадії пахітени та сперматид. У деяких канальцях сперматогенні клітини заповнюють їх нерівномірно, а в деяких з них виявляються лише поодинокі, що прилягають до базальної мембрани, сперматогонії та клітин Сертолі. Власна оболонка подекуди зруйнована.

На фоні незначної частини канальців, які ще зберігають сперматогенез, виділяються канальці

(37%) з важкими пошкодженнями сперматогенного епітелію, в яких визначається злушчування всіх типів генеративних клітин, крім клітин Сертолі, що характеризуються каріопікнозом і вираженою вакуолізацією цитоплазми, а також з'являються спустошені канальці (рис. 2б).

Інтерстиціальний простір розширений, співвідношення між інтерстиціальною тканиною та паренхімою органу збільшене. Спостерігаються набряк, дифузне просякання кров'ю інтерстиціуму з одиничними лейкоцитами, тромби мікрогемодиркуляторного русла (рис. 2в). Структура деяких клітин Лейдіга порушена, одні – деформовані, з пікнотичними ядрами та неоднорідною цитоплазмою, інші збільшені у розмірі. У деяких полях зору спостерігається відсутність клітин Лейдіга або клітини-тіні, особливо навколо спустошених та некротизованих канальців (рис. 2г).

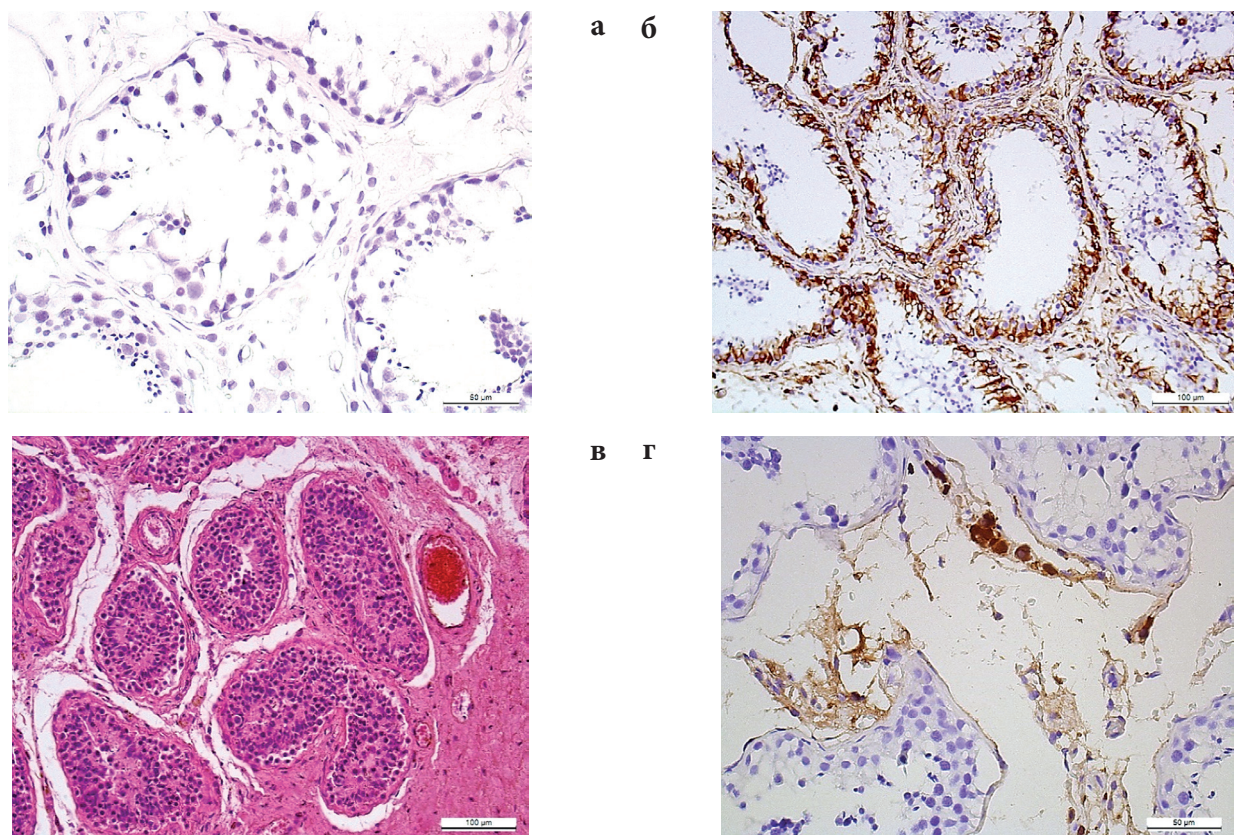


Рис. 2. Стан сім'яних каналців внаслідок ішемії тривалістю до 12 годин та тестикулярної торсії 360°.

Сперматогенні клітини заповнюють сім'яні каналці нерівномірно, у деяких з них діагностуються поодинокі сперматогонії, клітини Сертолї та сперматоцити (а); злущування генеративних клітин, крім Сертолї, спустошення частини каналців (б); набряк, дифузне просякання кров'ю інтерстиціуму, тромби (в); поодинокі клітини Лейдіга та клітини-тіні (г).

Забарвлення: ІГХТ MAT CD117/c-kit (Diagnostic Biosystem) (а) $\times 400$; ІГХТ MAT до vimentin (Clone SP20, Thermo scientific) (б) $\times 200$; забарвлення гематоксилином та еозином (в) $\times 200$; ІГХТ MAT до кальретиніну (calretinin) (Clone: SP13, Thermo scientific) (г) $\times 400$

Ішемія тривалістю до 12 годин при тестикулярній торсії 360–720° супроводжувалася тяжкими ушкодженнями сперматогенного епітелію каналців і значним руйнуванням власної оболонки. Крім руйнування, мало місце скупчення білкових мас в інтерстиціальній тканині, розпад клітин сперматогенного епітелію, відшарування сперматогенного епітелію від власної оболонки (рис. 3а,в). Спеціальні методики забарвлення препаратів дають можливість детально візуалізувати морфологічні зміни, що відбуваються під впливом тривалої ішемії в каналцях з помірними і тяжкими пошкодженнями, а також у частково збережених каналцях. Застосування гістохімічного методу за Массоном дозволяє ідентифікувати колагенові волокна, що входять до складу стінки сім'яних каналців. При цьому колагенові волокна за-

барвлюються в синій колір, а цитоплазма клітин сперматогенного епітелію – у червоний (рис. 3б). Крім колагену та мінеральних солей, до складу тканини тестикул входять нейтральні та сульфатовані глікопротеїни, глікоген. При аналізі гістохімічних реакцій відзначається незначне посилення інтенсивності реакції на нейтральні глікопротеїни та сульфатовані протеоглікани у сполучнотканинних структурах тестикул (рис. 3в). Глікоген і глікопротеїни можуть бути виявлені за допомогою ШІК-реакції в окремих збережених клітинах сперматогенного епітелію, зокрема, в цитоплазмі сперматогоній. Крім того, глікоген також виявляється у цитоплазмі сперматоцитів та сустентоцитів, але має місце слабка ШІК-позитивна амілазореzистентна реакція у цитоплазмі сустентоцитів (рис. 3в). Глікоген забарвлюється в інтенсивний

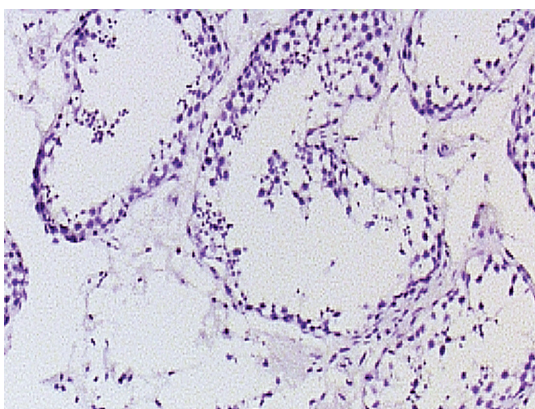
червоно-пурпурний колір, ядра – у темно-синій. У сперматидях виявляються нейтральні глікопротеїни, причому в поодиноких непошкоджених каналцях, що відносяться до 4–5 стадій циклу сперматогенного епітелію, вміст нейтральних глікопротеїнів більший, ніж при інших стадіях.

Перекрут яєчка є частим урологічним невідкладним станом серед хлопчиків-підлітків та молодих чоловіків, швидко призводить до ішемії, що в свою чергу спричинює втрату статевих клітин. Своєчасна діагностика та відповідне лікування перекруту яєчка мають вирішальне значення для запобігання необоротного пошкодження і забезпечення виживання гонад [13]. Від появи симптомів до хірургічного втручання з порятунку яєчок проходить 4 години, інколи 6 і більше годин [14]. Подальше звільнення перекруту викликає реперфузійне ушкодження, яке спричиняє подальше пошкодження ішемізованого яєчка. У даний час проводяться експериментальні дослідження з перекруту-деторсії яєчка. Ішемія-реперфузія яєчка викликає утворення активних форм кисню, прозапальних цитокінів, рекрутування нейтрофілів, перекисне окислення ліпідів, анексію та апоптоз, які несуть у собі значний ризик подальшого безпліддя [13].

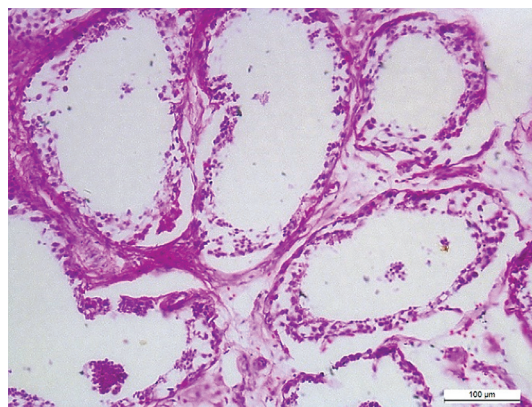
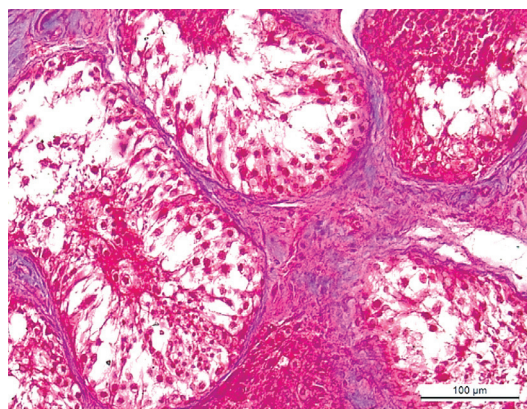
У клінічній практиці рішення про виконання деторсії або орхідектомії залежить від ступеня ішемії та некрозу. Дослідження Pogorelic Z. зі співавтор. (2016) показали, що врятувати яєчко малоімовірно в більшості випадків, якщо перекрут триває більше 6 годин, тому орхідектомія є рекомендованим варіантом [8]. Однак, окрім тривалості перекруту, ступінь торсії є ще одним фактором, пов'язаним з ішемією яєчка та клінічними результатами [5, 15]. Результати дослідження Sharp V.J. та ін. (2013) демонструють, що існує вікно від чотирьох до восьми годин, перш ніж відбудеться незворотне ішемічне пошкодження. Затримка лікування може призвести до зниження фертильності або може вимагати орхідектомію [16]. Таким чином, своєчасне виявлення перекруту яєчка і точна оцінка життєздатності яєчок є вирішальними для оперативного клінічного втручання та вибору відповідних методів лікування.

Термін протікання гострого перекруту яєчка, коли шанс на збереження яєчка залишається сумнівним, називається критичною ішемією. З ціллю уніфікації та систематизації патологічних змін у яєчку за його перекрутом в залежності від часу з початку захворювання, ми пропонуємо дезінтегрувати ішемію яєчка як компенсовану (перші 6 годин з початку захворювання), субкомпенсовану ішемію (6,1–12 годин з початку захворювання) та критичну ішемію (12,1–24 години з початку захворювання та більше).

У нашому дослідженні ми мали на меті визначити стан сім'яних каналців за умов субкомпенсованої ішемії (6,1–12 годин з початку захворювання) та тестикулярної торсії 360–720°, так як гістопатологічні зміни є золотим стандартом для оцінки ступеня ураження гонади. Стан гонади за термін 6–12-годинної тривалості перекруту характеризувався осередковою загибеллю інкреторних (стероїдогенез) та екскреторних (сперматогенез) клітин яєчка, сім'яні каналці здебільшого з тяжкими ушкодженнями сперматогенного епітелію. Морфологічно спостерігалися великі крововиливи і дифузне просякання кров'ю інтерстиціуму, тромби, поодинокі лейкоцити, визначалися пікноз ядер сперматогенного епітелію і злущування клітин, також з'являлися деформовані сім'яні каналці з їх частковим або повним спустошенням. У деяких полях зору спостерігалася відсутність клітин Лейдіга або візуалізувалися клітини-тіні, особливо навколо спустошених та некротизованих каналців. Проте деяка кількість клітин сперматогенного епітелію в сім'яних каналцях характеризувалася ШІК-позитивною реакцією на глікоген та глікопротеїни, що означало їх функціональну збереженість. При деторсії, проведених через 6–12 годин від початку клінічних симптомів гострого перекруту, збереження життєздатності яєчка становило близько 70%. Отримані дані свідчать про посилення деструктивних процесів у яєчках у міру збільшення тривалості дії ішемічного фактора і ступеня тестикулярної торсії та вказують на те, що відновлення кровообігу має бути досягнуте якнайшвидше від початку симптомів захворювання для збереження сперматогенезу.



а б



в

Рис. 3. Стан сім'яних канальців внаслідок ішемії тривалістю до 12 годин при тестикулярній торсії 540°. Скупчення білкових мас в інтерстиціальній тканині (а), часткове руйнування власної оболонки та відторгнення клітин сперматогенного епітелію сім'яних канальців (б, в); вміст нейтральних глікопротеїнів у клітинах сперматогенного епітелію (в). Забарвлення: ІГХТ MAT CD117/c-kit (Diagnostic Biosystem) (а) $\times 200$; забарвлення за Массоном (б) $\times 200$; ШИК-реакція (в) $\times 200$

За даними клінічних досліджень Wiener S.L. (1990) нездатність виправити перекрут сім'яного канатика при ішемії яєчка протягом 2–4 годин може призвести до втрати функції яєчка та атрофії яєчка [17]. Adam S. Howe із співавт. (2017) змогли вивести окремі формули для визначення життєздатності перекрученого яєчка на основі тривалості симптомів та ступеня перекруту [5]. Для дітей пубертатного віку з перекрутом яєчка $<360^\circ$ тривалість симптомів є відносно великою. Високе післяопераційне виживання гонад є однією з клінічних особливостей дослідження, за даними Xiang Guo з співавт. [18]. Ризик втрати яєчка дуже високий, якщо є затримка в початковій діагностиці перекруту. Основною метою лікування гострого перекруту яєчка має бути запобігання втрати особисто яєчка, а не лікування симптомів [19], при цьому застосування ультразвукової доплерографії не повинно призводити до непотрібної затримки термінового хірургічного лікування із застосуванням деторсії та двобічної орхіопексії [20].

ВИСНОВКИ

З ціллю уніфікації та систематизації патологічних змін у яєчку за його перекрутом в залежності від часу з початку захворювання, ми пропонуємо дезінтегрувати ішемію яєчка як компенсовану (перші 6 годин з початку захворювання), субкомпенсовану ішемію (6,1–12 годин з початку захворювання) та критичну ішемію (12,1–24 години з початку захворювання та більше).

Проведене нами комплексне морфологічне, в тому числі гістохімічне та імуногістохімічне дослідження гонад у дітей при гострому 6–12-годинному перекруті і ступені торсії $360\text{--}720^\circ$ дозволило отримати нові дані про характер змін, що виникають в умовах гострої ішемії, у клітинах сперматогенного епітелію, компонентах гематотестикулярного бар'єру, клітинах Лейдіга та Сертолі.

Ступінь тестикулярної торсії та тривалість симптомів є прогностичними факторами порятунку яєчка при епізодах перекруту. Якщо на межі 6–7 годин з початку захворювання ми спостерігали зворотні пошкодження тканин

майже у 100% препаратів, то у хворих з 12-годинним перекутом осередкові незворотні зміни у яечку були майже у 28,6% випадків. Ішемія характеризувалася осередковою загибеллю інкреторних (стероїдогенез) та екскреторних (сперматогенез) клітин яечка, сім'яні каналці здебільшого спостерігалися з тяжкими ушкодженнями сперматогенного епітелію. Проте деяка кількість клітин сперматогенного епітелію в сім'яних каналцях характеризувалася ШІК-позитивною реакцією на глікоген та глікопротеїни, що означало їх функціональну збереженість.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Schick MA, Sternard BT. Testicular Torsion. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448199/>
- Lacy A, Smith A, Koefman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Testicular torsion. *Am J Emerg Med.* 2023; 66:98-104. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.01.031.
- Palmer LS, Palmer JS. Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al., editors. *Campbell-Walsh urology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier 2016; 3384-97.
- Sheth KR, Keays M, Grimsby GM, Granberg CF, Menon VS, DaJusta DG, Ostrov L, Hill M, Sanchez E, Kuppermann D, Harrison CB, Jacobs MA, Huang, Burgu B, Hennes H, Schlomer BJ, Baker LA. Diagnosing Testicular Torsion before Urological Consultation and Imaging: Validation of the TWIST Score. *J Urol.* 2016;195(6):1870-6. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.101.
- Howe AS, Vasudevan V, Kongnyuy M, Rychik K, Thomas LA, Matuskova M, Friedman SC, Gitlin JS, Reda EF, Palmer LS. Degree of twisting and duration of symptoms are prognostic factors of testis salvage during episodes of testicular torsion. *Transl Androl Urol.* 2017;6(6):1159-1166. DOI: 10.21037/tau.2017.09.10.
- Munden MM, Trautwein LM. Scrotal pathology in pediatrics with sonographic imaging. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2000;29(6):185-205. DOI: 10.1016/s0363-0188(00)90013-6.
- Keays M, Rosenberg H. Testicular torsion. *CMAJ.* 2019;191(28): E792. DOI: 10.1503/cmaj.190158.
- Pogorelić Z, Mustapić K, Jukić M, Todorić J, Mrkljić I, Meštrović J, Jurić I, Furlan D. Management of acute scrotum in children: a 25-year single center experience on 558 pediatric patients. *Can J Urol.* 2016;23(6):8594-8601.
- Веселий М.Ю., Веселий С.В. Рання реабілітація критичної ішемії яечка у дітей з його гострим перекутом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2021; Т. XI, 4 (42): 40-44. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.7.
- Lorenzo E, Derchi, Michele Bertolotto, Massimo Valentino, Alchiede Simonato. The Acute Scrotum. *Ultrasound Clinics.* 2013; 8 (4): 531-544. DOI: 10.1016/j.cult.2013.06.001.
- Alawamlh O.A.H, Flannigan R, Hayden R, Goldstein M, Li PS, Lee RK. Testicular Torsion and Spermatogenesis. In: Cheng, C., Sun, F. (eds) *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021; 1381. DOI: 10.1007/978-3-030-77779-1_14.
- Oettle AG, Harrison RG. The histological changes produced in the rat testis by temporary and permanent occlusion of the testicular artery. *J Pathol Bacteriol.* 1952;64(2):273-97. DOI: 10.1002/path.1700640204.
- Shimizu S, Tsounapi P, Dimitriadis F, Higashi Y, Shimizu T, Saito M. Testicular torsion-detorsion and potential therapeutic treatments: A possible role for ischemic postconditioning. *Int J Urol.* 2016;23(6):454-63. DOI: 10.1111/iju.13110.
- Martin HA, Noble M. Consideration of Testicular Torsion in Young Males with Abdominal Pain Is Essential: A Case Review. *J Emerg Nurs.* 2021;47(1):186-191. DOI: 10.1016/j.jen.2020.09.006.
- Yecies T, Bandari J, Schneck F, Cannon G. Direction of Rotation in Testicular Torsion, and Identification of Predictors of Testicular Salvage. *Urology.* 2018; 114:163-166. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.034.
- Sharp VJ, Kieran K, Arlen AM. Testicular torsion: diagnosis, evaluation, and management. *Am Fam Physician.* 2013;88(12):835-40.
- Wiener SL. Testicular Pain. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The*

- History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 186.
18. Guo X, Sun L, Lei W, Li S, Guo H. Management of testicular torsion <360° in children: a single-center, retrospective study. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060519895861. DOI: 10.1177/0300060519895861.
19. Kumar V, Matai P, Prabhu SP, Sundeept PT. Testicular Loss in Children Due to Incorrect Early Diagnosis of Torsion. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(4-5):436-438. DOI: 10.1177/0009922820903037.
20. Estremadoyro V, Meyrat BJ, Birraux J, Vidal I, Sanchez O. Diagnostic et prise en charge de la torsion testiculaire chez l'enfant [Diagnosis and management of testicular torsion in children]. *Rev Med Suisse.* 2017;13(550):406-410.
- Article history:**
Received: 25.09.2023
Revision requested: 28.09.2023
Revision received: 10.10.2023
Accepted: 25.12.2023
Published: 30.12.2023

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE TESTICLE IN CHILDREN WITH SUBCOMPENSATED ISCHEMIA DURING ACUTE TORSION

¹Volos L.I., ²Gorbatyuk O.M., ²Veselyi M.Yu., ³Veselyi S.V., ⁴Lavrov D.V., ⁴Hladkiy O.P., ⁴Usenko T.V.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Institute of urgent and recovery surgery named after V.K. Gusak, Kyiv, Ukraine

⁴Communal non-profit enterprise «Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk», Ukraine

⁵Regional medical centre of family health, Dnipropetrovsk regional council, Dnipro, Ukraine

Liliya.volos@gmail.com

Background. Acute testicular torsion is a urological emergency in adolescent boys and young men characterized by twisting of the spermatic cord, along with its vessels, around a vertical or horizontal axis. The occurrence of this condition leads to testicular ischemia, and timely diagnosis and appropriate treatment are critical to prevent loss of the organ.

Aim: to investigate the histopathological changes and immunohistochemical characteristics of testicles in children with acute torsion within 6.1 to 12 hours from the onset of clinical symptoms.

Materials and methods. A histological, histochemical, and immunohistochemical study of testicular tissue biopsies taken during detorsion and orchiopexy surgery within 6.1 to 12 hours from the onset of clinical symptoms of acute unilateral torsion in 7 patients was conducted.

Results. According to our data, with each hour of the disease in the period from 6.1 to 12 hours after acute torsion of the testicle, negative dynamics of changes in the morphological structures of the affected genital gonad were observed. If at the limit of 6–7 hours from the onset of the disease, we observed reversible damage to testicular tissues in almost 100% of cases, then in patients with 12-hour torsion, irreversible focal changes in the testicle were diagnosed in almost 28,6% of cases. Morphological signs of loss of viability were focal death of incretory (steroidogenesis) and excretory (spermatogenesis) cells of the testis, severe damage to the spermatogenic epithelium of the seminiferous tubules. Morphologically, large hemorrhages and diffuse blood penetration of the interstitium, thrombi, single leukocytes were observed, pyknosis of the nuclei of the spermatogenic epithelium and desquamation of cells were determined, and deformed seminiferous tubules with their partial or complete devastation were diagnosed. In some histological slides, Leydig cells were absent or shadow cells were diagnosed, especially around devastated and necrotic tubules. However, a small number of cells of the spermatogenic epithelium in the seminiferous tubules were characterized by a PAS-positive reaction to glycogen and glycoproteins, which meant their functional preservation.

Conclusion. It was established that progressive morphological changes in the gonad develop with increasing time of acute complete testicular torsion. In patients with 12-hour torsion, irreversible focal changes in the testicle were diagnosed in almost 28,6% of cases, characterized by focal death of incretory (steroidogenesis) and excretory (spermatogenesis) cells of the testicle, damage to cells of the spermatogenic epithelium.

With the aim of unifying and systematizing pathological changes in the testicle by its torsion depending on the time since the onset of the disease, we propose to disintegrate testicular ischemia as compensated (the first 6 hours from the onset of the disease), subcompensated ischemia (6.1–12 hours from the onset of the disease) and critical ischemia (12.1–24 hours or more from the onset of the disease).

Key words: testicular torsion, seminiferous tubules, Leydig cells, histopathology, immunohistochemistry.

ЗАСТОСУВАННЯ МІНІІНВАЗИВНИХ ЕХО-КОНТРОЛЬОВАНИХ ЧЕРЕЗШКІРНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Колосович І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Сидоренко Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-7325-8796>

Ганоль І.В. <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ganoli@ukr.net

Актуальність. Мініінвазивні черезшкірні ехо-контрольовані пункційні дренуючі втручання мають певні обмеження у разі розташування локальних ускладнень гострого панкреатиту за правим та центрально-правим типом у зв'язку з високим ризиком ятрогенних ушкоджень в результаті можливого неконтрольованого просування робочої частини пристрою.

Ціль: покращення результатів хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит шляхом впровадження удосконалених методик мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих втручання при ускладненому перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на результатах обстеження 187 хворих на тяжкий гострий панкреатит, які були розділені на дві групи: група порівняння – пацієнти, у яких використовувались традиційні методи обстеження та лікування (n=92) та основна група – пацієнти, яким застосовувалась удосконалена хірургічна тактика (n=95). Для оцінки ефективності хірургічної тактики в досліджуваних групах був проведений порівняльний аналіз застосованих методик, частоти розвитку післяопераційних ускладнень, летальності, тривалості госпіталізації.

Результати. Впровадження удосконалених мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих оперативних втручання розширило можливості їх використання, у тому числі при локалізації інфікованих локальних ускладнень за правим та центрально-правим типом та вірогідно підвищило їх ефективність на 41,8% (p=0,02). Порівняльний аналіз тривалості стаціонарного лікування в досліджуваних групах виявив вірогідне зниження термінів госпіталізації пацієнтів основної групи на 14,7 діб (p=0,0008), з них у відділенні інтенсивної терапії – на 4,7 діб (p<0,0001).

Висновки. Застосування удосконалених методів діагностики та лікування у хворих основної групи дало змогу вірогідно знизити частоту післяопераційних ускладнень на 28% (p=0,003) та загальної післяопераційної летальності на 27,7% (p=0,005).

Ключові слова: гострий панкреатит, гострі перипанкреатичні скупчення рідини, локальні ускладнення, мініінвазивні втручання, лікування.

Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) належать до найбільш складних захворювань органів черевної порожнини, що характеризується часто непрогнозованим перебігом, системним ураженням органів, ймовірним розвитком тяжких ускладнень, результатом чого можуть бути тривалі терміни госпіталізації та високий рівень летальності (15–50%) [1]. Серед причин смерті пацієнтів з тяжким ГП на перше місце виходять гнійно-септичні ускладнення, що виникають у 40% випадків захворювання [2]. Нині загальноновизнаним є етапний підхід в хірургічному лікуванні хворих на ГП

з максимальним відтермінуванням традиційних відкритих оперативних втручання та застосуванням мініінвазивних методів лікування у випадку ускладненого перебігу захворювання [3]. При цьому проблема дренування інфікованих рідинних скупчень, видалення некротично змінених тканин в черевній порожнині та заочервинному просторі вирішується шляхом використання пристроїв, за допомогою яких під ультразвуковим чи рентгенологічним контролем можна провести черезшкірно пункцію, встановити дренаж, евакуйовувати вміст, і, таким чином, досягти ліквідації патологічно-

го утворення. Проте, використання зазначених пристроїв не завжди ефективне [4]. Зокрема, одні пристрої призначені для пункційного дренажу утворень з рідким та дрібнодисперсним вмістом, що пов'язано з їх конструктивними характеристиками (незначний діаметр). Застосування інших інструментів більшого діаметру, за наявності секвестрів у порожнині, супроводжується значним спротивом тканин на шляху пункційного каналу та пов'язано з високим ризиком ятрогенних ушкоджень в результаті можливого неконтрольованого просування робочої частини пристрою.

Також поширена думка про обмежені можливості застосування мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих втручань при правому та центрально-правому типу розташування локальних ускладнень ГП, що пов'язано з ризиком ятрогенного ушкодження магістральних судин та порожнистих органів [5]. Однак виконання лапаротомії при обмежених гнійниках загрожує поширенням інфекції в черевній порожнині з розвитком бактеріально-токсичного шоку та підвищенням відсотку летальних випадків. Слід зазначити, що застосування в ранньому періоді ГП традиційних відкритих оперативних втручань, які потребують ендотрахеального наркозу призводить до підвищеного навантаження на всі органи і системи пацієнта, що на тлі ендогенної інтоксикації може спровокувати зрив компенсаторних механізмів і погіршення стану в післяопераційному періоді. Відтак, на наш погляд, виправданим є надання переваги мініінвазивним втручанням, які в основному здійснюються під місцевим знеболенням.

Ціль: покращення результатів хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит шляхом впровадження удосконалених методик мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих втручань при ускладненому перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось у клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та було

схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №169 від 20.03.2023). Усі пацієнти були обстежені в період з 2016 р. по 2023 р. і підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні та/або лікуванні в клініці закладу. Критеріями включення в дослідження були: пацієнти обох статей віком від 18 років, що поступили в стаціонар по швидкій допомозі з діагнозом ГП та прогностично тяжким перебігом захворювання. Критеріями виключення були хронічні соматичні захворювання в фазі декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Було проведено проспективне порівняльне дослідження із залученням 187 осіб у віці 33–72 років, які були розділені на дві групи: група порівняння – пацієнти, у яких використовувались традиційні методи обстеження та лікування (n=92) та основна група – пацієнти, яким застосовувалась удосконала хірургічна тактика (n=95). В дослідженні використовували класифікацію, що була запропонована у Атланті в 2012 р., для прогнозування тяжкості перебігу захворювання – шкалу APACHE II, діагноз тяжкий ГП встановлювали за наявності постійної поліорганної недостатності (тривалістю понад 48 год). Загальна характеристика хворих представлена в табл. 1.

Пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком, статтю, етіологією, індексом маси тіла та прогностичними показниками (сума балів за шкалою APACHE II) тяжкості перебігу захворювання на момент госпіталізації. Діагностику та лікування пацієнтів групи порівняння проводили відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України («Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах», під ред. М.П. Комаров та ін., 2016.) [6]. У пацієнтів основної групи була застосована удосконала хірургічна тактика, що базувалась на діагностиці тяжкості ГП з урахуванням змін кальцій-фосфорного метаболізму, вмісту вітаміну Д у сироватці крові та використанні розробленої математичної моделі прогнозування тяжкості перебігу ГП, еволюції локальних ускладнень в інфікованій формі на основі аналізу вмісту імуноглобулін

Таблиця 1

Характеристика хворих в досліджуваних групах

Демографічні показники	Основна група (n=95)	Група порівняння (n=92)	p
Вік (роки)	51,8±5,4	51,7±5,8	0,9
Стать:			
чоловіча	60 (63,2%)	56 (60,9%)	0,74
жіноча	35 (36,8%)	36 (39,1%)	0,74
Етіологічні чинники:			
алкогольний	67 (70,5%)	59 (64,1%)	0,35
біліарний	24 (25,3%)	24 (26,1%)	0,9
ідіопатичний	7 (7,4%)	9 (9,8%)	0,55
Сума балів згідно з шкалою APACHE II на момент госпіталізації	12,3±2,6	12,6±2,1	0,38

М до *Helicobacter pylori*, клініко-лабораторно-му моніторингу показників системи гемостазу та фібринолізу, удосконаленому протоколі нутритивної підтримки та алгоритмі корекції внутрішньочеревної гіпертензії у хворих з тяжким перебігом захворювання, впровадженні удосконалених ендоскопічних та мініінвазивних методик хірургічного лікування.

Для оцінки ефективності хірургічної тактики в досліджуваних групах був проведений порівняльний аналіз застосованих методик, частоти розвитку післяопераційних ускладнень, летальності, тривалості госпіталізації.

Статистична обробка: дані аналізували за допомогою стандартних статистичних методів. Відмінності показників між групами визначали із застосуванням t-критерію у разі лінійних показників та за допомогою χ^2 -тесту у разі категорійних. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх хворих з тяжким перебігом захворювання був діагностований гострий некротич-

ний панкреатит. Порівняльний аналіз локалізації ураження тканини підшлункової залози та заочеревинної клітковини з формуванням рідинних скупчень за результатами ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, об'єктивізації даних під час оперативних втручань та аутопсії серед хворих в досліджуваних групах представлений в табл. 2.

Інфіковані локальні ускладнення ГП виникли в групі порівняння у 42,4% (39/92), в основній групі – у 24,2% (23/95) хворих ($\chi^2=6,94$, 95% ДІ 4,69-30,86, $p=0,008$). Оперативне лікування у випадку розвитку локальних ускладнень у хворих групи порівняння було застосоване у 42,4% (39/92) пацієнтів, в основній групі – у 38,9% (37/95) пацієнтів ($\chi^2=0,23$, 95% ДІ -10,39-17,23, $p=0,62$).

У хворих групи порівняння при інфікуванні (чи підозрі) локальних ускладнень ГП з поширенням ураження за центральним, центрально-правим та тотальним типом виконували традиційні відкриті оперативні втручання, при центрально-лівому та лівому типу – хірургічна тактика була комбінованою та включала застосування мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих та традиційних оперативних втручань. У разі виконання мініінвазивних ехо-контрольованих пункційних дренажних втручань використовували комплекти для трансдермального дренажу одноступінчасті

Аналіз локалізації та поширеності ураження тканини підшлункової залози та заочеревинної клітковини з формуванням рідинних скупчень

Локалізація ураження	Основна група (n=95)	Група порівняння (n=92)	p
Центральний тип	15 (15,8%)	13 (14,1%)	0,74
Центрально-правий	16 (16,8%)	13 (14,1%)	0,61
Центрально-лівий	46 (48,4%)	52 (56,5%)	0,26
Лівий	9 (9,5%)	5 (5,4%)	0,28
Тотальний	9 (9,5%)	9 (9,8%)	0,94
Всього	95 (100%)	92 (100%)	

або двоступеневий (прямі або типу “pig-tail”) розміром 9–16 Fr за шкалою Шар’єра. Після дренування виконували аспірацію вмісту з оцінкою його характеру та взяттям матеріалу для бактеріологічного дослідження. У післяопераційному періоді проводили промивання порожнини розчином антисептика, ультразвуковий контроль та фістулографію. Так черезшкірне пункційне дренування локальних ускладнень під ультрасонографічним контролем застосовувалось в групі порівняння у 11,9% (11/92) пацієнтів та було успішне у 18,2% (2/11) випадків. Необхідність повторних пункційно-дренуючі втручання під ультразвуковим контролем виникла у 10 (90,9%) пацієнтів, у 5 (45,5%) хворих додатково виконувалась люмботомія, ендоскопічна некрсеквестрэктомія, у двох (18,2%) пацієнтів – лапаратомія. Частота розвитку післяопераційних ускладнень у хворих, що були оперовані з приводу локальних ускладнень ГП, склала 48,7% (19/39), післяопераційна летальність – 38,5% (15/39). Серед пацієнтів, у яких були застосовані мініінвазивні черезшкірні ехо-контрольовані пункційні дреноуючі втручання, післяопераційні ускладнення виникли у 45,5% (5/11) випадків (в одному випадку розвинулась арозивна кровотеча, що зупинили шляхом застосування консервативної терапії; перфорація порожнистих органів черевної порожнини – в двох випадках, обидва випадки потребували оперативного лікування; у двох хворих – зовнішня панкреатична нориця (виконані оперативні втручання в пізньому періоді)), післяопераційна летальних

склала 9,1% (1/11). Середня тривалість стаціонарного лікування хворих групи порівняння становила $54,1 \pm 30,9$ діб, з них у відділенні інтенсивної терапії – $13,2 \pm 5$ діб.

У пацієнтів основної групи перевагу надавали етапному підходу з використанням удосконалених методик мініінвазивних черезшкірних втручання під ультрасонографічним контролем. У випадку локалізації інфікованих локальних ускладнень за центрально-лівим та лівим типом використовували розроблений пристрій для дренування рідинних скупчень при ускладненому перебігу ГП, що містить гільзу з зовнішньою гвинтовою різьбою, розміщений в гільзі стилет з наскрізним центральним каналом і конічним робочим відділом з зовнішньою гвинтовою різьбою, зрізаний під кутом 45° , голку з гострим кінцем, яка знаходиться в наскрізному каналі стилету, мандрен, що розміщений в каналі голки та провідник з гнучким дистальним кінцем. Технічний результат від використання запропонованого пристрою полягає в видаленні рідинних скупчень шляхом контрольованої пункції, встановлення дренажу та евакуації вмісту без застосування компресії тканини в процесі проведення пристрою, при чіткій візуалізації навколишніх анатомічних структур та рідинних скупчень, без ризику підтікання їх вмісту уздовж пункційного каналу та з можливістю багаторазового використання пристрою після відповідних стерилізаційних заходів (рис.1).



А



Б

Рис. 1. Черезшкірне дренування інфікованих рідинних скупчень черевної порожнини у пацієнта з ускладненим перебігом гострого панкреатиту: А – етап проходження (вкручення) гільзи з стилетом через тканини передньої черевної стінки; Б – етап фіксації дренажа

Даний пристрій був застосований в основній групі у 7,4% (7/95) пацієнтів з ускладненим перебігом ГП при виникненні рідинних скупчень в черевній порожнині та заочервинному просторі, жодних ускладнень у хворих не спостерігалось, при цьому відмічена облітерація порожнин, що підтверджено інструментальними методами обстеження.

У випадку локалізації інфікованих локальних ускладнень за центральним та центрально-правим типом, при наявності вузької пункційної траси, використовували розроблений «Спосіб мінінвазивного лікування гострого панкреатиту» (патент України на корисну модель №142937), що передбачав дигітоклазію септальних перетинок з наступним встановленням троакара діаметром 10 мм та трубчастого дренажа діаметром 26 Fr по шкалі Шар'єра (рис.2).

Даний спосіб був застосований в основній групі у 5,3% (5/95) хворих з гострими пери-

панкреатичними некротичними скупченнями, ускладнень у жодного пацієнта не спостерігалось.

Особливостями зазначених методик було встановлення дренажів з достатніми евакуаційними властивостями під сонографічним контролем з використанням місцевої або мультимодальної аналгезії. Після дренування виконували аспірацію вмісту, оцінювали його характер та проводили бактеріологічне дослідження отриманого матеріалу. В подальшому виконували промивання порожнини розчином антисептика, ультразвуковий контроль та фістулографію.

Так в основній групі первинне черезшкірне дренування локальних ускладнень ГП під ультрасонографічним контролем було виконано у 21,1% (20/95) пацієнтів. Впровадження удосконалених методик підвищило ефективність первинних ехо-контрольованих дренуючих втручань до 60% (12/20), у 40% (8/20) випадків



Рис. 2. Черезшкірне дренування гострих інфікованих перипанкреатичним некротичних скупчень черевної порожнини у пацієнта з ускладненим перебігом гострого панкреатиту

виникла необхідність повторних оперативних втручань, а саме повторні пункційні дренуючі втручання були виконані у двох (10%) пацієнтів (також в подальшому виконувалась лапаротомія); у 4 (20%) хворих додатково застосовувалась люмботомія, ендоскопічна некрсеквестректомія; у двох (10%) пацієнтів – лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно асистована некрсеквестректомія, дренування черевної порожнини та заочеревинного простору.

Частота розвитку післяопераційних ускладнень у хворих основної групи, що були оперовані з приводу локальних ускладнень ГП, складала 18,9% (7/37), післяопераційна летальність – 10,8% (4/37). При цьому серед пацієнтів, у яких були застосовані мініінвазивні черезшкірні ехо-контрольовані пункційні дренуючі втручання, післяопераційні ускладнення виникли у 20% (2/20) випадків (у одного хворого розвинулась арозивна кровотеча, що потребувала оперативного лікування; у іншого хворого – зовнішня панкреатична нориця, що стало показом до операції у пізньому періоді), летальних випадків не спостерігалось. Середня тривалість стаціонарного лікування хворих основної групи становила $39,4 \pm 21,1$ діб, з них у відділенні інтенсивної терапії – $8,5 \pm 1,7$ діб.

Відповідно до міжнародних лікувально-діагностичних протоколів ведення хворих на

ГП, етапний підхід у лікування захворювання є патогенетично обґрунтованим. Загальноновизнаною альтернативою традиційним оперативним втручанням є застосування мініінвазивних пункційних дренуючих втручань на першому етапі лікування, при цьому ефективність черезшкірних методик складає 18–53% [7, 8]. Проведений аналіз результатів застосування мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих оперативних втручань показав, що впровадження у хворих основної групи удосконалених нами методик розширило можливості їх використання, у тому числі при локалізації інфікованих локальних ускладнень за правим та центрально-правим типом та вірогідно підвищило їх ефективність по відношенню до групи порівняння на 41,8% ($\chi^2=4,84$, 95% ДІ 5,37–64,13, $p=0,02$).

Згідно з літературними даними частота розвитку післяопераційних ускладнень при використанні мініінвазивних трансдермальних ехо-контрольованих пункційних дренуючих втручань складає 11–71%, що відповідає частоті розвитку післяопераційних ускладнень у групі порівняння в нашому дослідженні (45,5%) [9, 10]. Частота розвитку післяопераційних ускладнень серед хворих основної групи, у яких були застосовані мініінвазивні черезшкірні ехо-контрольовані пункційні

дренуючі втручання, склала 20%, тобто при застосуванні запропонованих удосконалених методик відмічається тенденція до зниження даного показника на 25,5% по відношенню до групи порівняння ($\chi^2=2,16$, 95% ДІ -6,93–54,58, $p=0,14$). При цьому при порівнянні результатів комплексного лікування пацієнтів з локальними ускладненнями ГП було з'ясовано, що впровадження удосконалених методів діагностики та лікування у хворих основної групи дало змогу вірогідно знизити частоту післяопераційних ускладнень на 28% ($\chi^2=8,48$, 95% ДІ 9,25–44,47, $p=0,003$).

Необхідно відмітити, що інфікування некротичних тканини та рідинних скупчень є серйозним ускладненням тяжкого ГП. В свою чергу мініінвазивні втручання дають можливість локалізувати гнійно-септичний процес, уникаючи забруднення інтактних просторів, таких як черевна порожнина та зменшити прояви системної запальної відповіді. При цьому частота летальних випадків при застосуванні відкритих традиційних оперативних втручань з приводу гнійно-септичних ускладнень ГП сягає 70%, тоді як при використанні мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих методів лікування не перевищує 34% [11]. В нашому дослідженні післяопераційна летальність серед пацієнтів, у яких були застосовані мініінвазивні трансдермальні ехо-контрольовані пункційні дренуючі втручання, в групі порівняння становила 9,1%, в основній групі летальних випадків не спостерігалось. Тобто при застосуванні удосконалених методів мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих втручань у хворих основної групи спостерігається тенденція до зниження післяопераційної летальності на 9,1% ($\chi^2=1,82$, 95% ДІ -8,66–37,74, $p=0,17$). В свою чергу, при порівнянні частоти загальної післяопераційної летальності в досліджуваних групах спостерігається вірогідне зниження даного показника в основній групі на тлі застосування комплексного лікування на 27,7% ($\chi^2=7,66$, 95% ДІ 8,27–44,64, $p=0,005$).

При аналізі термінів стаціонарного лікування слід відмітити досить тривалу госпіталізацію хворих в обох групах, що, на наш погляд,

обумовлено як особливістю перебігу тяжкого ГП, так і необхідністю вимогливого лікування на тлі застосування мініінвазивних втручань та злагодженої роботи медичного персоналу. Разом з тим спостерігалось вірогідне зниження тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів основної групи на 14,7 діб ($p=0,0008$), з них у відділенні інтенсивної терапії – на 4,7 діб ($p<0,0001$).

Слід зауважити, що дане дослідження носило проспективний характер та мало певні обмеження, а саме невелику кількість спостережень серед хворих, яким застосовувались мініінвазивні ехо-контрольовані втручання на тлі ускладненого перебігу ГП, відсутність стандартизації показань до використання даних методик, різні типи та розміри дренажів в досліджуваних групах. Разом з тим локальні ускладнення важкого ГП залишаються складною проблемою для лікування, яка потребує подальшого удосконалення. Наше дослідження містить короткий огляд можливостей та ефективності використання мініінвазивних ехо-контрольованих методик як альтернатива відкритих традиційних оперативних втручань.

ВИСНОВКИ

1. Впровадження у хворих основної групи удосконалених мініінвазивних черезшкірних ехо-контрольованих оперативних втручань розширило можливості їх використання, у тому числі при локалізації інфікованих локальних ускладнень за правим та центрально-правим типом та вірогідно підвищило їх ефективність на 41,8% ($\chi^2=4,84$, 95% ДІ 5,37–64,13, $p=0,02$).
2. При порівнянні результатів комплексного лікування пацієнтів з локальними ускладненнями гострого панкреатиту було з'ясовано, що впровадження удосконалених методів діагностики та лікування у хворих основної групи дало змогу вірогідно знизити частоту післяопераційних ускладнень на 28% ($\chi^2=8,48$, 95% ДІ 9,25–44,47, $p=0,003$).
3. При порівнянні частоти загальної післяопераційної летальності в досліджуваних групах спостерігається вірогідне зниження

даного показника в основній групі на тлі застосування комплексного лікування на 27,7% ($\chi^2=7,66$, 95% ДІ 8,27-44,64, $p=0,005$).

4. Порівняльний аналіз тривалості стаціонарного лікування в досліджуваних групах виявив вірогідне зниження термінів госпіталізації пацієнтів основної групи на 14,7 діб ($p=0,0008$), з них у відділенні інтенсивної терапії – на 4,7 діб ($p<0,0001$).

Подяка. Надаємо подяку керівництву КНП КМКЛ №17 та КНП КМКЛ №4 за можливість обстеження та лікування пацієнтів з гострим панкреатитом.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування гострої та хронічної хірургічної патології органів черевної порожнини», 2023-2025 рр. Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.

REFERENCES

1. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67-75.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
2. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Zadorozhnyia KO. Key aspects of modern surgical approaches in the treatment of acute necrotic pancreatitis. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod University. Series «Medicine»*. 2018; 1(57): 16-21. DOI: 10.24144/2415-8127.2018.57.54-57.
3. Kolosovych IV, Bezrodnyi BH, Hanol IV, Cherepenko IV. Stage approach in surgical treatment of acute pancreatitis. *Med. perspekt*. 2020; 25(2):124-9. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.2.206384.
4. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023;29(18):2747-2763. DOI: 10.3748/wjg.v29.i18.2747.
5. Andriushchenko VP, Girniak OT, Andriushchenko DV. An acute complicated pancreatitis: principles of surgical tactics, using miniinvasive technologies and standard operations. *KH [Internet]*. 2018; 26;85(6):10-2. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.06.10.
6. Acute pancreatitis. Adapted evidence-based clinical guidelines / edited by M.P. Komarov et al. Kyiv: «State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», 2016. 53 p.
7. Sundaram Venkatesan G, Thulasiraman S, Kesavan B, Saravanan D, Chinnaraju N. Predicting the Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis: A Cross-Sectional Observational Study. *Cureus*. 2022;14(12):e32289. DOI:10.7759/cureus.32289.
8. Bansal A, Gupta P, Singh AK, Shah J, Samanta J, Mandavdhare HS, Sharma V, Sinha SK, Dutta U, Sandhu MS, Kochhar R. Drainage of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis: A comprehensive overview. *World J Clin Cases*. 2022;10(20):6769-6783. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i20.6769.
9. Purschke B, Bolm L, Meyer MN, Sato H. Interventional strategies in infected necrotizing pancreatitis: Indications, timing, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3383-3397. DOI: 10.3748/wjg.v28.i27.3383.
10. Planz V, Galgano SJ. Percutaneous biopsy and drainage of the pancreas. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(8):2584-2603. DOI: 10.1007/s00261-021-03244-z.
11. Mukund A, Singla N, Bhatia V, Arora A, Patidar Y, Sarin SK. Safety and efficacy of early image-guided percutaneous interventions in acute severe necrotizing pancreatitis: A single-center retrospective study. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(6):480-487. DOI: 10.1007/s12664-019-00969-0.

Article history:

Received: 05.09.2023

Revision requested: 10.09.2023

Revision received: 18.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

APPLICATION OF MINI-INVASIVE ECHO-CONTROLLED PERCUTANEOUS INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH A COMPLICATED COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

Kolosovych I.V., Sydorenko R. A., Hanol I.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ganoli@ukr.net

Background. Mini-invasive percutaneous echo-controlled puncture drainage interventions have certain limitations in case of location of local complications of acute pancreatitis of the right and central-right type due to the high risk of iatrogenic injuries as a result of possible uncontrolled advancement of the working part of the device.

Aim: to improve the results of surgical treatment of patients with acute pancreatitis through the introduction of improved techniques of miniinvasive percutaneous echo-controlled interventions in complicated course of the disease.

Materials and methods. The study was based on the results of examination of 187 patients with severe acute pancreatitis, who were divided into two groups: a comparison group – patients who used traditional methods of examination and treatment (n=92) and the main group – patients who used improved surgical tactics (n =95). To assess the effectiveness of surgical tactics in the studied groups, a comparative analysis of the applied methods, the frequency of postoperative complications, mortality, and the duration of hospitalization was carried out.

Results. The introduction of improved miniinvasive percutaneous echo-controlled surgical interventions expanded the possibilities of their use, including in the localization of infected local complications of the right and central-right type, and probably increased their effectiveness by 41.8% ($p=0.02$). A comparative analysis of the duration of inpatient treatment in the studied groups revealed a probable reduction in the terms of hospitalization of patients in the main group by 14.7 days ($p=0.0008$), of which in the intensive care unit – by 4.7 days ($p<0.0001$).

Conclusion. The use of improved methods of diagnosis and treatment in patients of the main group made it possible to reliably reduce the frequency of postoperative complications by 28% ($p=0.003$) and overall postoperative mortality by 27.7% ($p=0.005$).

Key words: acute pancreatitis, acute peripancreatic fluid accumulation, local complications, mini-invasive interventions, treatment.

ПРЕДИКТОРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

¹ Лизогуб В.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3603-7342>

¹ Моцак Т.М. <https://orcid.org/0000-0002-5545-8583>

² Савчук О.М. <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

^{1,3} Купчинська О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5615-192X>

¹ Кузьменко Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-1558-3723>

¹ Галіч В.-С.М. <https://orcid.org/0009-0006-6242-4097>

¹ Новік Д.С. <https://orcid.org/0009-0005-7672-7876>

¹ Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

² ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

³ ДУ «Національний науковий центр ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

tetianamihalovna@gmail.com

Актуальність. Розповсюдженість та негативний вплив генералізованого атеросклерозу (ГАС) на прогноз пацієнтів обумовлює необхідність пошуку медикаментів, здатних уповільнити прогресування процесу.

Ціль: запропонувати комплекс препаратів, здатних підвищити стабільність атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС.

Матеріали та методи. 58 чоловіків з ГАС віком ($67,7 \pm 4,3$) років. Хворі розподілили на дві групи: ГАС-1 ($n=32$) з перенесеним більше року тому ішемічним інсультом та ГАС-2 ($n=26$) з післяінфарктним кардіосклерозом. Усі пацієнти мали клінічні прояви переміжної кульгавості. Контрольну групу склали 18 практично здорових чоловіків співставних за віком. Досліджували: кістчково-плечовий індекс, дистанції ходьби, вміст в крові ММП-2 та ММП-9, показники швидкісного та об'ємного кровотоку в трьох артеріях (методом доплерографії), Холтерівського моніторування ЕКГ. Після первинного обстеження на тлі базисної терапії, яка включала статини, бета-блокатори, інгібітори АПФ або БРА, антиагреганти, пацієнтам груп ГАС-1 та ГАС-2 додатково призначали Ц (50 мг двічі на добу) та ГАМК (250 мг двічі на добу). Повторне обстеження проводили через 12 тижнів комплексного лікування.

Результати. Виявили достовірно ($p<0,01$) вищі, порівняно з КГ, рівні ММП-2 та ММП-9 в обох групах ГАС та достовірно ($p<0,001$) нижчі показники об'ємного кровотоку (VF) у всіх досліджуваних судинних басейнах. Додавання до стандартної терапії Ц та ГАМК сприяло достовірному ($p<0,05$) збільшенню показників VF у всіх досліджуваних артеріях, покращенню церебральної, коронарної та периферичної клінічної симптоматики та достовірному зменшенню ММП-2 в обох групах ГАС: на 22,2% ($p<0,05$) в групі ГАС-1 та на 33,3% ($p<0,01$) в групі ГАС-2, причому у 62,3% хворих ГАС-2, значення ММП-2 досягли референтних значень; крім цього достовірно (на 15,8%; $p<0,05$) зменшився й вміст ММП-9.

Висновки. Отримані данні свідчать про доцільність застосування в складі комплексної терапії Ц та ГАМК у хворих на ГАС для зниження рівня ММП-2, як одного з важливих факторів дестабілізації вразливих атеросклеротичних бляшок. Важливо продовжити пошук фарм препаратів здатних позитивно впливати на рівень ММП-9.

Ключові слова: генералізований атеросклероз, атероматозна бляшка, металопротеаза, об'ємний кровотік

Актуальність. Атеросклероз (АС) – атеросклерозу є мультифокальний, або хронічне запальне захворювання артерій генералізований, атеросклероз (ГАС). За м'язово-еластичного типу з утворенням загальноприйнятим визначенням ГАС – це атеросклеротичних бляшок, що призводить ураження атеросклеротичним процесом двох до тяжких наслідків – інфарктів міокарда, і більше судинних басейнів [2]. Основною інсультів та інвалідизуючих уражень проблемою ГАС у клінічному аспекті, що периферичних артерій [1]. Тяжким проявом обумовлює розвиток серцево-судинних

ускладнень – інфаркту міокарда, інсульту, порушень кровообігу в мезентеріальних судинах, артеріях нижніх кінцівок, нирок та інших органів є нестабільність атеросклеротичної бляшки (АБ) та її розрив [3]. Іншим важливим аспектом, негативно впливаючим на прогноз пацієнтів, є відрив тромботичних нашарувань з її поверхні та утворення нових атером.

Вразливі атеросклеротичні бляшки (НАБ) характеризуються високим вмістом макрофагів, великим ліпідним ядром та тонкою фіброзною капсулою, вони звужують просвіт судини більш ніж на 50% і мають тенденцію до раптового розриву, що й обумовлює розвиток серцево-судинних ускладнень [4].

Одним з основних механізмів розриву позаклітинного матриксу, що покриває ядро АБ у вигляді фіброзної капсули, є підвищена активність матриксних металопротейназ (ММП). Незалежні клінічні та експериментальні дослідження показали, що в патогенезі атеросклеротичного процесу – від формування бляшки до її дестабілізації/розриву – беруть активну участь саме цинк-вмістні ММП, зокрема, ММП-2 і ММП-9 [5, 6, 7, 8]. За даними чисельних клінічних досліджень для пацієнтів з високою частотою повторних серцево-судинних подій характерним є підвищення рівня ММП-2 та ММП-9 в АБ [3, 4, 5, 9]. Lahdentausta L., та ін., показали, що рівень ММП-9 в крові прямо корелює з розміром некротичного ядра АБ в коронарних артеріях, що дозволяє вважати ММП-9 незалежним предиктором нестабільності АБ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Виявлено прямий кореляційний зв'язок підвищеного рівня в крові ММП-2 та ММП-9 зі смертністю пацієнтів з інфарктом міокарда [8].

Важлива роль ММП-2 та ММП-9 у формуванні та дестабілізації АБ, тромбоутворенні зумовлює доцільність пошуку медикаментозної корекції їх активності в крові. Важливим є застосування лікарських засобів, які б поряд з поліпшенням кровопостачання внутрішніх органів, сприяли б й нормалізації ММП-2 та ММП-9. Пошук комплексів саме таких препаратів

з урахуванням їх впливу на морфологічні характеристики АБ та на рівень ММП-2 та ММП-9 в плазмі крові на сьогодні є важливим.

В останні роки виявлено багато доступних для перорального застосування інгібіторів ММП широкого спектра дії, однак, в клінічній практиці вони не знайшли застосування у зв'язку з їх високою токсичністю або недостатньою ефективністю. Таким чином, на сьогодні питання щодо медикаментозного впливу на рівень ММП-2 та ММП-9 залишається відкритим.

З нашої точки зору певний інтерес щодо впливу на ММП і АБ представляють препарати цилостазол (Ц) та аміналон (А), застосування яких у хворих з серцево-судинними захворюваннями не протирічить підходам до медикаментозного лікування, а, навіть, є пріоритетним при периферичному атеросклерозі, зокрема синдромі переміжної кульгавості [2].

Цилостазол, інгібітор фосфодіестерази-3, є одним з основних препаратів, що з успіхом застосовують для лікування пацієнтів з переміжною кульгавістю, препарат також рекомендується для застосування після перенесеного стентування коронарних артерій та для профілактики повторного ішемічного інсульту [10, 11], має виражені антиагрегантні властивості. Гама-аміномасляна кислота (ГАМК), в нашому випадку аміналон (А), непротеїногенна амінокислота – основний гальмівний нейротрансмітер центральної нервової системи, доведено, що ГАМК може запобігати нейродегенерації [12, 13]. Проте, незважаючи на численні дані літератури, вплив Ц та ГАМК на стабільність АБ та рівні ММП-2 і ММП-9 в крові пацієнтів з ГАС залишається невивченим.

Ціль: запропонувати комплекс препаратів, здатних підвищити стабільність атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включили 58 пацієнтів чоловічої статі, середнім віком ($67,7 \pm 4,3$) роки з клінічними проявами ГАС. Контрольну групу

(КГ) склали 18 практично здорових чоловіків, співставних за віком – $(65,4 \pm 3,7)$ років. Всі пацієнти з ГАС мали СПК, обумовлений атеросклерозом артерій нижніх кінцівок (ААНК) – їх хронічною ішемією I-II стадії за класифікацією Фонтейна-Покровського). Групу ГАС-1 склали 32 пацієнти, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом (ГПМКі) та мали хронічну ІХС без ознак перенесеного інфаркту міокарда. Групу ГАС-2 – 26 пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та клінічними ознаками атеросклеротичної енцефалопатії. Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) мали 11 і 9 хворих, компенсований цукровий діабет (ЦД) 10 і 7 пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2, відповідно. Всі пацієнти до включення в дослідження отримали інформацію, щодо характеру дослідження та підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критеріями виключення були: перенесене ГПМК за геморагічним типом, перенесене меншроку до включення в дослідження ГПМКі, життєво небезпечні порушення серцевого ритму, зокрема, шлуночкові, подовження інтервалу Q-T, серцева недостатність ІІА ст. та більша за класифікацією М.Д. Стражеско-В.Х. Василенка, схильність до кровотеч, в тому числі наявність шлунково-кишкових або інших кровотеч в анамнезі, порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну < 25 мл/хв.), неконтрольована АГ, епізоди гіпотензії в анамнезі, проліферативна форма діабетичної ретинопатії, онкологічні захворювання.

Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, в тому числі визначено вміст в крові креатиніну з розрахунком його кліренсу, печінкових трансаміназ, глюкози, показників ліпідного спектру – за загальноприйнятими методиками, ЕКГ, визначено кістчково-плечовий індекс (КПІ), [2]; оцінено відстань безбольової (ББДХ) та максимальної дистанції ходьби (МДХ); за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ), проведеного на апараті Кардіо Сенс К «ХАІ-МЕДИКА», визначено кількість та тривалість больових (БЕІМ) та безбольових епізодів ішемії міокарда (ББЕІМ); методом

доплерографії (на апараті HITACHI, ALOKA, AriettaS70) досліджено ступінь стенозу судин, швидкісні та об'ємні показники кровотоку в артеріях різних судинних басейнів: церебрального – а. carotis interna (ACI), феморального – а. femoralis communis (AFC) і а. tibialis posterior (ATP), визначено максимальну систолічну (PSV) та об'ємну швидкість кровотоку (VF), ультразвукові характеристики наявних АВ (їх розміри, структуру, поверхню, товщину фіброзної капсули, ядро, наявність неоваскуляризації) [4]. Всі пацієнти з ГАС мали ознаки нестабільності в декількох АВ – ступінь стенозу судини понад 50 %, об'єм ядра бляшки понад 40 % від її загального об'єму, товщину фіброзної капсули меншу за 0,6 мм та нерівність її поверхні. Методу імуноферментного аналізу визначення вмісту матричних металопротеїнази ММП-2 і ММП-9 у плазмі крові [14].

Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із ААНК та супутньою патологією, пацієнти груп ГАС отримували базисну терапію: ацетилсаліцилову кислоту (АСК), статини, блокатори β -адренорецепторів, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА), антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (за показами). Хворі зі стенокардією напруги за необхідності приймали нітрати.

Після базисного обстеження пацієнтам груп ГАС-1 та ГАС-2 додатково призначали Ц (50 мг двічі на добу) та ГАМК (250 мг двічі на добу). Пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2 обстежували двічі – до призначення Ц і ГАМК та через 12 тижнів комплексного лікування. Осіб КГ обстежували одноразово.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми IBM SPSS, версія 23, Med-Stat. Нормальність розподілення отриманих даних проводили методом Шапіро-Уїлка. При нормальному розподіленні розраховували середнє арифметичне значення показника (М) та стандартну похибку ($\pm SD$), при порівнянні значень використовували t-критерій Стюдента. При відмінному від нормального розподілу даних застосовували T-критерій Вілкоксона,

розраховували медіану, використовували перший та третій квартилі (Me (Q1–Q3), при порівнянні значень використовували для визначення достовірності динаміки показників застосовували метод попарно зв'язаних вибірок. Різницю між вибірками даних вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У хворих груп ГАС-1 і ГАС-2 при доплерографічному обстеженні були виявлені АБ в усіх досліджуваних судинах (АСІ, АФС, АТР) зі звуженням їх просвіту від 20 до 80 %. АБ з ознаками їх нестабільності [4] були виявлені в сонних та феморальних артеріях пацієнтів обох груп: в групі ГАС-1: в АСІ у 87,5 %, а в АФС у 78,1 %, а в групі ГАС-2 – відповідно у 46,2 і 76,9 % пацієнтів.

Усі пацієнти груп ГАС мали підтверджений СПК. У осіб КГ значення КПП коливались у межах норми – 0,92–1,20, а в групах ГАС-1 та ГАС-2 при первинному обстеженні були суттєво зниженими, складаючи $(0,68 \pm 0,09)$ і $(0,67 \pm 0,08)$ відповідно. Відсутність різниці між значеннями КПП свідчить про співставне ураження судин нижніх кінцівок в даних групах. Змінам КПП відповідало погіршення кровотоку в судинах. При первинному обстеженні в групах ГАС-1 і ГАС-2 значення VF були значно меншими, а PSV суттєво більшими, ніж відповідні показники в КГ (таблиця 1). Так, до лікування в групах ГАС-1 і ГАС-2 VF був нижчим ($p < 0,001$), ніж в КГ, відповідно в 2,4 і 2,2 рази в АФС, в 3,2 і 3,0 рази в АТР; та на 22,7 і 14,6 % ($p < 0,01$) в АСІ. Слід зауважити, що найбільш низькі значення VF в АСІ спостерігали в групі ГАС-1 – пацієнтів, які перенесли ГПМКі.

За результатами нашого дослідження рівні як ММП-2, так і ММП-9 у хворих обох груп на ГАС на тлі базисного лікування суттєво ($p < 0,01$) перевищували їх контрольні значення (Таблиця 2).

Як видно з таблиці 2, до лікування вихідні рівні ММП-2 в крові пацієнтів груп ГАС-1 та ГАС-2 були практично однаковими та достовірно (на 63,6%; $p < 0,01$) перевищували

аналогічний показник пацієнтів КГ. Вміст в крові ММП-9 в групах ГАС-1 і ГАС-2 не різнився ($p > 0,05$) та достовірно ($p < 0,01$) перевищував такий у пацієнтів КГ – на 68,2% в групі ГАС-1 на 77,6% в групі ГАС-2.

За даними літератури підвищення рівня ММП в крові пов'язане зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Зокрема відомо, що збільшення вмісту в крові ММП-2 пов'язане з високим ризиком смерті у пацієнтів з інфарктом міокарда, а збільшення вмісту ММП-9 у пацієнтів з ІХС є предиктором нестабільності атеросклеротичної бляшки [8, 9].

Проведений кореляційний аналіз вмісту в крові ММП-2 та ММП-9 з показниками VF в досліджуваних судинах пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2 виявив наявність сильних зворотних кореляційних зв'язків між цими показниками до лікування в обох групах пацієнтів. Так, у групі ГАС-1 коефіцієнт кореляції між ММП-2 та VF у АФС склав $r = -0,79$ ($p < 0,05$), між ММП-2 і ММП-9 (з одного боку) та VF в АСІ (з другого) на стороні ураження судин – відповідно $r = -0,50$ та $r = -0,60$ ($p < 0,05$ в обох випадках). В групі ГАС-2 коефіцієнт кореляції між ММП-2 і ММП-9 та VF у АФС та в АСІ склав в усіх випадках $r = -0,80$ ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ГАС виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між об'ємним кровотоком в уражених судинах та вмістом в крові як ММП-2, так і ММП-9. Зважаючи на дані літератури відносно асоціації збільшення активності ММП з важкістю стенозу артерій, нестабільністю АБ та погіршенням прогнозу пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [5, 8] отримані дані вказують на необхідність проведення активної медикаментозної терапії хворих на ГАС з метою стабілізації НАБ та поліпшення прогнозу пацієнтів.

Після проведеного лікування з додаванням Ц та ГАМК впродовж 12 тижнів, пацієнти груп ГАС-1 і ГАС-2 відзначили покращення стану – зменшення больових відчуттів, слабкості та парестезій у нижніх кінцівках, збільшення дистанції ходьби ($p < 0,01$) порівняно з даними до лікування: ББДХ – на 67,8 і 68,5 % та МДХ – на 45,4 і 47,2 %, відповідно.

Таблиця 1

Показники кровотоку у пацієнтів досліджуваних груп та їх динаміка під впливом лікування

Досліджувані артерії	Показники	Контрольна група (n=18)	ГАС-1 (n=32)		ГАС-2 (n=26)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ACI	PSV, см/сек	73,4 (61,8; 84,2)	142,3 (126,7; 154,5)##	127,6* (117,9;142,5)	112,6 (97,6; 133,7)##	89,4 (74,3; 126,5)**
	VF, мл/хв	244,2 (197,8; 251,4)	188,7 (172,7; 198,4)###	212,5 (168,7; 235,4)*	208,5 (176,2; 232,5)##	231,0 (183,2; 254,1)*
AFC	PSV, см/сек	70,1 (57,6; 82,6)	77,8 (68,9; 88,4)#	75,2 (67,4; 82,1)	76,9 (62,5; 84,6)#	74,3 (53,6; 97,4)
	VF, мл/хв	204,6 (169,8; 221,7)	86,5 (72,3; 97,8)###	103,1 (84,3; 108,9)**	92,1 (72,3; 99,5)###	114,5 (87,5; 136,9)**
ATP	PSV, см/сек	48,4 (37,8; 64,6)	87,2 (74,7; 96,8)##	75,5** (59,6; 84,5)	85,6 (63,2; 97,4) ##	68,3 (51,7; 96,4)**
	VF, мл/хв	12,5 (8,6; 14,2)	3,9 (3,1; 5,3)###	5,7 (5,1; 7,3)***	4,1 (3,2; 5,7)###	6,2 (5,2; 7,8)***

Примітка. ACI – a. carotis interna; AFC – a. femoralis communis; ATP – a. tibialis posterior; PSV – максимальна систолічна швидкість кровотоку; VF – об'ємний кровоток; Відмінність значень показника порівняно з КГ: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; динаміка показника в процесі лікування достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблиця 2

Показники ММП-2 та ММП-9 у осіб КГ та пацієнтів груп ГАС-1 та ГАС-2 до та після лікування

Показники	Контрольна група (n=18)	ГАС-1 (n=32)		ГАС-2 (n=26)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ММП-2, ум.од/мг білка	0,11 (0,09–0,12)	0,18 (0,17–0,18)##	0,14 (0,13–0,16)* #	0,18 (0,16–0,19)##	0,12 (0,11–0,12)**
ММП-9, ум.од/мг білка	0,11 (0,08–0,11)	0,18 (0,17–0,19)##	0,17 (0,16–0,18)##	0,19 (0,19–0,21)##	0,16 (0,16–0,17)* #

Примітки: ММП – матриксна металопротеїназа; відмінність значень показника порівняно з КГ достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; динаміка показника в процесі лікування достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Збільшення дистанції ходьби та зменшення симптомів СПК співпадає зі збільшенням показників об'ємного кровотоку в артеріях нижніх кінцівок (див. табл. 1). Так, в результаті лікування VF в ATP в обох групах ГАС підвищився – у пацієнтів групи ГАС-1 на 46,2 %, у пацієнтів ГАС-2 – на 51,2 % ($p < 0,001$ в обох випадках), дещо менше збільшення VF спостерігали в AFC – відповідно на 19,2 та

24,3 % ($p < 0,01$ в обох випадках). Найменший, але достовірний ($p < 0,05$) приріст VF після проведеного лікування спостерігали в ACI – в групі ГАС-1 на 12,6 %, в групі ГАС-2 на 10,8 %.

За даними ХМ ЕКГ лікування сприяло зменшенню ($p < 0,01$) кількості больових та безбольових епізодів ішемії міокарда – у пацієнтів групи ГАС-1 на 16,4 і 18,5%, відповідно, у пацієнтів ГАС-2 – на 19,4 і 18,2%, відповідно.

Фракція викиду лівого шлуночка у групі ГАС-1 збільшилась з 52,3 до 56,7 % ($p<0,01$), а у групі ГАС-2 – з 43,5 до 52,6% ($p<0,001$).

Показники ліпідограми у пацієнтів обох груп ГАС, після проведеного лікування з додаванням Ц та ГАМК, покращилися переважно за рахунок зниження рівня тригліцеридів та підвищення вмісту в крові ліпопротеїдів високої щільності. Так, у групі ГАС-1 рівень ТГ знизився на 13,7 % ($p<0,001$), а рівень ЛПВЩ підвищився на 12,2% ($p<0,001$), а у групі ГАС-2 – відповідно на 14,3% ($p<0,001$) та 12,6% ($p<0,001$). Отримані нами дані можуть бути обумовленими гіполіпідемічними властивостями цилостазолу [10, 15, 16].

На тлі лікування виявлено позитивну динаміку рівнів ММП-2 та ММП-9 в плазмі крові (див. табл. 2). Найбільш значуще зменшення вмісту в крові ММП-2 (на 33,3 %; $p<0,01$) спостерігали пацієнтів групи ГАС-2, у 62,3 % яких рівень ММП-2 після лікування нормалізувався (середньогрупові значення показника також достовірно не відрізнялись від його рівнів в КГ). У пацієнтів групи ГАС-1, лікування також сприяло достовірному (на 22,2 %; $p<0,05$) зниженню рівня ММП-2, проте вміст його в плазмі не досяг контрольних значень. Достовірна динаміка ММП-9 на тлі прийому Ц та ГАМК була виявлена лише в групі ГАС-2 та характеризувалась її зменшенням на 15,8 % ($p<0,05$). В групі ГАС-1 достовірних змін рівня ММП-9 після лікування не спостерігали. Слід відзначити, що в групі ГАС-2 після лікування зберігались сильні зворотні кореляційні зв'язки між VF в АТР та ММП-2 ($r = -1,0$; $p<0,05$) і ММП-9 ($r = -0,80$; $p<0,05$). За даними ряду досліджень, зниження активності ММП-2 та ММП-9 забезпечує стійкість АБ та зменшує ризик повторних коронарних подій [5, 8, 9].

Таким чином, у хворих на ГАС з ураженням трьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, феморального) та наявністю нестабільних АБ, спостерігається значне підвищення рівнів ММП-2 та ММП-9, що асоціюється з дестабілізацією АБ і збільшує ризик розвитку повторних інфарктів та/або інсультів. Приєднання до стандартної терапії хворих на ГАС, які перенесли ГПМКі або інфаркт

міокарду (відповідно групи ГАС-1 і ГАС-2), Ц і ГАМК сприяє достовірному зниженню ММП-2 в обох групах, в тому числі його нормалізації у 62,3 % пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, та достовірному зменшенню ММП-9 в останніх; збільшенню VF в уражених судинних басейнах, суттєвому поліпшенню клінічного стану хворих, що може вказувати на стабілізацію первинно дестабілізованих АБ в досліджуваних судинних басейнах.

Таким чином, отримані дані свідчать про можливість стабілізації АБ у хворих на ГАС під впливом комплексного лікування з додаванням Ц і ГАМК.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГАС з ураженням трьох судинних басейнів (церебрального, коронарного та феморального) та наявністю ознак нестабільності атеросклеротичних бляшок, вміст в плазмі крові ММП-2 та ММП-9 значно ($p<0,01$) перевищував їх референтні значення, незважаючи на тривалу базову терапію, яка включала статини, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ або БРА, антиагреганти.
2. Приєднання до стандартної терапії хворих на ГАС, які перенесли ГПМКі або інфаркт міокарду (відповідно групи ГАС-1 і ГАС-2), цилостазолу і ГАМК сприяє достовірному зниженню ММП-2 в обох групах, в тому числі його нормалізації у 62,3 % пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, та достовірному зменшенню ММП-9 в останніх. У пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом під впливом такої комплексної терапії спостерігали також достовірне (на 15,8 %; $p<0,05$) зменшення вмісту в крові ММП-9.
3. Приєднання до базової терапії хворих на ГАС з НАБ цилостазолу та ГАМК сприяє достовірному збільшенню об'ємного кровотоку в артеріях феморального (в а. femoralis comunis $p<0,01$; в а. tibialis posterior $p<0,001$) та церебрального в АСІ ($p<0,05$) басейнів, а також зменшенню ($p<0,01$) проявів переміжної кульгавості та кількості больових і безбольових епізодів ішемії міокарда.

4. Отримані дані свідчать про можливість знизити ризики дестабілізації атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС, шляхом зниження рівня ММП -2 під впливом комплексного лікування з додаванням цилостазолу та ГАМК.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):111. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2017.12.014.
3. Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, Sluka M, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018;162(1):10-17. DOI: 10.5507/bp.2018.004.
4. Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10121-33. DOI: 10.3390/ijms160510121.
5. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
6. Olejars W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. DOI: 10.3390/ijms21113946.
7. Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br J Surg*. 2002;89(6):680-94. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02099.x.
8. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, Tervahartiala T, Sorsa T, Pesonen E, et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(3):210-220. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x.
9. Sebastiano M, Momi S, Falcinelli E, Bury L, Hoylaerts MF, Gresele P. A novel mechanism regulating human platelet activation by MMP-2-mediated PAR1 biased signaling. *Blood*. 2017;129(7):883-895. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724245.
10. de Havenon A, Sheth KN, Madsen TE, Johnston KC, Turan TN, Toyoda K, et al. Cilostazol for Secondary Stroke Prevention: History, Evidence, Limitations, and Possibilities. *Stroke*. 2021;52(10):e635-e645. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035002.
11. Lin MP, Meschia JF, Gopal N, Barrett KM, Ross OA, Ertekin-Taner N, et al. Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105581. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105581.
12. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. DOI: 10.3390/molecules24152678.
13. Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, Paraskevas S, Li X, Wang Q. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone. *Transplantation*. 2013;96(7):616-23. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829c24be. PMID: 23851932.
14. Crowther JR. The ELISA guidebook. *Methods Mol Biol*. 2000;149:III-IV, 1-413. DOI: 10.1385/1592590497.
15. Balinski AM, Preuss CV. Cilostazol. 2022 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Lee EJ, Kwon SU, Park JH, Kim YJ, Hong KS, Yu S, et al. PICASSO Investigators. Changes in High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Cardiovascular Events: A Post Hoc Analysis from the PICASSO Trial. *J Stroke*. 2020;22(1):108-118. DOI: 10.5853/jos.2019.02551.

Article history:

Received: 15.10.2023

Revision requested: 20.10.2023

Revision received: 12.11.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

PREDICTORS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE DESTABILIZATION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

¹ Lyzogub V., ¹ Motsak T., ² Savchuk O., ^{1,3} Kupchynska O., ¹ Kuzmenko L., ¹ Galych V.-S., ¹ Novik D. S.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

² NSC «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine;

³ State University «National Scientific Center named after Acad. M. D. Strazheska National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

tetianamihalovna@gmail.com

Background. The prevalence and negative impact of generalized atherosclerosis (GAS) on the prognosis of patients necessitates the search for drugs that can slow down the progression of the process.

Aim: to propose a complex of drugs capable of increasing the stability of atherosclerotic plaques in patients with GAS.

Materials and methods. 58 men with GAS aged (67.7 ± 4.3) years. Patients. divided into two groups: GAS-1 (n=32) with an ischemic stroke suffered more than a year ago and GAS-2 (n=26) with post-infarction cardiosclerosis. All patients had clinical manifestations of intermittent claudication. The control group consisted of 18 practically healthy men of similar age. The following were studied: the ankle-brachial index, walking distances, blood levels of MMP-2 and MMP-9, indicators of speed and volume of blood flow in three arteries (by the Doppler method), Holter ECG monitoring. After the initial examination against the background of basic therapy, which included statins, beta-blockers, ACE inhibitors or ARBs, antiplatelet agents, patients of GAS-1 and GAS-2 groups were additionally prescribed C (50 mg twice a day) and GABA (250 mg twice a day). Re-examination was carried out after 12 weeks of complex treatment.

Results. We found significantly ($p < 0.01$) higher levels of MMP-2 and MMP-9 in both groups of GAS and significantly ($p < 0.001$) lower values of volumetric blood flow (VF) in all studied vascular pools compared to CG. Adding C and GABA to the standard therapy contributed to a significant ($p < 0.05$) increase in VF indicators in all studied arteries, improvement in cerebral, coronary and peripheral clinical symptoms and a significant decrease in MMP-2 in both groups of GAS: by 22.2% ($p < 0.05$) in the GAS-1 group and by 33.3% ($p < 0.01$) in the GAS-2 group, and in 62.3% of GAS-2 patients, MMP-2 values reached the reference values; in addition, MMP-9 content also decreased significantly (by 15.8%; $p < 0.05$).

Conclusion. The obtained data indicate the expediency of using C and GABA as part of complex therapy in patients with GAS to reduce the level of MMP-2, as one of the important factors of destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. It is important to continue the search for pharmaceutical drugs capable of positively influencing the level of MMP-9.

Key words: generalized atherosclerosis, atheromatous plaque, metalloprotease, volume blood flow.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАКРИТТЯ РАНОВИХ ДЕФЕКТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДІАБЕТИЧНИМИ РАНАМИ

¹ *Петренко О.М.* <https://orcid.org/0000-0002-4024-5438>

¹ *Бадзюх С.В.* <https://orcid.org/0000-0002-3175-1208>

² *Тихомиров А.О.* <https://orcid.org/0000-0003-2063-4636>

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

² Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ, Україна

olegnpetrenko@ukr.net

Актуальність. Хронічні діабетичні рани стопи та виразки є серйозними ускладненнями перебігу цукрового діабету (ЦД), на долю яких припадає 85% від гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок. Патогенетичні механізми «хронізації» ран у вигляді гіперглікемії, нейропатії та наявної інфекції призводять до метаболічних порушень у вигляді гіпоксії тканин та активації протеолітичних ферментів матриксних металопротеїназ (ММП).

Ціль: дослідження ролі автологічного плазміногену на процеси загоєння в діабетичних ранах шляхом модуляції активності ММП.

Матеріали та методи. В дослідженні приймали участь 45 пацієнтів із хронічними діабетичними ранами, які було поділено на 2 групи. Пацієнти групи контролю (n=25) лікувались за стандартними методиками. У 20 пацієнтів основної групи для лікування застосовували аплікації автологічним плазміногеном.

Результати. На 18 добу лікування у досліджуваних пацієнтів констатовано зниження активності ММП-2,-9 у 3,5 рази та повне загоєння ран у 16 пацієнтів. У 4 пацієнтів ранові дефекти було закрито методом аутодермопластики із повним приживленням трансплантатів. У пацієнтів контрольної групи рівень активності ММП залишався стабільно високим протягом усього періоду спостережень.

Висновки. Застосування аплікацій автологічного плазміногену дозволяє модулювати активність ММП та створити сприятливі умови для загоєння хронічних діабетичних ран.

Ключові слова: цукровий діабет, матриксні металопротеїнази, плазміноген.

Актуальність. Хворі, які страждають на цукровий діабет (ЦД) досить чутливі до будь-якої травми внаслідок наявної у них нейропатії та схильності до повільного загоєння або незагоєння ран взагалі. Основним проявом уражень тканин нижніх кінцівок при ЦД є хронічні рани та трофічні виразки 85%. Іншу частину складають – абсцеси, флегмони, остеомієліти, гнійні артрити, які виникають на тлі трофічних виразок або внаслідок травми [3]. Тому, проблема закриття ранових дефектів шляхом пластичних методик набуває особливої актуальності.

Головним патогенетичним механізмом розвитку хронічних діабетичних ран є гіперглікемія, яка чинить токсичну дію на тканини, викликає обмінні порушення, що призводить до нейропатії, ангіопатії та імуносупресії [10]. Дані метаболічні зрушення стимулюють розвиток гіпоксії тканин із наступною активацією про-

теолітичних ферментів. За нормальних умов матриксні металопротеїнази (ММП) необхідні для кожної фази загоєння ран, відіграючи особливу роль у деградації позаклітинного матриксу (ЕСМ), ремоделюванні тканин, міграції клітин і запаленні [14]. Протеази беруть активну участь у процесах відновлення ран, тому оцінка протеолітичної активності використовується як біомаркер стану загоєння ран.

Серед усіх ММП членів, ММП-2 і -9 зазвичай беруть участь у нормальному ремоделюванні тканин під час загоєння ран [9]. Однак, як повідомляється, що драматичне підвищення активності ММП є ключовим фактором погіршення загоєння ран при діабетичних виразках шкіри та інших судинних ускладнень [6]. Тому очікується розробка підходів до модуляції протеолітичної активності для лікування ран, що важко загоюються.

Сучасні дослідження визначили плазміноген (Pg) як одного з ключових учасників процесу загоєння ран. На даний момент виявлено понад 12 різних клітинних рецепторів Pg, які потенційно пов'язані із загоєнням ран [4]. Це означає, що окрім фібринолізу Pg може діяти як сигнальна молекула, яка регулює та координує активність моноцитів/макрофагів, кератиноцитів, тромбоцитів та інших клітин, які беруть участь у загоєнні ран [8].

Ціль: дослідження ролі автологічного плазміногену на процеси загоєння в діабетичних ранах шляхом модуляцію активності MMP.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 45 пацієнтів із ЦД віком від 45 до 81 року, які перебували на амбулаторному лікуванні Центральній поліклініці МВС України за період 2021 по 2023 роки із нейропатичними діабетичними ранами, які не загоювались більше 6 тижнів. Згідно класифікації PEDIS рани відповідали градації P2E2D2I2S1 [5]. Усі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні та дозвіл на публікацію результатів досліджень. Усі процедури та протоколи дослідження, використані в даному дослідженні, були розглянуті та схвалені місцевим етичним комітетом, і автори дотримувалися всіх етичних рекомендацій. Дослідження відповідають принципам, викладеним в останній редакції Гельсінської декларації (2013).

Випадковим чином пацієнтів було розділено на 2 групи. За віком, ускладненнями та супутньою патологією групи були репрезентативні. Контрольна група (25 пацієнтів) отримувала лікування діабетичних ран згідно стандартних протоколів, яке включало місцеве застосування антисептиків та ранових покриттів. Усі пацієнти отримували цукрознижуючі препарати.

У досліджуваній групі (20 пацієнтів) додатково до стандартної обробки рани місцево наносили аутологічний плазміноген на ранову поверхню в дозі 1,0 мг/мл стерильного забуференого фізіологічного розчину кожні 2 дні,

протягом 20 діб (загалом 10 аплікацій). Біоптати із ложа рани у пацієнтів з ЦД (100 ± 3 мг) відбирали перед початком лікування Pg (0 день) та на 18 добу поточного періоду лікування.

Нативну форму Pg (Glu-Pg) одержували зі свіжої цитратної плазми крові донорів (пацієнти з ЦД з дослідної групи) методом афінної хроматографії на Lys-сефарозі (GE Healthcare, Amersham, Велика Британія) за присутності інгібітора серинових протеїназ апротиніну (10 мг/мл) за Lijnen [13] з мінорними модифікаціями. Чистоту одержаних препаратів Pg оцінювали за допомогою денатуруючого гель-електрофорезу в 10 % поліакриламідному гелі (SDS-PAGE). Результати гель-електрофорезу свідчать, що препарати Glu-Pg, ізольованого з плазми крові донорів, були електрофоретично гомогенними (ступінь чистоти 99 %). Перед використанням препарати Pg перевіряли на наявність спонтанної амідолітичної активності за допомогою фотометричного методу з використанням специфічного хромогенного субстрату плазміну S2251 та брали до роботи лише ті, які не проявляли спонтанної активності. Препарати протеїну концентрували, стерилізували ультрафільтрацією та зберігали за -20°C до використання.

Активність MMP-9 в біоптатах ранової поверхні шкіри оцінювали за допомогою желатинової зимографії і порівнювали її з активністю MMP-9 у біоптатах з гострих ран. Желатинолітичну активність аналізували шляхом розділення протеїнів (50 мкг/доріжку) у 8% поліакриламіді, кополімеризованому з желатином (5 мг/мл). Після денатуруючого електрофорезу гелі промивали двічі протягом 30 хв. у холодному 2,5 % (v/v) Triton X-100 для видалення SDS, а потім 5 разів протягом 5 хв. у холодній бідистильованій воді. Після промивання гелі інкубували протягом 16 год. при 37°C у буфері для проявлення (50 мМ трис-HCl, pH 7,6, що містить 0,15 М NaCl, 5 мМ CaCl₂, 1 мМ ZnCl₂ і 0,02 % Tween-20). Зимограми фарбували 0,15% спиртовому розчині Coomassie R-250. Знебарвлення проводили у розчині 30 % метанолу та 10 % оцтової кислоти, що не містив барвника. Після знебарвлення гель мав рівномірний блакитний фон, за винятком тих

зон, до яких мігрували ММП та розщеплювали субстрат. Желатинолітичну активність ідентифікували як прозорі смуги на фоні желатину, забарвленого кумасі. Отримані смуги ММП візуалізували та проводили кількісний денситометричний аналіз.

При статистичній обробці для аналізу даних зимографії використовувався U-критерій Манна-Уїтні для оцінки відмінностей між середніми параметрами. Усі змінні були виражені як середнє $\pm$ стандартна помилка середнього (S.E.M.). Для всіх тестів $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. Для виконання всіх статистичних розрахунків використовувалося програмне забезпечення «OriginPro» (основна версія 9.0 SR2 Pro English).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нерідко консервативна терапія може мати самостійне значення у лікуванні нейропатичних діабетичних ран. За повідомленнями деяких авторів, частота загоєння ран стоп становить 80-90%, причому, приблизно 2/3 пацієнтів хірургічного втручання не потребують [11]. Для досягнення позитивного результату в даному випадку необхідно дотримання усіх протоколів лікування, правил асептики та антисептики, та необмежений час (до 8 місяців). Разом з тим, існуюча тривалий час рана є потенціальним джерелом для подальшого інфікування та сприяння утворенню нових гнійних вогнищ на кінцівці. Тому, основна тенденція лікування даних ран полягає у закритті ранових дефектів у можливо ранні терміни, для попередження виникнення ускладнень та прогресуванню деструкції тканин [7].

Головною умовою для виконання пластичних операцій є нормалізація стану хворого, достатнє кровопостачання м'яких тканин кінцівки, усунення гнійного запалення. Рана повинна бути з низьким рівнем бактеріологічного обсеменіння (критичний рівень 105 мікробних тіл на 1 г тканини), заповнена якими сочними грануляціями з мінімальною ексудацією. Пластична операція повинна призвести до повного закриття ранового дефекту та профілактики деформацій.

Найчастіше виконуються наступні види пластичних операцій: аутодермопластика (АДП) при обширних дефектах на тилі стопи; пластика методом дозованого розтягнення тканин або місцевими тканинами при дефектах на гомілці середнього розміру; пластика місцевими тканинами в ділянці гомілковоступневого суглобу та незначних лінійних ранах на тилі стопи; пластика місцевими тканинами при дефектах в «точках підвищеного тиску»; аутодермопластика при дефектах медіального підшовового своду стопи; ротація тильного клаптя для закриття торцевого та підшовового дефекту; ротація підшовового клаптя для закриття бокових та торцевих дефектів стопи.

Застосування аплікацій плазміногену у пацієнтів основної групи дозволило досягти повного загоєння у 16 пацієнтів із ранами із площею до 30 см² на 16–18 добу лікування. Натомість, у 4 пацієнтів із ранами на тильній поверхні гомілки та стопи, площа яких сягала понад 30 см² головною задачею було очищення ранової поверхні та підготовка до її закриття. До початку лікування рана мала характерний вигляд: ранова поверхня вкрита фібрином, набрякла, виступає над поверхнею шкіри, грануляції крупнозернисті, мали «нездоровий» блідо-сірий колір, ексудат помірний, але з неприємним запахом (рис. 1А).

Активність желатиназ була високою. На зимограмах відмічено патологічне збільшення рівня ММП-9, що характерно для перебігу хронічних ранових процесів (рис. 2). Після застосування аплікацій аутологічного Рg за розробленою нами методикою відмічено повне очищення ран від фібрину та некротичних тканин, зменшення набряку починаючи з 10 доби лікування.

Грануляції були дрібнозернистими, мали «здоровий» вигляд, ексудат скудний. При бактеріологічному дослідженні патогенних мікроорганізмів не виявлено, а при гістологічному – повна відсутність «біоплівки».

Починаючи із 14 доби констатовано прогресивну ретракцію площі рани, що свідчило про сприятливі умови для проведення пластичних операцій (див. рис. 1В).



Рис. 1. Стан ранової поверхні; А – до лікування аутологічним плазміногеном; В – на 14 добу після застосування аутологічного плазміногену; С – на 3 добу після проведення аутодермопластики та 18 добу лікування аутологічним плазміногеном; D – повне загоєння трофічної виразки на 24 добу лікування аутологічним плазміногеном

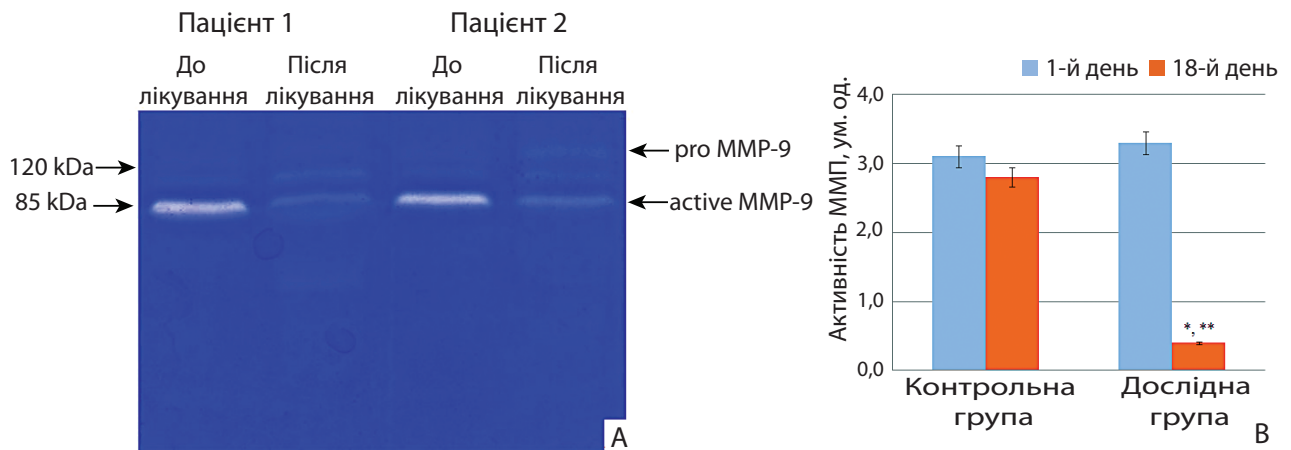


Рис. 2. Активність ММП (ум.од.): А – Зниження активності ММП внаслідок аплікацій аутологічним плазміногеном (типова зимограма); В – динаміка змін активності ММП-9 у пацієнтів обох груп на початку (1-й день) та через 18 діб лікування аутологічним плазміногеном;
* – $p < 0,01$ при порівнянні даних в групі;
** – $p < 0,01$ при порівнянні груп між собою

Разом з тим, відмічено достовірне зниження активності ММП в тканинах ран у 3,5 рази на 18 добу лікування ($p < 0,01$) (див. рис. 2). Виявлено залежність зменшення активності протеаз в тканинах ран та появою крайової епітелізації. У пацієнтів із високою активністю тканинних ферментів, на тлі «здорової» грануляційної тканини епітелізація була відсутня. Таким чином, поява крайової епітелізації свідчить до готовності рани до пластичного закриття.

Ранові дефекти було закрито за допомогою АДП шкіряним трансплантатом методом «маркування» (див. рис. 1С). Усі транспланти прижились (див. рис. 1D).

У пацієнтів контрольної групи, які отримували традиційне лікування, починаючи з 20 доби лікування відмічено зменшення ознак перифокального запалення та очищення ран від залишків фібрину та некротичних тканин. Рівень активності ММП залишався стабільно високим (див. рис. 2).

В подальшому, очищення ранової поверхні та зменшення площі ран відбувалось поступово із залученням нових форм ранових покриттів та інструментальних методів. Контракція ранової поверхні наступала починаючи з 30 доби лікування. Причиною тривалого та не завжди успішного лікування хронічних діабетичних ран є драматична активність ММП, агресивна дія яких повністю нівелює усі зусилля по лікуванню ран. Навіть повне очищення ран від мікробного компонента не дає гарантії для успішного загоєння. Проведення пластичних операцій по закриттю ранової поверхні не буде мати успіху в даному випадку, та приведе до повного лізису трансплантата до тих пір, доки не буде нейтралізовано активність протеаз. Як було продемонстровано у наших попередніх дослідженнях [12], не дивлячись на застосування вакуум-терапії при лікуванні діабетичних ран, рівень активності ММП в ексудаті даних ран залишається досить високим. Навіть після проведення вакуумної терапії.

Механізм дії плазміногену при хронічних ранових процесах полягає, в першу чергу, у ліквідації тканинної гіпоксії шляхом розчинення мікротромбів у судинах за рахунок своїх фібри-

нолітичних властивостей [1]. Процес переходу плазміногену у плазмін супроводжується підвищеною активністю прозапальних цитокінів, які містяться в тканинах ран [2]. Експресія даних факторів ініціює запалення та стимулює ангіогенез, який є основною складовою для подолання «порочного круга» хронічного запалення та переходу ранового процесу на іншу стадію загоєння ран – стадію проліферації.

ВИСНОВКИ

Активність ММП у хронічних діабетичних ранах сягає драматичних значень, в результаті чого самостійне загоєння ран стає неможливим. Застосування апікацій автологічного Рg дозволяє модулювати дану активність, створити сприятливі умови для загоєння шляхом зменшення надмірної активності ММП, покращення кровопостачання та усунення запальних процесів. Місцеве застосування автологічного Рg представляє собою багатообіцяючу стратегію для розробки нових терапевтичних підходів, які покращують загоєння ран у пацієнтів із ЦД.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження виконано за кошти держбюджетної теми Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, Україна) «Хірургічне лікування хворих з гнійно-некротичними ранами за допомогою молекулярно-клітинних технологій» (реєстр. № 0123U101055) та держбюджетної теми Інституту ім. Біохімія (Київ, Україна) «Дослідження функціональної ролі білків плазміноген/плазмінової системи в регуляції молекулярно-клітинних взаємодій у фібринолізі та репаративних процесах» (реєстр. № 0123U100516).

REFERENCES

1. Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, Mughal S, Hess K et al. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood* 2013; 122 (1): 134-142. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494641.
2. Bryk-Wiązania AH, Undas A. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 191. DOI: 10.1186/s12933-021-01372-w.
3. Costa D, Ielapi N, Caprino F, Giannotta N, Sisinni A, et al. Social aspects of diabetic foot: a scoping review. *Social Sciences.* 2022; 11 (4): 149. DOI: 10.3390/socsci11040149.
4. Fallah M, Viklund E, Bäckman A, Brodén J, Lundskog B et al. Plasminogen is a master regulator and a potential drug candidate for the healing of radiation wounds. *Cell Death Dis.* 2020; 11 (3): 201. DOI: 10.1038/s41419-020-2397-0.
5. Gandhi C, Kadam P, Kamepalli P, Kadam Y. PEDIS grading and its role in diabetic foot ulcer management. *Int Surg J.* 2019; 6 (7). DOI: 10.18203/2349-2902.isj20192990.
6. Gibson DJ, Schultz GS. Molecular wound assessments: matrix metalloproteinases. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2 (1): 18-23. DOI: 10.1089/wound.2011.0359.
7. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound: an update from physiopathology to current therapies. *Life (Basel).* 2021; 11 (7): 665. DOI: 10.3390/life11070665.
8. Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood.* 2021; 137 (21): 2881-2889. DOI: 10.1182/blood.2020008951.
9. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: the sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017; 1864 (11 Pt B): 2220-2227. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.08.003.
10. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements. *Cells.* 2022; 11 (15): 2439. DOI: 10.3390/cells11152439.
11. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019; 27 (1): 114-125. DOI: 10.1111/wrr.12683.
12. Petrenko ON, Bezrodny BG, Tykhomyrov AA. Ekzogennye proteolytycheskie proteinazy v hronichnyh ranah u pacientov s sindromom diabeticeskoy stopy. *Khirurgia Vostochnaya Evropa.* 2015;2(12):50-60.
13. Stoscheck CM. Quantitation of protein. *Methods Enzymol.* 1990; 182: 50-68. DOI: 10.1016/0076-6879(90)82008-p.
14. Westby MJ, Norman G, Watson REB, Cullum NA, Dumville JC. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in complex wounds. *Wound Repair Regen.* 2020; 28 (5): 631-644. DOI: 10.1111/wrr.12835.

Article history:

Received: 18.10.2023

Revision requested: 28.10.2023

Revision received: 15.11.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

THE PARTICULARITY PLASTIC CLOSURE OF WOUND DEFECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC DIABETIC WOUNDS

¹ Petrenko O. M., ¹ Badziukh S. V., ² Tykhomyrov A. O.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Palladin Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

olegnpetrenko@ukr.net

Background. Chronic diabetic foot wounds and ulcers are serious complications of the course of diabetes mellitus (DM), which account for 85% of purulent-necrotic lesions of the lower extremities. Pathogenetic mechanisms of «chronization» of wounds in the form of hyperglycemia, neuropathy, and existing infection lead to metabolic disorders in the form of tissue hypoxia and activation of matrix metalloproteinase (MMP) proteolytic enzymes.

Aim: to study the role of autologous plasminogen on healing processes in diabetic wounds by modulating MMP activity.

Materials and methods. 45 patients with chronic diabetic wounds, who were divided into 2 groups, participated in the study. Patients of the control group (n=25) were treated according to standard methods. Autologous plasminogen applications were used for treatment in 20 patients of the main group.

Results. On the 18th day of treatment, a 3.5-fold decrease in the activity of MMP-2,-9 and complete healing of wounds was noted in 16 patients. In 4 patients, the wound defects were closed by the method of autodermoplasty with complete engraftment of grafts. In the patients of the control group, the level of MMP activity remained stably high throughout the observation period.

Conclusions. The use of applications of autologous plasminogen allows to modulate the activity of MMP and create favorable conditions for the healing of chronic diabetic wounds.

Key words: diabetes, matrix metalloproteinases, plasminogen.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.09>
 УДК: 616.12-008.331.1/46-055.28:575.113(477.44)

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА LGALS-3 (rs2274273) НА ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Поліщук Т.В. <https://orcid.org/0009-0008-0872-1634>

Жебель В.М. <https://orcid.org/0000-0002-6542-9313>

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

tatyanapolischyk99@gmail.com

Актуальність. Індивідуальні генетичні особливості можуть впливати на формування структурних-функціональних змін в органах при гіпертонічній хворобі та спонукають до пошуку біологічних маркерів стану міокарда і висновків їх діагностичної ефективності.

Ціль: покращити ранню діагностику змін структури та функції міокарда і формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), базуючись на показники плазмового рівня галектину-3.

Матеріал та методи. Обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік $57,34 \pm 0,45$, мешканок Подільського регіону України. До основної групи увійшло 113 жінок хворих на гіпертонічну хворобу, з них 62 особи хворіли на ГХ II, 51 особа – на ГХ з ХСН С стадії за класифікацією ESH 2023. До контрольної групи увійшло 67 жінок без ознак серцево-судинної патології. Крім загального клінічного обстеження в дослідженні застосовано метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові, генотипування гена LGALS3 (rs2274273) із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції, УЗД серця. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН на тлі ГХ. Методом ROC-аналізу розраховані межові рівні галектину-3 в плазмі крові для діагностики ГЛШ та ХСН.

Результати. При вивченні розподілу частот варіантів генотипів гена LGALS3 (rs2274273) серед жінок мешканок Подільського регіону України виявлено, що як у осіб без серцево-судинної патології, так і хворих на ГХ II та ГХ III переважає генотип GA, хоча достовірної різниці між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається ($p > 0,05$). Варіант генотипу AA виявляється достовірно рідше ніж як GA так і GG генотипи ($p < 0,01$). Розподіл частот варіантів генотипів відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Причому співвідношення між генотипами у хворих різних стадій достовірно не відрізняється від такого в контрольній групі. Однак при ГХ, що ускладнилась ХСН серед хворих з ФВ ЛШ $< 50\%$ достовірно переважають носії алелі А в порівнянні з GG гомозиготами (79,31%, $n=23$ проти 20,69%, $n=6$). У хворих на ГХ виявлено, що концентрація галектину-3 в плазмі крові у носіїв алелі А достовірно вища ніж у носіїв генотипу GG: ГХ без ХСН – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,54$ нг/мл ($p < 0,01$); ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл ($p < 0,001$). Межові рівні плазмових концентрацій галектину-3, що свідчать про наявність ГЛШ та ХСН вищі у носіїв алелі А ніж у носіїв GG генотипу.

Висновок. Носії алелі А гена галектину-3 (rs2274273) мають більше шансів щодо розвитку ХСН з ФВ ЛШ $< 50\%$ (OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$) та відповідно більш високі показники галектину-3 в плазмі крові порівняно з носіями GG генотипу.

Ключові слова: галектин-3, поліморфізм гена LGALS3, жінки постменопаузального віку, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність.

Актуальність. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є поліетіологічним захворюванням, при її розвитку індивідуальні генетичні особливості можуть впливати на формування структурних змін в органах і відповідно на функціональні показники серця та судин. Зокрема це стосується гіпертрофованого міокарда і клінічних наслідків цього структурно-функціонального феномену у вигляді розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). Зазначені особливості спонукають до пошуку біологічних маркерів стану міокарда та висновків їх діагностичної ефективності.

Галектин-3, як маркер фіброзу міокарда, включено до європейських та американських рекомендацій щодо СН [2,5,8]. Галектин-3 являє собою розчинний β -галактозид-зв'язуючий лектин довжиною приблизно від 100 до 150 амінокислот, багатий на пролін, гліцин, тирозин і глутамін. [6,7,11]. Галектин-3 кодується геном LGALS-3 у геномі людини та синтезується в цитоплазмі, потім транспортується до ядра, інших органел. Він секретується у зовнішню плазматичну мембрану та позаклітинний матрикс, де взаємодіє з широким спектром білків та вуглеводів, також присутній в кровообігу [6,7,14].

Плазмові рівні галектину-3 демонструють значну кореляцію з параметрами систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. [9,15]. Виявлено взаємозв'язок підвищеного рівня галектину-3 зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %), однак внесок галектину-3 у патофізіологію ремоделювання серця залишається до кінця незрозумілим [7].

На сьогодні відомо, що інтенсивність патологічних процесів, які відбуваються в організмі при розвитку ХСН на тлі ГХ, і відповідно плазмова концентрація біомаркера, що використовується для їх об'єктивізації, залежить від поліморфізму кодуєчого даний пептид гена. Під час дослідження асоціації всього генома (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 чоловіків, 1849 – жінок) de Boer R.A. et al. вперше виявили, що ген LGALS-3 в локусі rs2274273 пов'язаний з рівнем галектину-3 в плазмі крові. Домінантна модель LGALS-3 (rs2274273): AA+AG/GG [1].

Поодинокі наукові дослідження стосуються асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з розвитком прогресуючого атеросклерозу сонних артерій і його ускладнень [3], розвитком неадаптивного ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда [4], прогнозом дилатаційної кардіоміопатії [18], ризиком розвитку ревматоїдного артрити (РА) [17]. Але діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена LGALS-3 в маркуванні розвитку гіпертрофії міокарда при ГХ і її наслідку у вигляді хронічної серцевої недостатності не вивчалось.

Ціль: покращити ранню діагностику змін структури та функції міокарда і формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), базуючись на показники плазмового рівня галектину-3.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Вінницького обласного клінічного медичного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради. Під час дослідження обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік $57,34 \pm 0,45$, мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. Перед дослідженням всі жінки підписали інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних. Усі учасниці дослідження були обстежені у відповідності з протоколом дослідження, який був затверджено локальною етичною комісією при лікарні. Наявність менопаузи встановлювали згідно рекомендацій NICE NG23 анамнестично (відсутності місячних протягом одного року і більше) та лабораторно у жінок віком до 50 років (підвищені показники фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові більше 30 міжнародних одиниць на літр (>30 МО/л), знижений рівень естрадіолу менше 73 пмоль/л.) [12]. До основної групи увійшло 113 жінок, яким був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи

хворіли на гіпертонічну хворобу без ознак серцевої недостатності (ГХ II), 51 особа хворіла на гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю С стадії за класифікацією ESH 2023. Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [16], Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 [5] та Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 [2] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень МНП та галектину-3. Критерії виключення: важкі порушення серцевого ритму, наявність бронхіальної астми чи хронічного обструктивного захворювання легень, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, ревматичні, автоімунні захворювання та новоутворення. До контрольної групи увійшло 67 жінок, у яких за результатами збору анамнезу, об'єктивного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження не виявили ознак серцево-судинної патології та гіпертрофії міокарда за інших причин. Середній вік обстежуваних осіб даної групи складав $56,43 \pm 0,64$ роки, який достовірно не відрізнявся від середнього віку жінок основної групи ($57,34 \pm 0,45$), ($p > 0,05$).

Усім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск, згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2, 5]. Вимірювання проводили тонометром фірми Microlife BP AG1-20. Заплановані дослідження проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження.

Крім загального клінічного обстеження в дослідженні застосовано метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові. Генотипування гена LGALS3 в локусі rs2274273 із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції проводили спільно з НДІ генетичних

та імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. Забір крові для дослідження проводили натщесерце із ліктьової вени у кількості 4 мл цільної крові одноразовою голкою за допомогою вакуумної системи забору у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили етилендіамінтетраоцтову кислоту (1мг/1мл крові). Пробірки з матеріалом зберігали при температурі -20°C не більше 6 місяців до початку аналізу. Виділення зразків ДНК, для визначення поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273), проводили з периферичної крові обстежуваних з використанням набору для виділення та очистки ДНК за допомогою екстракційних колонок (Ukrainian Genetic Technologies, Україна). Поліморфні алелі гена LGALS-3 (rs2274273) визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних праймерів та флуорогенних зондів з VIC та FAM в 25 мкл реакційної суміші, що містила: 12,5 мкл розчину для ампліфікації TaqMan™ Genotyping Master Mix, 1,25 мкл 20х-праймерів і зондів TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, USA) та розчин ДНК в вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific, USA). Детекцію специфічних продуктів проводили в режимі реального часу при реєстрації флуорогенного сигналу від продуктів ампліфікації, що накопичуються впродовж циклів ПЛР, наступним чином: перший цикл – 95 /10 хвилини; 40 циклів – 95 /15 секунд; 60 /60 секунд, безпосередньо в ході реакції за каналами флуоресценції VIC та FAM з використанням системи для ПЛР у реальному часі CFX96™ Real Time PCR Detection System (BIO-RAD, USA).

УЗД серця проводили в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Первинні показники вносили в створену таблицю Microsoft Excel, де розраховували проміжні результати. Достовірність різниці відсотків кількісних величин між групами розрахована за критерієм χ^2 .

За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (Версія 20.109; станом на 21 травня 2022) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. OR = 1 розглядали як відсутність асоціації, OR > 1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$. Метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis) із визначенням площі під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) був використаний для розрахування межових рівнів галектину-3 в плазмі крові, які дозволяють діагностувати гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. Побудована графічна характеристика якості моделі по розподілу двох класів та чутливість і специфічність даної моделі. Для оцінки якості моделі використовували показник ROC AUC (площа під кривою): значення 0,9-1,0 – якість моделі відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 –

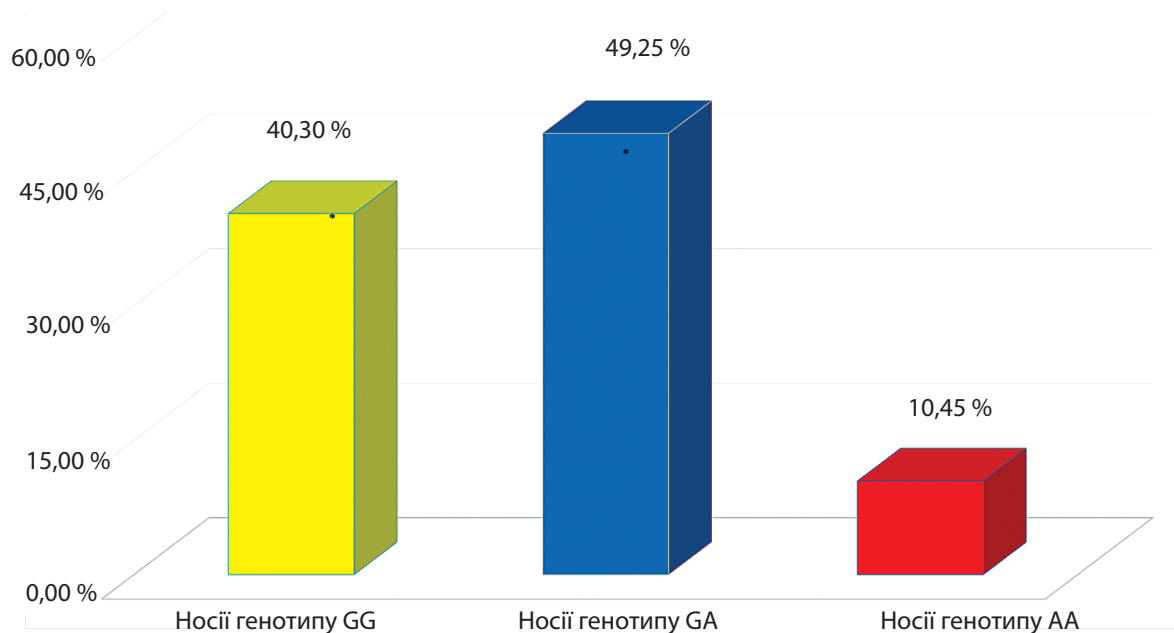
добра, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна.

Проведене дослідження є складовою частиною планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ державної реєстрації 0116U005376).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології виявлений наступний розподіл частот варіантів генотипів гена LGALS-3 (rs2274273), який відповідає рівновазі Харді-Вайнберга: GG – 40,30%, GA – 49,25%, AA – 10,45% (рис 1).

В зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, їх об'єднали з носіями генотипу GA в групу 2 – носії алелі A, 1 – група включала носіїв генотипу GG. Виявлено, що як у осіб без



Примітка: * Різниця показників достовірна ($p < 0,01$) при порівнянні з носіями генотипу AA

Рис. 1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології

ознак серцево-судинної патології так і у хворих на ГХ II і ГХ III носії алелі А зустрічаються достовірно частіше ніж носії GG генотипу, але достовірної різниці у їх співвідношенні у всіх досліджуваних групах не виявлено. Більша часта зустрічаємості носіїв алелі А та менша частота носіїв генотипу GG у хворих на ГХ не є достовірною (табл. 1).

Проведено розрахунок відношення шансів ризику розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та ХСН на тлі ГХ у разі носійства певного генотипу за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Виявлено, що у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону варіант успадкованого гена LGALS-3 (rs2274273) не асоціюється із згаданим перебігом хвороби: OR = 0,88; 95 % CI 0,47 – 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; p=0,86.

Отримані результати співзвучні з даними Ana Djordjevic et al., які також не встановили асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з розвитком прогресуючого атеросклерозу сонних артерій і його ускладнень [3].

Однак в проведеному дослідженні при ГХ, що ускладнилась ХСН, виявлена достовірна відмінність між зустрічаємостю поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) та станом

систолічної функції лівого шлуночка (табл. 2). Серед хворих з помірним зниженням ФВ ЛШ (40% – 49%) 79,31% (n=23) є носії алелі А, і тільки 20,69% (n=6) – носії GG генотипу (p<0,001). В той час як серед хворих з ФВ≥50% носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою: 54,55% (n=12) проти 45,45% (n=10) (p>0,05).

За допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) виявлено, що варіант успадкування алелі А гена LGALS-3 асоціюється з ризиком розвитку ХСН зі ФВ ЛШ < 50%, що розвинулась на тлі ГХ: OR 4,60; 95 % CI 1,35 – 15,73 z statistic 2,43 p<0,01 $\chi^2=6,28$; p=0,0122.

Отже алель А гена LGALS-3 (rs2274273) не є предиктором ризику розвитку ГХ, але, якщо хвороба виникає, носії алелі А мають більше шансів щодо розвитку ХСН зі зниженням ФВ ЛШ.

Поодинокі наукові дослідження також вказують на асоціацію алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) з більш вираженими структурно-функціональними порушеннями міокарда в порівнянні з носіями гомозигот алелі G. Так Ana Djordjevic et al. спостерігали за пацієнтами (167 осіб), протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда. За допомогою доплерівського-ехокардіографічного дослідження у носіїв

Таблиця 1

Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку мешканців Подільського регіону без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ різних стадій (%)

Групи	Носії генотипу GG (n=69)	Носії алелі А (n=111)	p
1. Група осіб без ознак серцево-судинної патології (n=67)	40,30% (n=27) (1)	59,70% (n=40) (2)	p<0,01
2. Хворі на ГХ II ст. (n=62)	38,71% (n=24) (3)	61,29% (n=38) (4)	p<0,01
3. Хворі на ГХ з ХСН ІІА ст. (n=51)	35,29% (n=18) (5)	64,71% (n=33) (6)	p<0,01
p	p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₅₋₁ >0,05	p ₄₋₂ >0,05 p ₄₋₆ >0,05 p ₆₋₂ >0,05	
χ^2 , p	$\chi^2=0,3125$; p=0,8554		

Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку хворих на ГХ з ХСН при різній ФВ (%)

Групи	Носії генотипу GG (n=18)	Носії алелі А (n=33)	p
1. Хворі на ГХ з ХСН та ФВ $\geq$ 50%, 43,14% (n=22)	54,55% (n=12)	45,45% (n=10)	p > 0,05
2. Хворі на ГХ з ХСН та ФВ 40 – 49% ,56,86% (n=29)	20,69% (n=6)	79,31% (n=23)	p < 0,001
p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	
χ^2 , p	$\chi^2=6,28$; p=0,0122		

рідкісних варіантів rs2274273, rs17128183 гена LGALS-3 було виявлено більш виражене збільшення розмірів ЛШ (діаметр $p = 0,037$ і об'єм $p = 0,034$), зниження систолічної функції ЛШ в порівнянні з гомозиготами частої алелі [4].

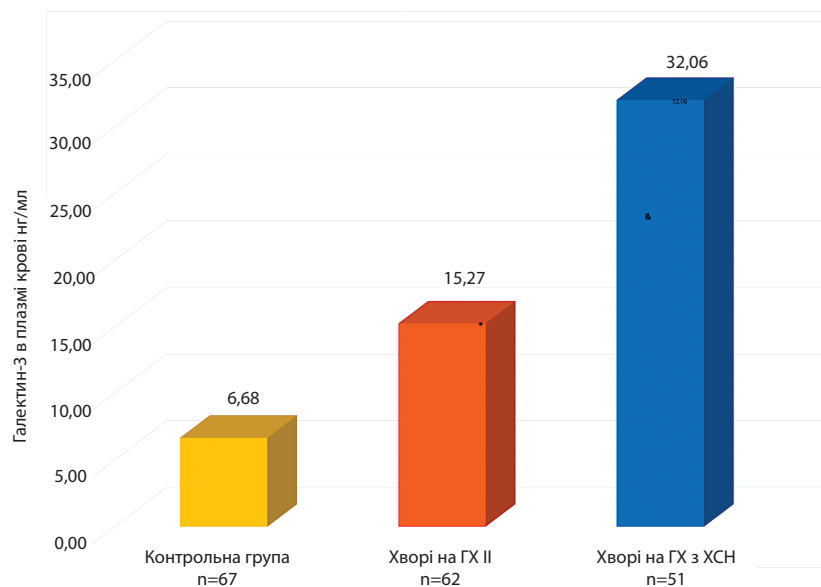
Yuhui Zhang et al. вивчали вплив поліморфізму гена LGALS3 на сприйнятливість і прогноз дилатаційної кардіоміопатії в популяції північно-ханських китайців [18]. Загалом досліджено 642 неспоріднених учасників, що склалися з 279 пацієнтів (219 чоловіків і 60 жінок, середнє вік – 49,5 років; $SD \pm 15,5$ років) і 363 особи контрольної групи (249 чоловіків і 114 жінок, середній вік – 63,3 роки; $SD \pm 7,7$ років). Автори виявили, що генотип AA гена LGALS3 (rs2274273) був пов'язаний з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (рецесивна модель – $p = 0,018$; адитивна модель – $p = 0,039$), з більшими значеннями кінцевого діастолічного діаметру лівого шлуночка (LVEDD) та діаметром лівого передсердя (LDA) (домінантна модель – $p = 0,05$; адитивна модель – $p = 0,033$) в порівнянні з носіями GG генотипу.

Згідно з клінічними рекомендаціями Української асоціації кардіологів [16], Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 [5], Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 [2] та Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності (ACC/ANA/HFSA, 2022) [8] було досліджено рівні галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ з ГЛШ різних стадій. Виявлено, що плазмові концентрації галектину-3 у хворих на ГХ II стадії

були достовірно вищими ніж в контрольній групі ($15,27 \pm 0,46$ нг/мл проти $6,68 \pm 0,30$ нг/мл $p < 0,0001$), а у хворих з ХСН достовірно вищими, ніж при неускладненому перебігу хвороби ($32,06 \pm 1,30$ нг/мл проти $15,27 \pm 0,46$ нг/мл, $p < 0,0001$) (рис. 2).

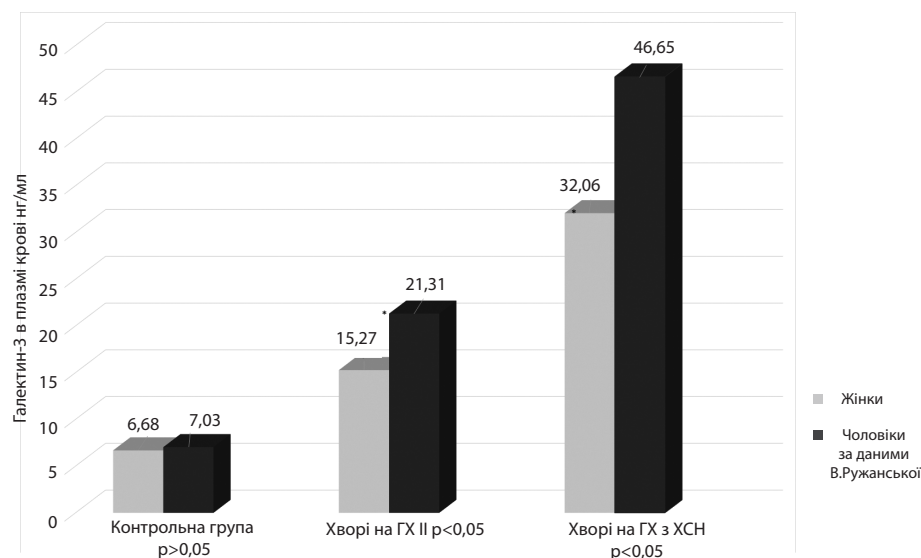
Ряд досліджень виявили, що плазмові концентрації біологічних маркерів в тому числі галектину-3 мають статевий диморфізм [10]. Зокрема Вікторія Ружанська дослідила плазмовий рівень галектину-3 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, середній вік $50,14 \pm 0,99$ років, без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ II і ГХ, що ускладнилася ХСН [13]. У чоловіків без ознак серцево-судинної патології концентрація галектину-3 в плазмі крові ($7,03 \pm 0,12$ нг/мл) достовірно не відрізнялась від такої у жінок ($6,68 \pm 0,30$ нг/мл), мешканок Подільського регіону України, тобто, статевих відмінностей у мешканців цього регіону України не виявлено. У чоловіків, хворих на ГХ різних стадій, автор виявила достовірно вищі показники галектину-3 в плазмі крові ніж отримані показники у жінок (ГХ II – $21,31 \pm 0,22$ нг/мл проти $15,27 \pm 0,46$ нг/мл; ГХ III – $46,65 \pm 2,18$ нг/мл проти $32,06 \pm 1,30$ нг/мл) що, на нашу думку, пов'язано з більш тяжким перебігом хвороби (рис.3).

Як зазначалось вище, концентрація біомаркерів залежить від кодуєчих генів. Залежність плазмового рівня галектину-3 від гена, який його кодує, у хворих з ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, раніше не досліджувалася.



Примітка: * – Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні з контрольною групою;
 & – Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні з ГХ II

Рис. 2. Рівні галектину-3 в плазмі крові (нг/мл) у жінок, хворих на ГХ різних стадій



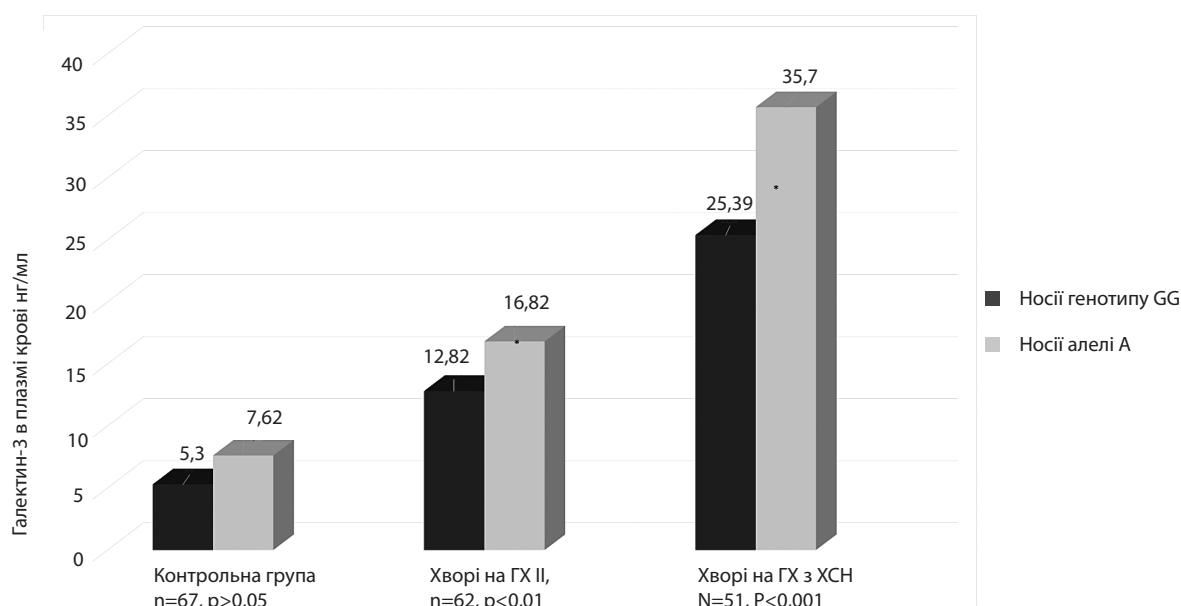
Примітка: * Різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні жінок з чоловіками.

Рис. 3. Рівні галектину-3 в плазмі крові (нг/мл) у жінок та чоловіків хворих на ГХ різних стадій

У жінок без ознак серцево-судинної патології плазмовий рівень галектину-3 достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS3 (rs2274273) ($p > 0,05$). Але у хворих на ГХ виявлено, що цей показник у носіїв алелі А має достовірно вищі значення в плазмі крові ніж у носіїв генотипу GG: ГХ без ХСН – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,54$

нг/мл ($p < 0,01$); ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4).

Аберантні дані представлено в дослідженні Yuhui Zhang et al. у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в популяції північно-ханських китайців, варіант генотипу гена LGALS3 (rs2274273), що містить алель А асоціювався з нижчим плазмовим рівнем галектину-3 ніж



Примітка: * Різниця показників достовірна при порівнянні носіїв алелі А з носіями генотипу GG у хворих на ГХ II $p < 0,01$, у хворих на ГХ з ХСН $p < 0,001$

Рис. 4. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок, хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS3, rs2274273, (нг/мл)

GG генотип за адитивної моделі – $p = 0,032$ і домінантної – $p = 0,012$ [18]. Суперечність між нижчою ФВ ЛШ та зниженням рівня галектину-3 в плазмі крові у носіїв мінорного варіанту А алелі автори пояснюють можливою відмінністю його концентрації в тканинах. Одним із пояснень було те, що генна мутація не є єдиний фактор для визначення рівня галектину-3 в сироватці крові. Рівень галектину-3 також визначається тяжкістю самого захворювання.

Для оцінювання передбачуваної здатності діагностики ГЛШ та ХСН, використовували метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis). За результатами розрахунку площі під ROC-кривою визначено межові рівні галектину-3 в плазмі крові, які можуть свідчити про наявність ГЛШ та ХСН, що розвинулися на тлі ГХ. Отримані значення AUC свідчили про відмінну якість отриманої моделі та достовірність отриманих результатів ($p < 0,05$).

Встановлено перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86%) для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (площа під кривою AUC складає $0,94 \pm 0,026$

при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,89 до 99). Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) дозволяє діагностувати ХСН, що розвинулась на тлі ГХ (площа під кривою AUC складає $0,976 \pm 0,011$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,95 до 0,997).

Оскільки плазмова концентрація галектину-3 відрізняється у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 потрібно очікувати також можливі відхилення межових рівнів у відповідних підгрупах. Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, для носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %) (площа під кривою AUC складає $0,99 \pm 0,007$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,98 до 1,0), для носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %) (площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,009$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,962 до 0,997).

За даним ROC-аналізу перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові, що дозволяє діагностувати ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, у носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 15,5$

нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %) (площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,016$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,94 до 1,0), а для носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %) (площа під кривою AUC складає $0,986 \pm 0,010$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,967 до 1,0).

ВИСНОВКИ

1. Серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України варіанти генотипів GG та GA гена LGALS3 (rs2274273) зустрічається майже з однаковою частотою ($p > 0,05$), а варіант генотипу AA – достовірно рідше ($p < 0,01$)
2. Носійство жінками алелі А гена LGALS3 (rs2274273) асоціюється з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (OR=4,60; 95 % CI 1,35 – 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$).
3. У хворих на ГХ різних стадій виявлено, що плазмозна концентрація галектину-3 у носіїв алелі А достовірно вища ніж у жінок з генотипом GG.
4. Встановлені межові рівні галектину-3 для діагностики ГЛШ та ХСН, що розвинулись на тлі ГХ, які можуть бути використано під час скринінг-дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію серця.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

Подяка. Я, Тетяна Поліщук, виражаю подяку своєму науковому керівникові професору, доктору медичних наук, завідувачу кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Вадиму Жебелю за допомогу в проведенні наукового дослідження. Завдяки його порадам, тер-

плячості та працездатності я опанувала всі методи дослідження, які були використані в моїй роботі. Він навчив мене аналізувати матеріал, знаходити раціональний шлях розв'язання поставлених завдань. Приймав активну участь в обговоренні та редагуванні представленої статті.

REFERENCES

1. de Boer R.A., Verweij N., van Veldhuisen D.J., Westra H.J., Bakker S.J.L., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Franke L., Leach I.M., van der Harst P. A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PLoS One*. 2012; 7(10), e47385. DOI: 10.1371/journal.pone.0047385.
2. Chairperson G.M., Co-Chair R.K., Brunstrom M., Burnier M. 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 European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*. Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2023; 473-5598; 0263-6352. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Djordjevic A., Živkovic M., Stankovic A., Zivotic I., Koncar J., Davidovic L., Alavantic D., Djuric T. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016; 30(6): 1150–1157. DOI: 10.1002/jcla.21996.
4. Djordjevic, A., Dekleva, M., Živković, M., Stanković, A., Markovic, N., Alavantic, D., Djuric, T. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Molecular Biology Reports*. 2018; 45(6): 2227-2236. DOI: 10.1007/s11033-018-4384-4.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42:3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Dong T., Li H., Wang S., Chen W. Efficacy evaluation of serum galectin-3 in hypertension complicat-

- ed with diastolic dysfunction. *Exp Ther Med.* 2020; 19(1):147-152. DOI: 10.3892/etm.2019.8215.
7. Hara A., Niwa M., Kanayama T., Noguchi K., Ayumi A., Matsuo M., Kuroda T., Hatano Y., Okada H., Tomita H. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules.* 2020; 10(9):1277. DOI: 10.3390/biom10091277.
8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145 (18):895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
9. Lala R.I., Lungeanu D., Darabantiu D., Pilat L. Pus-chita, M. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz.* 2018; 43 (2): 146-155. DOI: 10.1007/s00059-017-4538-5 PMID: 28235980
10. Lau E.S., Liu E., Paniagua S.M., Sarma A.A., Zampierollo G., López B., Díez J. Wang T.J. Ho J.E. Galectin-3 Inhibition With Modified Citrus Pectin in Hypertension. *JACC Basic Transl Sci.* 2021; 6(1):12-21. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.10.006.
11. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1572(2-3):263-273. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00313-6.
12. NICE. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published 12 November 2015, last updated 05 December 2019. Available on: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
13. Ruzhanskaya, V.O., Sivak, V.G., Sakovych, O.O., Pashkova, J.P., Zhebel, V.M. Galectin- 3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical research & therapy. (Ukraine).* 2018; 5(8), 2633-2644. DOI: 10.15419/bmrat.v5i8.471.
14. Suthahar N., Meijers W. C., Silljé H. H. W., Ho J. E., Liu F.-T. F.-T., de Boer R. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics.* 2018; 8(3): 593–609. DOI: 10.7150/thno.22196.
15. Vértés V., Porpáczy A., Nógrádi A., Tőkés-Füzesi M., Hajdu M. Czirkák L. Galectin-3 and sST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis - a pilot study. *Cardiovascular Ultrasound.* 2022; 20(1):1. DOI: 10.1186/s12947-022-00272-7.
16. Voronkov L., Berezin A.E. Consensus of the Ukrainian Association of Cardiologists, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists on the Use of Biomarkers in Heart Failure. Kyiv. 2019: 33. Ukraine. Available on: <https://www.researchgate.net> > 332.
17. Xu, W.D., Wu, Q., He, Y.W., Huang, A.F., Lan, Y.Y., Fu, L., Zhou, J., Liu, X.Y. Gene polymorphisms of LGALS2, LGALS3 and LGALS9 in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunology.* 2021; 368:104419. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104419.
18. Zhang Y., Wang Y., Zhai M., Gan T., Zhao X., Zhang R., An T., Huang Y., Zhou Q., Zhang J. Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene.* 2018; 5 (642): 293-298. DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.026.

Article history:

Received: 01.08.2023

Revision requested: 22.09.2023

Revision received: 17.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

INFLUENCE OF LGALS-3 GENE POLYMORPHISM (rs2274273) ON THE PLASMA LEVELS OF GALECTIN-3 IN WOMEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN RESIDENTS OF THE PODILLYA REGION OF UKRAINE

Polishchuk T.V., Zhebel V.M.

Vinnitsia National Medical University named after E. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

tatyanapolischiy99@gmail.com

Background. Individual genetic features can influence to formation of structural and functional changes in organs during EH and encourage the search for biological markers of the state of the myocardium and conclusions about their diagnostic effectiveness.

Aim: to improve the early diagnosis of changes in the structure and function of the myocardium and the formation of prerequisites for chronic heart failure (CHF) in women with EH carriers of various polymorphic variants of the LGALS-3 gene (rs2274273), based on galectin-3 plasma level.

Materials and methods. 180 postmenopausal women, average age $57,34 \pm 0,45$, residents of the Podillya region of Ukraine were examined. The main group included 113 women with EH, of which 62 people had EH II, 51 people – EH with CHF C stage according to the ESH 2023 classification. The control group included 67 women without signs of cardiovascular pathology. In addition to the general clinical examination, the research used the enzyme immunoassay method to determine the level of galectin-3 in blood plasma, genotyping of the LGALS3 gene (rs2274273) by means of polymerase chain reaction, and ultrasound of the heart. The statistical processing of the obtained results was carried out using the package of statistical programs SPSS, STATISTICA v. 10.0. Using the MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) the conformity of the frequency distribution of genotypes in the studied population to the Hardy-Weinberg equilibrium was checked and calculated the odds ratio (OR) of the development of left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and CHF on the background of EH. The threshold levels of galectin-3 in blood plasma for the diagnosis of LVH and CHF were calculated using the ROC analysis method.

Results. During study the frequency distribution of genotype variants of the galectin-3 gene (rs2274273) among women residents of the Podillya region of Ukraine, it was found that both in people without cardiovascular pathology and in patients with EH II and EH III, the GA genotype predominates, although there is a significant difference between the frequency of occurrence genotypes GA and GG are not noted ($p > 0.05$). The AA genotype variant is significantly less frequent than both the GA and GG genotypes ($p < 0.01$). The frequency distribution of genotype variants corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium. Moreover, the ratio between genotypes in patients of different stages of EH does not reliably differ from that in the control group. However, in EH complicated by CHF among patients with LVEF $< 50\%$ A allele carriers significantly predominate compared to GG homozygotes (79.31%, $n=23$ vs. 20.69%, $n=6$). In patients with EH, it was found that the concentration of galectin-3 in blood plasma in carriers of the A allele is significantly higher than in carriers of the GG genotype: EH without CHF – 16.82 ± 0.54 ng/ml vs. 12.82 ± 0.54 ng/ml ($p < 0.01$); EH with CHF – 35.70 ± 1.53 ng/ml vs. 25.39 ± 1.38 ng/ml ($p < 0.001$). The threshold levels of galectin-3 plasma concentrations, which indicate the presence of LVH and CHF, are significantly higher in carriers of the A allele than in carriers of the GG genotype.

Conclusion. The carriers of the A allele of the LGALS3 gene (rs2274273) have a greater chance of developing CHF with a LVEF $< 50\%$ (OR 4.60; 95% CI 1.35 – 15.73 z statistic 2.43 $p < 0.01$ $\chi^2=6.28$; $p=0.0122$) and correspondingly higher levels of galectin-3 in blood plasma compared to carriers of the GG genotype.

Key words: galectin-3, LGALS3 gene polymorphism, postmenopausal women, essential hypertension, chronic heart failure.

ДЕТЕРМІНОВАНІ ПОВЕДІНКОВІ ТА АНАМНЕСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЯКІ ПРОВОКУВАЛИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ (згідно результатів соціологічного дослідження)

Тімченко Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4709-226X>

Гутор Т.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3754-578X>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

timchenkonataliaf@ukr.net

Актуальність. Щороку у світі відбувається 23 мільйони викиднів та народжується приблизно 15 мільйонів недоношених немовлят. Невиношування провокує збільшення госпіталізації новонароджених, створює значне економічне навантаження на сім'ї та навантаження на системи охорони здоров'я, підвищує ризик розвитку психологічних та психічних розладів: депресії, тривоги, посттравматичного стресу, алкогольної залежності, соматичних симптомів, сексуальної дисфункції, самогубства, що визначає дану патологію пріоритетною в пошуку шляхів для її вирішення.

Ціль: найбільш значущих керованих поведінкових факторів ризику невинишування вагітності, які власне піддаються модифікації, що стане одним з ключових елементів у вирішенні проблеми попередження невинишування вагітності.

Матеріали та методи. Під час проведення наукового дослідження було сформовано дві групи жінок. Основну групу склали 403 жінки після самовільного переривання вагітності, передчасних пологів чи із загрозою невинишування та в групу контролю увійшло 402 жінки із фізіологічним перебігом вагітності та породили з доношеною вагітністю.

У роботі застосовано соціологічний метод, методи системного підходу, структурно-логічного та медико-статистичного аналізу.

Результати. За результатами проведеного дослідження найбільш значущими виявилися вплив зовнішнього стресового фактору під час вагітності яке відмітили 23,08% [19,1–27,31] та 3,73% [2,10–5,80] респондентів дослідної та контрольної груп відповідно ($p < 0,01$) та перенавантаження нервової системи на робочому місці, про що зазначили 42,43% [37,65–47,29] та 29,35% [25,01–33,9] жінок дослідної та контрольної груп відповідно ($p < 0,01$). Доведено негативний вплив фізичного навантаження типу бігу чи спортивної ходьби, а також заняття професійним спортом, про які вказали 17,87% [14,28–21,75] та 8,71% [6,15–11,66], і 6,20% [4,06–8,76] та 2,24% [1,02–3,91] респондентів дослідної та контрольної груп відповідно ($p < 0,01$). Дослідженням встановлено істотну різницю щодо частоти вживання алкоголю, а саме показники прийом спиртних напитків 2–3 рази на місяць, були вдвічі вищими у дослідній групі 18,36% [14,74–22,29] у порівнянні з 9,70% [7,01–12,78] жінок контрольної групи ($p < 0,01$). Встановлено, що у групі дослідження переважала частка жінок, які вживали вино 39,70% [34,98–44,52], коли у контрольній групі їх було 17,66% [14,09–21,54] ($p < 0,01$), а у групі контролю вдвічі переважала частка жінок, які вживали слабоалкогольні напитки 13,93% [10,72–17,48] по відношенню до 7,20% [4,88–9,92] у дослідній групі ($p < 0,01$). Було відмічено превентивний вплив додаткового вживання мікронутрієнтів, а саме фолієвої кислоти та йоду. Фолієву кислоту по 400 мкг. на добу з моменту, коли взнали про свою вагітність і до кінця 16 тижня вагітності вживали 37,47% [32,81–42,25] жінок дослідної групи, що було в 1,4 рази менше ніж у контрольній групі 51,00% [46,11–55,87] ($p < 0,01$), а препарати йоду по 200 мкг. йоду на добу приймали від початку і до кінця вагітності лише четвертина 25,06% [20,96–29,41] жінок дослідної групи та майже половина 45,27% [40,44–50,15] жінок контрольної групи ($p < 0,01$). Було доведено доцільність обмеження статевого життя у критичні періоди вагітності, а саме у терміни 8–12, 18–22 та 28–32 тижні вагітності, про що зазначили 31,27% [26,84–35,87] респонденток групи дослідження та 47,26% [42,4–52,15] осіб контрольної групи; ($p < 0,05$).

Висновки. За результатами дослідження було встановлено найбільш значущі поведінкові фактори ризику, які в основному за своєю природою є керованими та піддаються модифікації. Отримані результати будуть використані при формуванні груп з підвищеним ризиком невинишування серед жінок репродуктивного віку та при розробці персоналізованої ризик-орієнтованої моделі профілактики невинишування вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, поведінкові та анамnestичні фактори ризику, стиль життя, профілактична програма, ризик-орієнтована модель.

Актуальність. Щороку у світі відбувається 23 мільйони викиднів [1] та народжується приблизно 15 мільйонів недоношених немовлят [2]. Невиношування класифікується як травматична подія, пов'язана з підвищеним ризиком депресії, тривоги, посттравматичного стресу, алкогольної залежності, соматичних симптомів, сексуальної дисфункції, самогубства [3]. Гестаційний термін вагітності має вірогідний вплив і на рівні смертності немовлят [4]. Зростання частки недоношених дітей, супроводжується збільшенням госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії новонароджених і створює значне економічне навантаження на сім'ї та навантаження на системи охорони здоров'я [5]. Зростання показників невиношування вагітності в Україні за даними останніх років [6], визначає дану патологію пріоритетною в пошуку шляхів для її вирішення як в Україні, так і в інших країнах світу [7,8]. Сучасні наукові підходи та рекомендації висвітлені у настанові Європейського товариства репродукції людини та ембріології, у висновку комітету Американського товариства репродуктивної медицини та в настанові Королівського коледжу акушерів і гінекологів, вказують на зв'язок між стилем життя та повторними репродуктивними втратами і рекомендують змінити поведінку щодо здоров'я подружнім парам, які стикаються з репродуктивними втратами [9].

Ціль: найбільш значущих керованих поведінкових факторів ризику невиношування вагітності, які власне піддаються модифікації, що стане одним з ключових елементів у вирішенні проблеми попередження невиношування вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення соціологічного дослідження було сформовано дві групи жінок. Групу дослідження склали 403 жінки

після самовільного переривання вагітності, передчасних пологів чи із загрозою невиношування вагітності. До групи контролю увійшло 402 жінки із фізіологічним перебігом вагітності та породіллі з доношеною вагітністю. Усі респондентки, з дотриманням анонімності, заповнювали ідентичні опитувальники, які дозволяли проаналізувати поведінкові фактори ризику, що могли би мати несприятливий вплив на перебіг вагітності.

Для дослідження, з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації, було розроблено власний опитувальник. Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (Протокол №1 від 25.01.2021р.), було надано позитивний висновок, щодо дотримання етичних та морально-правових норм при проведенні наукового дослідження із залученням людини.

Первинно опитувальник пройшов пілотну апробацію в закладах охорони здоров'я міста Львова, за результатами якої був визнаний надійним та валідним. У роботі застосовано соціологічний метод, методи системного підходу, структурно-логічного та медико-статистичного аналізу.

Результати відповідей респонденток представлені екстенсивними відносними величинами та 95% довірчим інтервалом, який розраховували за допомогою тестів Вальда або Фішера. Різницю категоріальних групових вивчали за частотною таблицею, а її достовірність встановлювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Якщо очікуване значення в одній із комірок частотної таблиці було менше 5, використовувався точний критерій Фішера.

Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0,05$. Усі статистичні розрахунки проводили за допомогою програмного забезпечення RStudio v. 1.4.1106.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно результатів дослідження 47,15% [42,29–52,03] респонденток з патологією невиношування вагітності відмітили, що на момент дослідження у них була перша вагітність і вони становили найбільшу частку, серед усіх опитаних у дослідній групі. Тоді як у контрольній групі майже однакова кількість жінок відмітили, що у них вагітність була першою 39,55% [34,83–44,37] або другою 35,32% [30,73–40,06], про що відображено на Рисунку 1. Встановлено, що у респонденток дослідної групи вірогідно частіше відмічалася перша та четверта вагітність у порівнянні з показниками у контрольній групі ($p < 0,05$).

Отримані нами дані, які представлені у Таблиці 1а, вказують, що впливу зовнішнього стресового фактору під час вагітності піддавалися 23,08% [19,1–27,31] жінок досліджуваної групи, що в понад 6 разів перевищувало цей показник серед жінок з групи контролю, який склав 3,73% [2,10–5,80] ($p < 0,01$). Про перенавантаження нервової системи на робочому місці зазначили 42,43% [37,65–47,29] та 29,35% [25,01–33,9]

респонденток дослідної та контрольної груп відповідно ($p < 0,01$).

Аналіз сімейного статусу респонденток обох груп засвідчує, що у шлюбі перебувають 79,40% [75,32–83,21] опитуваних досліджуваної групи та 89,80% [86,66–92,56] жінок з групи контролю ($p < 0,01$). Неодружених жінок у дослідній групі було вдвічі більше, аніж у контрольній, а саме 8,19 % [5,71–11,06] та 3,48% [1,92–5,49] відповідно ($p < 0,01$). Статус розлученої зазначили 3,23 % [1,73–5,17] та 1,24 % [0,39–2,56] респонденток дослідної та контрольної груп відповідно ($p > 0,05$).

З'ясовано інформацію про тривалість добового сну опитуваних обох груп. Цікавим є факт, що недосипання, тобто тривалість сну менше 6 годин на добу, та сон понад норму 8-10 годин/добу були більш характерними для жінок контрольної групи, тоді як більшість жінок дослідної групи зазначили сон тривалістю 6-8 годин. Отримані нами дані засвідчують, що сон менше 6 годин вдвічі рідше зустрічалося серед жінок з невиношуванням вагітності 3,97% [2,29–6,09] порівняно з респондентками контрольної групи 8,96% [6,36–11,94] ($p < 0,01$). Добовий сон тривалістю 6–8 годин зазначили

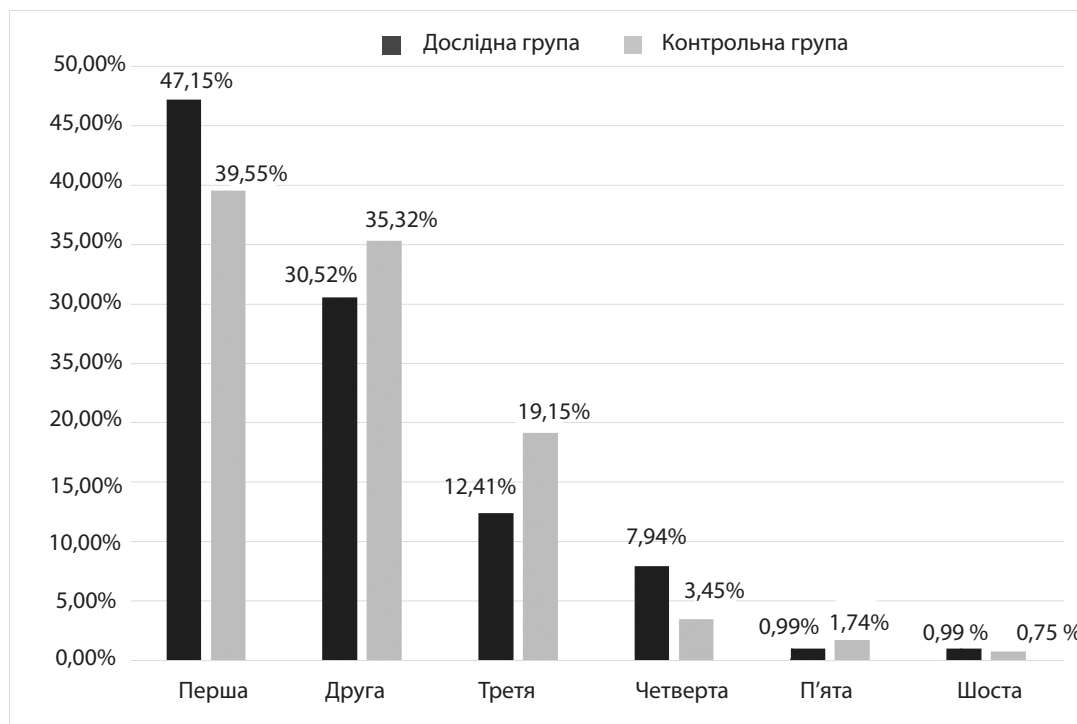


Рис. 1. Розподіл жінок за порядковим номером вагітності на момент дослідження (%)

74,19% [69,81–78,34] опитаних дослідної групи та 61,44% [56,64–66,14] жінок контрольної групи ($p<0,01$). Про те, що спали за добу по 8–10 годин повідомили 21,84% [17,94–26,00] респонденток дослідної та 29,10% [24,77–33,64] опитаних контрольної груп ($p<0,05$).

Дослідженням встановлено, що рівні фізичної активності опитуваних жінок з невиношуванням вагітності значно перевищували фізичну активність жінок контрольної групи, що відображено у Таблиці 16. Про те, що не займалися спортом зазначили 28,04% [23,77–32,52] жінок дослідної групи та в півтора рази більше 45,02% [40,19–49,9] опитаних контрольної групи ($p<0,01$). Фізичні навантаження типу бігу чи спортивної ходьби вдвічі частіше відмічалися респондентками дослідної групи 17,87% [14,28–21,75] порівняно з опитуваними у групі контролю 8,71% [6,15–11,66] ($p<0,01$). Жінки з патологією невиношування майже втричі частіше повідомляли про заняття професійним спортом 6,20% [4,06–8,76] по відношенню до жінок контрольної групи 2,24% [1,02–3,91] ($p<0,01$). Різнилися і показники тривалості

заняття професійним спортом, які у дослідній групі теж були вдвічі більшими і складали в середньому $10,03\pm 0,59$ років, а у контрольній групі в середньому $4,71\pm 0,18$ років ($p<0,01$).

У процесі опитування було зібрано інформацію щодо вживання респондентами кави. Отримані нами дані вказують, що не вживають каву взагалі або зрідка 38,46% [33,77–43,26] опитаних в групі дослідження та 46,52% [41,67–51,4] опитаних в групі контролю ($p<0,05$), тоді як по 1–2 чашки кави на добу споживали 59,55% [54,72–64,29] жінок дослідної та 50,75% [45,86–55,62] респонденток контрольної груп відповідно ($p<0,05$).

Дослідженням встановлено, що частки жінок, які вживали алкоголь, були практично однаковими у дослідній та контрольній групах ($p>0,05$) та складали: 65,26% [60,55–69,83] у дослідній групі та 59,70% [54,87–64,44] у контрольній групі відповідно, що відображено на Рисунку 2.

З'ясовано, що істотною була різниця між групами за частотою вживання алкоголю, де частоту вживання спиртних напитків 2–3 рази на місяць відмітили 18,36% [14,74–

Таблиця 1а

Дані про розподіл респондентів дослідної та контрольної груп щодо впливу екзогенних керованих факторів ризику

Фактор ризику	Група дослідження		Група контролю		Вірогідність
	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	p
Стрес					
Вплив зовнішнього стресового фактору у повсякденному житті	23,08%	19,1-27,31	3,73%	2,10-5,80	$p<0,01$
Перенавантаження нервової системи на робочому місці	42,43%	37,65-47,29	29,35%	25,01-33,9	$p<0,01$
Сімейний статус					
Одружена	79,40%	75,32-83,21	89,80%	86,66-92,56	$p<0,01$
Неодружена	8,19 %	5,71-11,06	3,48%	1,92-5,49	$p<0,01$
Розлучена	3,23 %	1,73-5,17	1,24 %	0,39-2,56	$p>0,05$
Тривалість добового сну					
Менше 6 годин	3,97%	2,29-6,09	8,96%	6,36-11,94	$p<0,01$
6-8 годин	74,19%	69,81-78,34	61,44%	56,64-66,14	$p<0,01$
8-10 годин	21,84%	17,94-26,00	29,10%	24,77-33,64	$p<0,05$

22,29] опитаних дослідної групи, що було вдвічі більше за цей показник 9,70% [7,01–12,78] у групі контролю ($p<0,01$). Доведеною виявилася різниця поміж групами щодо різновиду споживання алкогольних напків за їх міцністю. Отримані нами дані вказують, що у групі дослідження вдвічі переважала частка жінок, які надавали перевагу вину 39,70% [34,98–44,52] порівняно з контрольною групою 17,66% [14,09–21,54] ($p<0,01$). Натомість жінок, які вживали слабоалкогольні напівки у дослідній групі було вдвічі менше, їх частка становила 7,20% [4,88–9,92] порівняно з контрольною групою 13,93% [10,72–17,48] ($p<0,01$). Отримані дані, щодо вживання жінками міцних спиртних напків у обох групах не мали вірогідної різниці ($p>0,05$): у групі дослідження частка таких жінок складала 6,20% [4,06–8,76], а у контрольній групі 5,47% [3,47–7,91].

Більшість респонденток в обох групах відмітили, що у зв'язку з вагітністю повністю припинили вживання алкоголю і лише 5,46%

[3,46–7,89] жінок дослідної групи та 4,98% [3,07–7,31] осіб групи контролю продовжували вживати алкоголь протягом вагітності, що не мало істотної різниці ($p>0,05$).

У дослідженні також оцінювалася статевая поведінка респондентів, що відображено на Рисунку 3. Згідно результатів дослідження, про наявність лише одного статевого партнера за життя зазначили 38,21% [33,53–43,01] опитуваних дослідної групи та майже половина 48,76% [43,88–53,64] жінок групи контролю ($p<0,01$). Отримані нами дані вказують на те, що припинення статевих життів на весь період вагітності не мало превентивної дії, адже про це повідомили 43,18% [38,38–48,04] респондентів групи дослідження та вдвічі менше 22,64% [18,68–26,85] жінок контрольної групи ($p<0,01$). Проте цікавим є факт щодо доцільності обмеження статевих життів у критичні періоди, а саме у терміни 8–12, 18–22 та 28–32 тижні вагітності, про що зазначили 31,27% [26,84–35,87] респонденток групи дослідження та близько половини 47,26% [42,4–

Таблиця 16

Дані про розподіл респондентів дослідної та контрольної груп щодо впливу екзогенних керованих факторів ризику

Фактор ризику	Група дослідження		Група контролю		Вірогідність
	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	Частка респондентів (%)
Фізична активність і спорт					
Не займаються спортом	28,04%	23,77–32,52	45,02%	40,19–49,9	$p<0,01$
Роблю зарядку вдома	36,97%	32,33–41,74	30,60%	26,19–35,19	$p>0,05$
Фізичні навантаження по типу бігу чи спортивної ходьби	17,87%	14,28–21,75	8,71%	6,15–11,66	$p<0,01$
Заняття у спортивному залі чи секції	10,92%	8,06–14,14	13,43%	10,28–16,94	$p>0,05$
Заняття професійним спортом	6,20%	4,06–8,76	2,24%	1,02–3,91	$p<0,01$
Вживання кави					
Не вживають каву взагалі або вживають зрідка	38,46%	33,77–43,26	46,52%	41,67–51,4	$p<0,05$
Споживають 1–2 чашки кави на добу	59,55%	54,72–64,29	50,75%	45,86–55,62	$p<0,05$
Споживають понад 3 чашки кави на добу	1,99%	0,85–3,57	2,74%	1,37–4,55	$p>0,05$

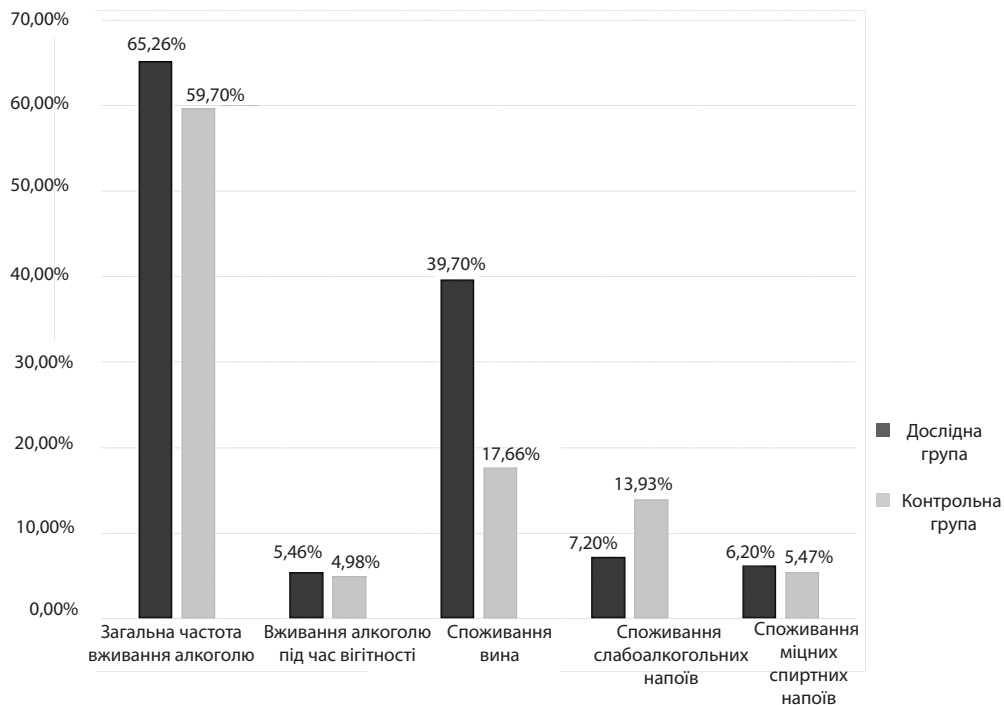


Рис. 2. Дані щодо вживання алкоголю респондентами дослідної та контрольної груп (%)

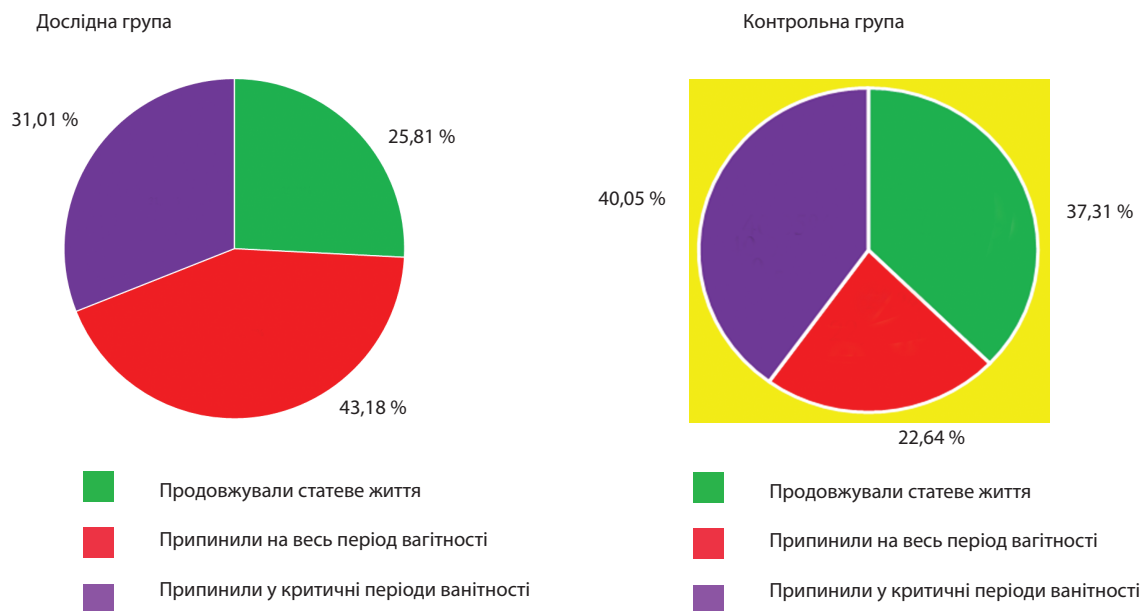


Рис. 3. Статеве поведінка респондентів дослідної та контрольної груп під час вагітності

52,15] жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Про те, що продовжували жити статевим життям під час вагітності зазначили 25,81% [21,66–30,19] опитаних дослідної групи та 37,31% [32,65–42,09] жінок контрольної групи ($p < 0,01$).

Результати опитування щодо додаткового вживання мікронутрієнтів, в тому числі фолієвої кислоти та йоду зокрема, представлені у Таблиці 2.

З'ясовано, що фолієву кислоту не вживали додатково майже однакові частки жінок дослідної та контрольної груп, що складало 31,76% [27,31–36,39] та 35,32% [30,73–40,06] відповідно ($p > 0,05$). Тоді як половина жінок контрольної групи 51,00% [46,11–55,87] вживали фолієву кислоту у рекомендованій дозі (400 мкг. на добу) та у оптимальні термін (від початку вагітності до кінця 16 тижня гестації), що було в 1,4 рази частіше ніж серед опитаних

дослідної групи 37,47% [32,81–42,25] ($p<0,01$).

Отримані дані щодо вживання препаратів йоду вказують на те, що більше половини респонденток з патологією невиношування, а саме 53,10% [48,22–57,95] впродовж вагітності не вживали додатково препарати йоду, тоді як серед опитаних групи контролю ця частка складала 43,28% [38,48–48,15] ($p<0,01$).

У рекомендованій дозі йод по 200 мкг на добу від початку і до кінця вагітності приймали 25,06% [20,96–29,41] жінок дослідної групи, що було вдвічі меншим за цей показник у групі контролю 45,27% [40,44–50,15] ($p<0,01$).

Ми порівняли власні результати з даними міжнародних досліджень.

На основі огляду літератури, оцінки настанов та обговорень експертної групи науковцями Arri Coomarasamy, Ioannis D Gallos та ін. було розроблено практичні рекомендації, які включали діагностику викидня,

профілактику викидня у жінок із кровотечею на ранніх термінах вагітності та лікування викидня [10], проте у цих рекомендаціях не було враховано факторів ризику, в тому числі поведінкових, які, на нашу думку, можна було би використати в процесі ранньої діагностики та профілактики викидня.

Результати дослідження проведеного Quenby, S., Gallos, I. D. та ін. вказують на наступні поведінкові фактори ризику викидня: куріння, алкоголь, стрес, робота в нічні зміни [11], тоді як результати нашого дослідження теж виокремлюють значущість вживання алкоголю, і не лише його кількості, а і якості, тобто виду спиртних напівків, яким надавали перевагу респонденти. Також нами визначено достовірний вплив стресового фактору на невиношування вагітності, але не доведено впливу малої тривалості добового сну (менше 6 годин) на несприятливий результат вагітності.

Таблиця 2

Дані щодо додаткового споживання мікронутрієнтів респондентами дослідної та контрольної груп

Споживання мікронутрієнтів	Група дослідження		Група контролю		Вірогідність
	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	Частка респондентів (%)	Довірчий інтервал	p
Фолієва кислота					
Додатково не вживали	31,76	27,31–36,39	35,32	30,73–40,06	$p>0,05$
Вживали по 400 мкг. на добу від 0 до кінця 16 тижня вагітності	37,47	32,81–42,25	51,00	46,11–55,87	$p<0,01$
Вживали в іншій дозі та/або в інші терміни	30,77	26,36–35,36	13,68	10,5–17,21	$p<0,01$
Препарати йоду					
Додатково не вживали	53,10	48,22–57,95	43,28	38,48–48,15	$p<0,01$
Вживали по 200 мкг. на добу від початку і до кінця вагітності	25,06	20,96–29,41	45,27	40,44–50,15	$p<0,01$
Вживали в іншій дозі та/або в інші терміни	21,84	17,94–26	11,44	8,52–14,73	$p<0,05$
Комплексні вітаміни та мінерали для майбутніх мам					
Додатково не вживали	53,60	48,72–58,44	57,96	53,1–62,74	$p>0,05$
Вживали до початку та/або протягом вагітності	46,40	41,56–51,28	42,04	37,26–46,9	$p>0,05$
Комплексні вітаміни та мінерали загального призначення					
Додатково не вживали	78,91	74,79–82,75	79,10	75–82,93	$p>0,05$
Вживали до початку та/або протягом вагітності	21,09	17,25–25,21	20,90	17,07–25	$p>0,05$

Польськими науковцями Paszkowski M, Czuczwar P та ін. було виокремлено несоматичні фактори ризику серед жінок з ускладненим перебігом вагітності, такі як сімейний стрес та недостатня тривалість нічного сну. При чому вони не відмітили значного впливу професійних шкідливостей, дієти, важкої фізичної роботи, тютюнопаління та алкоголю на ризик викидня.[12] Результати нашого дослідження співпадають щодо негативного впливу стресу, проте різняться щодо шкідливого впливу алкоголю, хоча і частка жінок, які вживали алкоголь істотно не різнилася, доведений вплив мала частота вживання та міцність спожитих алкогольних напів. Також нами не було доведено впливу недосипання, а саме сну менше 6 годин на добу, на невиношування вагітності.

Китайськими науковцями Xu G, Wu Y, Yang L та ін. було доведено, що регулярна фізична активність та прийом мікронутрієнтів зменшували ризик переривання вагітності [13]. У нашому ж дослідженні ми дійшли висновку, що додаткові фізичні навантаження у вигляді бігу, спортивної ходьби чи заняття професійним спортом провокували негативні наслідки вагітності, тоді як прийом мікронутрієнтів у відповідні терміни вагітності по типу фолієвої кислоти чи препаратів йоду мали превентивний вплив щодо розвитку патології невиношування.

Спираючись на рекомендації настанови Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology), висновку комітету Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine) та настанови Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) науковці Hong Li, Y. та Marren, A. вказують на необхідність модифікації способу життя, тобто зміни поведінки у процесі попередження та при лікуванні уже наявної патології невиношування вагітності [14], що і стало базисом у нашій роботі. Визначені нами під час дослідження основні поведінкові фактори ризику як правило є керованими

і власне піддаються модифікації, що буде використано в процесі розробки моделі попередження невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

1. За результатами дослідження було встановлено найбільш значущі поведінкові фактори ризику невиношування вагітності: перша вагітність, самотність вагітна, зовнішній стрес у соціумі та перенавантаження нервової системи на робочому місці, частота вживання алкогольних напоїв 2–3 рази на місяць та надання переваги вину, додаткове фізичне навантаження по типу спортивної ходьби, бігу та заняття професійним спортом.
2. Нами не було доведено негативного впливу на перебіг вагітності малої тривалості добового сну (менше 6 годин) чи продовження статевого життя під час вагітності, проте доведено доцільність часткового припинення статевого життя у критичні періоди вагітності: 8–12, 18–22 та 28–32 тижні.
3. Під час дослідження було доведено превентивний вплив на невиношування вагітності додаткового вживання мікронутрієнтів, а саме фолієвої кислоти та йоду у рекомендованих дозах у відповідні терміни вагітності.
4. Отримані результати будуть використані при формуванні груп з підвищеним ризиком невиношування серед жінок репродуктивного віку та при розробці персоналізованої ризик-орієнтованої моделі профілактики невиношування вагітності.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K., Podsek, M., Stephenson, M. D., Fisher, J., Brosens, J. J.,

- Brewin, J., Ramhorst, R., Lucas, E. S., McCoy, R. C., Anderson, R., Daher, S., Regan, L., Al-Memar, M., Bourne, T., MacIntyre, D. A., Rai, R., Christiansen, O. B., Sugiura-Ogasawara, M., ... Coomarasamy, A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss *Lancet* (London, England). 2021;397(10285), 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
2. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). 2016;45(10):1213-1230. French. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013.
3. Kukulskienė, M., & Žemaitienė, N. Experience of Late Miscarriage and Practical Implications for Post-Natal Health Care: Qualitative Study. *Healthcare* (Basel, Switzerland), 2022;10(1), 79. DOI: 10.3390/healthcare10010079.
4. Elias, C., Nogueira, P. J., & Sousa, P. Preterm birth characteristics and outcomes in Portugal, between 2010 and 2018-A cross-sectional sequential study. *Health science reports*, 2023;6(2), e1054. DOI: 10.1002/hsr2.1054.
5. Fu, M., Song, W., Yu, G., Yu, Y., & Yang, Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Frontiers in pediatrics*. 2023;11, 1121406. DOI: 10.3389/fped.2023.1121406.
6. Timchenko NE, Gutor TG. Dynamics of miscarriage among the female population of fertile age in Ukraine and in Lviv region in 2014-2021. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022; 28(3-4): 72-86. DOI: 10.25040/aml2022.3-4.072/
7. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, Benhammou V, Gire C, d'Ercole C, Winer N, Sentilhes L, Subtil D, Goffinet F, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):298.e1-298.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.029.
8. Giouleka S, Tsakiridis I, Arsenaki E, et al. Investigation and Management of Recurrent Pregnancy Loss: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2023;78(5):287-301. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001133.
9. Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E. E. L. O., Goddijn, M., & van der Hoorn, M. L. P. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive biomedicine online*. 2019;39(3), 497–503. DOI:https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
10. Coomarasamy, A., Gallos, I. D., Papadopoulou, A., Dhillon-Smith, R. K., Al-Memar, M., Brewin, J., Christiansen, O. B., Stephenson, M. D., Oladapo, O. T., Wijeyaratne, C. N., Small, R., Bennett, P. R., Regan, L., Goddijn, M., Devall, A. J., Bourne, T., Brosens, J. J., & Quenby, S. (2021). Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet* (London, England), 397(10285), 1668–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8.
11. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
12. Paszkowski M, Czuczwar P, Woźniak S, Paszkowska M, Szkodziak P, Patyra K, Paszkowski T. Selected non-somatic risk factors for pregnancy loss in patients with abnormal early pregnancy. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):153-6. DOI: 10.5604/12321966.1196872.
13. Xu G, Wu Y, Yang L, Yuan L, Guo H, Zhang F, Guan Y, Yao W. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1663-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.013.
14. Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(7):432-436. DOI:10.31128/AJGP-01-18-4459.

Article history:**Received: 01.10.2023****Revision requested: 05.10.2023****Revision received: 16.10.2023****Accepted: 25.12.2023****Published: 30.12.2023**

DETERMINISTIC BEHAVIORAL AND ANAMNESTIC RISK FACTORS INDUCING MISCARRIAGE (according to the results of a sociological study)

Timchenko N.F., Gutor T.G.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

timchenkonataliaf@ukr.net

Background. Every year there are 23 million miscarriages and approximately 15 million premature babies are born in the world. Prematurity induces an increase in the hospitalization of newborns, creates a significant economic burden on families and the burden on health care systems, and increases the risk of developing psychological and mental disorders, which determines this pathology as a priority in the search for ways to solve it.

Aim: to establish the most significant behavioral risk factors for miscarriage, which are actually modifiable, which will be one of the key elements in solving the problem of preventing miscarriage.

Materials and methods. During the scientific study, two groups of women were formed. The study group consisted of 403 women after spontaneous abortion, premature birth or threatened miscarriage, and the control group included 402 women with a physiological gestation course and parturient women with a full-term pregnancy.

Results. According to the results of the study, there was a significant impact of an external stress factor during pregnancy, noted by 23.08% [19.1–27.31] and 3.73% [2.10–5.80] of the respondents of the study and control groups, respectively ($p < 0.01$), as well as nervous system overload at the workplace, noted by 42.43% [37.65–47.29] and 29.35% [25.01–33.9] of women, respectively ($p < 0.01$). The negative impact of physical activity such as running or jogging, as well as professional sports, which were indicated by 17.87% [14.28–21.75] and 8.71% [6.15–11.66], and 6.20% [4.06–8.76] and 2.24% [1.02–3.91] of the respondents of the study and control groups, respectively ($p < 0.01$), have been proven. It was established that the proportion of females who drank wine was 39.70% [34.98–44.52] in the study group, while they were 17.66% [14.09–21.54] ($p < 0.01$) in the control group, and the share of women who drank low-alcohol beverages was twice as prevalent in the control group, 13.93% [10.72–17.48] compared to 7.20% [4.88–9.92] in the study group ($p < 0.01$). The preventive effect of additional intake of micronutrients, namely folic acid and iodine, was noted. 37.47% [32.81–42.25] of women in the study group took folic acid at 400 µg per day from the moment they found out about their pregnancy until the end of the 16th week of pregnancy, which was 1.4 times less than in the control group, accounting for 51.00% [46.11–55.87] ($p < 0.01$). Only a quarter of 25.06% [20.96–29.41] women of the study group and almost half of 45.27% [40.44–50.15] women of the control group ($p < 0.01$) took iodine supplements containing 200 µg of iodine per day from the beginning to the end of pregnancy. The expediency of limiting sexual life during critical periods of pregnancy, namely during the 8–12, 18–22, and 28–32 weeks of pregnancy, was proven, as noted by 31.27% [26.84–35.87] of the respondents of the study group and 47.26% [42.4–52.15] of subjects in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the results of the study, the most significant behavioral risk factors were established, which are mainly manageable and modifiable. The obtained results will be used in the formation of groups with an increased risk of miscarriage among women of reproductive age and in the development of a personalized risk-oriented model for the prevention of miscarriage.

Keywords: miscarriage, behavioral and anamnestic risk factors, lifestyle, prevention program, risk-oriented model.

ЗАЛУЧЕННЯ НИРОК ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ТЕРМІЧНОМУ УРАЖЕННІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Тірон О.І. <https://orcid.org/0000-0003-4444-5442>

Вастьянов Р.С. <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

chekina.o@ukr.net

Актуальність. Опікові ураження належать до найбільш поширених та найтяжчих хвороб у людей, поступаючи лише транспортному травматизму. Щитоподібна залоза, приймаючи до уваги широкий спектр фізіологічної активності тиреоїдних гормонів, її структурно-функціональну організацію та морфо-функціональні особливості, а також масштабні дублюючі механізми регуляторного зворотного зв'язку, однією із перших підпадає під ушкоджуючий термічний вплив. Дисфункція щитоподібної залози та інших органів організму або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок термічного впливу, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, остеронь від чого не можуть бути розлади функціонування більшості органів та систем органів. Ми вирішили перевірити припущення стосовно опосередкування патологічного процесу при термічному ураженні щитоподібної залози нирками.

Ціль: дослідити зміни процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту еритроцитах і в тканині нирок та дослідити функціональну активність нирок в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків щитоподібної залози в еритроцитах та у гомогенаті нирок білих щурів лінії Вістар визначали концентрацію малонового діальдегіду, а також активність антиоксидантних ферментів – глутатіону, каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. У вказані періоди після опіків у щурів підраховували діурез при індукованому водному діурезі та визначали кількість білка та креатиніну у сечі.

Результати. Протягом післяопікового періоду у щурів реєструється суттєве накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантних ферментів у еритроцитах та в паренхімі нирок. Перебіг післяопікового періоду характеризується зменшенням діурезу. За умов термічного ураження щитоподібної залози зростає концентрація білка в сечі, а також зростає показник екскреції білка.

Висновки. В динаміці термічного ураження щитоподібної залози реєструється значне накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантних ферментів в еритроцитах та в паренхімі нирок, що, ми вважаємо доказом залучення еритроцитів та тканини нирок до опосередкування означеного патологічного процесу. При термічному ураженні щитоподібної залози розвивається виражена ниркова дисфункція, яка проявляється порушенням вивідної та фільтраційної функцій нирок. Отримані дані вважаємо експериментальним доказом залучення тканини нирок до патогенетичних механізмів гіпертермічного ураження щитоподібної залози та формування патологічної дизрегуляції органів і систем органів за даних патологічних умов.

Ключові слова: термічне ушкодження щитоподібної залози, еритроцити, нирки, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, патогенетичні механізми, патологічна дизрегуляція.

Актуальність. Опікові ураження належать до найбільш поширених та найтяжчих хвороб у людей, поступаючи лише транспортному травматизму [1, 2]. Залежно від площі та глибини ураження, опікова рана викликає множинні й тривалі порушення гомеостазу, які спричиняють дисфункції органів і систем [1,3, 4].

Щитоподібна залоза, приймаючи до уваги широкий спектр фізіологічної активності тиреоїдних гормонів, її структурно-функціональну організацію та морфо-функціональні особливості, а також масштабні дублюючі механізми регуляторного зворотного зв'язку, однією із перших підпадає під ушкоджуючий термічний вплив [3, 5]. Дисфункція щитоподібної залози та інших органів організму або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок термічного впливу, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, остеронь від чого не можуть бути розлади функціонування більшості органів та

вості, а також масштабні дублюючі механізми регуляторного зворотного зв'язку, однією із перших підпадає під ушкоджуючий термічний вплив [3, 5]. Дисфункція щитоподібної залози та інших органів організму або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок термічного впливу, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, остеронь від чого не можуть бути розлади функціонування більшості органів та

систем органів, патогенетичні механізми розладів яких, по-перше, ініціюються за загальнофундаментальними механізмами гіпоксичної та/або вільно радикальної гибелі клітин, по-друге, є ланцюгами патофізіологічних процесів, спричинених тиреоїдною патологією, та, по-третє, є недостатньо дослідженими.

У відповідь на опікову травму доведено формування гіпотиреозу, порушення гормональної секреції гіпофізу та надниркових залоз, порушення реологічних властивостей крові із вираженими змінами в еритроцитах, а також залучення до опосередкування перебігу патологічного процесу паренхіматозних органів [6–8].

При з'ясуванні особливостей змін в функціональній системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» було доведено залучення до патофізіологічних механізмів тиреоїдної дисфункції, спричиненої надмірним термічним впливом, системи крові, а також паренхіми щитоподібної залози, печінки та підшлункової залози [9]. Враховуючи ці дані, ми вирішили перевірити припущення стосовно опосередкування патологічного процесу при термічному ураженні щитоподібної залози нирками через дослідження динаміки вираженості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) в еритроцитах і тканині нирок та визначення функціональної активності нирок після термічного ураження щитоподібної залози.

Ціль: дослідити зміни процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту еритроцитах і в тканині нирок та дослідити функціональну активність нирок в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози. Додатковою ціллю експериментальних досліджень стало з'ясування ймовірної протективної ролі 0,9 % фізіологічного розчину NaCl в аспекті відновлення функції нирок за модельних умов.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'я-

тим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), з дотриманням морально-етичних норм у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Термічні опіки шкіри 2–3 ступеня відтворювали шляхом притискання чотирьох мідних пластин (площа поверхні кожної становила 13,86 см²), нагрітих у воді з температурою 100°C, до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів протягом 10 с [6].

Експериментальних тварин рандомізували наступним чином. Група 1 – інтактні щури (n=54); група 2 – щури із опіком щитоподібної залози (n=42); група 3 – щури із опіком щитоподібної залози, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl (n=42).

Протягом перших 7 діб післяопікового періоду щурам у нижню порожнисту вену один раз на добу вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Катетер вшили під шкіру, її просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчин NaCl) після кожного введення NaCl. Інфузії проводили один раз на добу протягом перші 7 днів. Гоління, катетеризація вен, опіки шкіри та декапітацію щурам проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

Тварин виводили із дослідів через декапітацію. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри у щурів збирали кров, видаляли нирки та виготовляли їх гомогенат. У вказані інтервали часу після термічних опіків шкіри в еритроцитах та в гомогенатах нирок загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), а також активність антиоксидантних ферментів – глутатіону, каталази, супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГПР).

В другій серії дослідження щурам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій, і через 2 год проводили водне навантаження – модель індукованого водного діурезу, за умов якого виконували функціональні дослідження. Щурам дослідних груп

через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри індукований водний відтворювали внутрішньошлунковим введенням водогінної води при температурі 37°C у кількості 5% від маси тіла щурів, після чого збирали сечу протягом 2 год. У зразках сечі щурів у вказані термінові інтервали, яких піддавали евтаназії, визначали концентрацію загального білка та концентрацію креатиніну.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліза. Мінімальну

статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг опікового ураження щитоподібної залози відбивався на вмісту продуктів ліпопероксидації в еритроцитах. На 1-й добі після термічного ураження щитоподібної залози концентрація МДА в еритроцитах крові в 1,9 рази ($p < 0,01$) перевищувала такі показники в контролі (табл. 1). Співставні зміни вмісту МДА були зареєстровані на 3-й добі (в 1,8 разів більше контрольних величин, $p < 0,01$), на

Таблиця 1

Зміни активності в системі ПОЛ-АОЗ в еритроцитах щурів в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)			
		МДА, мкмоль/л	ГТП, мкмоль/ хв/л	Каталаза, мккат/мл/с	СОД, ум. од.
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,07±0,19	3,2±0,4	3,9±0,4	2,4±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,92±0,27**	7,8±0,7***	1,9±0,2**	1,1±0,1***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,87±0,26**	7,2±0,6***	2,1±0,2**	1,4±0,2***
3 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,17	3,1±0,4	3,8±0,4	2,3±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,67±0,31**	7,4±0,6***	1,7±0,2**	1,2±0,1***
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,59±0,24**	6,9±0,6***	2,0±0,3**	1,3±0,2***
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,06±0,18	3,0±0,4	3,7±0,4	2,5±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,19±0,26**	5,1±0,5***	1,9±0,2**	1,5±0,2**
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,07±0,24**	4,6±0,4**	2,4±0,2**	1,6±0,2*
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,12±0,16	3,1±0,4	4,1±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,72±0,24*	4,3±0,4*	2,3±0,2**	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,66±0,23*	4,1±0,4*	2,7±0,2*	1,8±0,2*
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,17	2,9±0,3	3,8±0,4	2,6±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,47±0,19	3,5±0,4	2,7±0,2*	1,7±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,43±0,21	3,4±0,4	2,9±0,3	2,1±0,2
30 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,06±0,14	2,8±0,3	3,7±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	2,29±0,16	3,3±0,3	3,2±0,3	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,32±0,17	3,1±0,3	3,5±0,4	2,4±0,2

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ і *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

7-й добі (в 1,5 рази, $p<0,01$) та на 14-й добі досліді (на 31%, $p<0,05$).

Активність антиоксидантних ферментів за вказаний період досліді була значно менше, ніж в контролі. Активність ГТП в еритроцитах на 1-й добі досліді дорівнювала $7,8\pm0,7$ мкмоль/хв/л і була в 2,4 рази менше ($p<0,001$), ніж в контролі. Активність цього ферменту 3-й добі досліді була в 2,3 рази, на 7-й добі – в 1,6 рази (в обох випадках $p<0,01$), а на 14-й добі досліді – на 34 % ($p<0,05$) менше при по-

рівнянні з відповідним показником в еритроцитах інтактних щурів.

Жоден з досліджуваних показників функціональної системи ПРО-АОЗ не виявився суттєво зміненим порівняно з відповідним за добу досліді після введення фізіологічного розчину NaCl ($p>0,05$). При цьому слід відзначити, що вміст продуктів ліпопероксидації на 21 добу досліді вже виявився нормальним, проте, активність каталази та СОД залишалася на меншому рівні, ніж у інтактних щурів ($p<0,05$). На

Таблиця 2

Зміни активності в системі ПОЛ-АОЗ в паренхімі нирок щурів в динаміці термічного ушкодження цитоподібної залози

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (М±m)			
		МДА, мкмоль/л	Глутатіон загальний, мМ	СОД, од/г	ГПР, од/г
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,07±0,17	11,4±1,1	1,14±0,11	1,89±0,16
2	Щури з опіком, n=7	3,82±0,31**	6,8±0,7*	0,71±0,07*	1,08±0,11*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,91±0,32**	6,9±0,7**	0,74±0,07*	1,03±0,12*
3 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,19	11,3±1,2	1,21±0,12	1,84±0,14
2	Щури з опіком, n=7	3,19±0,29**	8,1±0,6*	0,84±0,07*	1,26±0,12*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,96±0,26*	9,2±0,8	0,91±0,08	1,33±0,14*
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,04±0,18	10,9±1,3	1,17±0,13	1,94±0,16
2	Щури з опіком, n=7	2,67±0,24	8,9±0,7	0,98±0,07	1,51±0,13
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,48±0,23	9,6±0,9	1,03±0,08	1,59±0,16
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,09±0,19	11,3±1,4	1,24±0,14	1,88±0,17
2	Щури з опіком, n=7	2,41±0,22	9,8±0,8	1,09±0,09	1,66±0,17
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,27±0,19	10,4±1,1	1,17±0,11	1,71±0,18
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,04±0,21	11,8±1,3	1,31±0,14	1,74±0,16
2	Щури з опіком, n=7	2,19±0,23	10,9±1,1	1,16±0,11	1,57±0,17
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,09±0,18	11,4±1,2	1,24±0,12	1,46±0,16
30 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	2,11±0,18	10,9±1,3	1,09±0,11	1,87±0,19
2	Щури з опіком, n=7	2,21±0,19	11,6±1,2	1,04±0,12	1,72±0,18
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	2,14±0,21	10,7±1,4	1,12±0,11	1,96±0,17

Примітки: * - $p<0,05$ і ** - $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

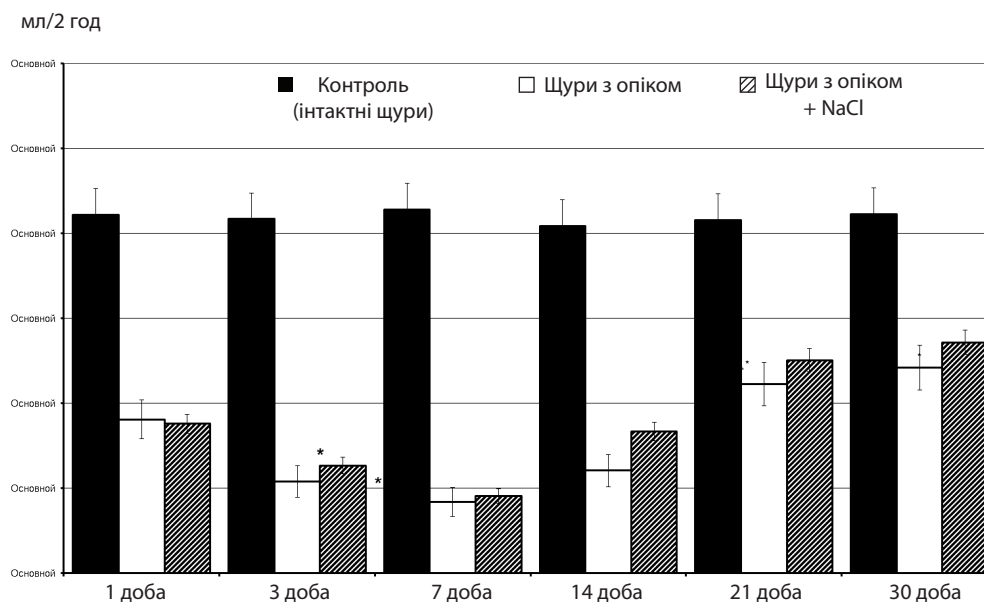


Рис. 1. Показник діурезу щурів в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози на тлі введення фізіологічного розчину протягом 2 годин за умов індукованого водного діурезу

Примітки: * – $P < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

30-й добі дослідів активність СОД дорівнювала $1,8 \pm 0,2$ ум. од., що виявилось на 25% менше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

В тканині нирок на 1-й добі після термічного ураження щитоподібної залози вміст МДА становив $3,82 \pm 0,31$ нмоль/г, що виявилось в 1,8 разів більше при порівнянні з таким контрольним показником ($p < 0,01$, табл. 2). При цьому активність глутатіону, ГТП, СОД та ГПР була суттєво зменшеною відповідно таких самих показників у інтактних щурів ($p < 0,05$).

Протягом перших 7 діб післяопікового періоду вміст МДА суттєво перевищував відповідні контрольні показники ($p < 0,05$). Починаючи з 14-ї доби дослідів концентрація МДА не розрізнялася з відповідними показниками в контролі ($p > 0,05$). Введення NaCl також не вплинуло на нормалізацію вмісту МДА в паренхімі нирок.

Активність досліджуваних антиоксидантних ферментів залишалася пригніченою протягом перших трьох діб дослідів ($p < 0,01$). Починаючи з 7-ї доби дослідів активність СОД та ГТП, а з 14-ї доби – активності глутатіону не розрізнялися з відповідними контрольними показниками ($p > 0,05$). За вказаних умов введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl та-

кож не вплинуло на досліджувані показники активності антиоксидантних ферментів в паренхімі нирок.

До кінця терміну дослідів величини всіх досліджуваних показників в групах щурів із опіком без введення та з введенням розчину NaCl не відрізнялися суттєво від аналогічних даних, які були відзначені у інтактних щурів ($p > 0,05$).

За умов термічного ушкодження щитоподібної залози при індукованому водному діурезі суттєво зменшилися показники діурезу, який розраховували через 2 год після водного навантаження ($p < 0,05$; Рис. 1).

Показники діурезу суттєво зменшувалися вже на 1-й добі перебігу патологічного процесу, після чого реєстрували пік депресії діурезу протягом 7-14 діб післяопікового періоду. Починаючи з 14-ї доби дослідів, показники діурезу демонстрували тренд стосовно підвищення, залишаючись при цьому менше відповідних контрольних показників ($p < 0,05$).

Всі досліджувані показники протягом 30 діб спостереження в групах щурів із опіком та щурів із опіком, яким з корегуючою метою вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl, були співставні ($p > 0,05$).

Кількість білка, який виводиться з сечею у щурів в разі термічного ураження щитоподібної залози, на 1-й добі дослідів збільшився у 12 разів ($p<0,05$; табл. 3). Максимум протеїнурії відзначено протягом 7–14 діб післяопікового періоду, відповідно, що за абсолютними числами було в 15.9 разів та в 16.6 разів більше при порівнянні з аналогічним контрольним показником ($p<0,05$).

Концентрація білка в сечі протягом 21-ї – 30-ї діб дослідів залишалася більшою порів-

няно з відповідним показником у інтактних щурів, і введення фізіологічного розчину не змінило її величину (в обох випадках $p<0,05$).

Відповідно динаміці показника концентрації білка у сечі суттєвим чином зростав показник екскреції білка протягом усіх 30 діб післяопікового періоду ($p<0,05$). Аналогічним чином виявлялася динаміка вмісту креатиніну в сечі та показник його екскреції, на що не впливали введення фізіологічного розчину ($p<0,05$). Введення з корегуючою метою фізі-

Таблиця 3

Показники функції нирок у щурів в динаміці термічного ушкодження щитоподібної залози за умов індукованого водного діурезу

N	Групи щурів	Величина досліджуваних показників (M±m)			
		Концентрація білка в сечі, мг/л	Екскреція білка, мг/год	Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	Екскреція креатиніну, μмоль/л
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	23,7±1,4	0,04±0,01	1,16±0,05	2,11±0,09
2	Щури з опіком, n=7	284,7±13,8*	0,23±0,02*	2,65±0,12*	1,69±0,08*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	269,2±14,1*	0,21±0,02*	2,38±0,11*	1,72±0,09*
3 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	22,4±1,5	0,05±0,01	1,15±0,05	2,08±0,09
2	Щури з опіком, n=7	327,2±16,1*	0,27±0,03*	2,77±0,16*	1,61±0,08*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	313,9±14,9*	0,24±0,03*	2,78±0,18*	1,64±0,08*
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	23,2±1,4	0,04±0,01	1,17±0,06	2,07±0,08
2	Щури з опіком, n=7	367,7±18,7*	0,29±0,03*	2,84±0,16*	1,56±0,07*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	354,3±17,9*	0,27±0,03*	2,61±0,16*	1,61±0,08*
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	22,9±1,6	0,04±0,01	1,16±0,06	2,12±0,08
2	Щури з опіком, n=7	379,8±20,2*	0,32±0,03*	2,87±0,18*	1,54±0,07*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	367,7±18,7*	0,29±0,03*	2,72±0,17*	1,59±0,07*
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	21,9±1,3	0,05±0,01	1,18±0,06	2,11±0,09
2	Щури з опіком, n=7	312,4±16,3*	0,22±0,03*	2,36±0,13*	1,66±0,08*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	291,2±14,1*	0,21±0,02*	2,18±0,11*	1,75±0,08*
30 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=9	23,9±1,6	0,06±0,01	1,15±0,04	2,06±0,08
2	Щури з опіком, n=7	241,1±12,9*	0,17±0,02*	1,92±0,11*	1,79±0,08*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	219,8±11,7*	0,15±0,02*	1,78±0,11*	1,88±0,08

Примітки: * - $p<0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

ологічного розчину не вплинуло на динаміку змін досліджуваних показників функціональної активності нирок.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що протягом 30 діб післяопікового періоду в еритроцитах щурів відзначається значне накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації, що свідчить про прискорення процесів перекисного окислення ліпідів в них. Одночасно з цим виявлено пригнічення активності антиоксидантних ферментів, що сукупно свідчить про системність реакції «ліпопероксидації – антиоксидантний захист» в еритроцитах крові.

Іншим принциповим моментом, який слід відокремити, – це односпрямовані з еритроцитами реакції інтенсифікації процесів ПОЛ та спряжені реакції пригнічення активності антиоксидантних ферментів в паренхімі нирок щурів після термічного ушкодження щитоподібної залози. Цікаво, що, по-перше, ми такий каскад патофізіологічних реакцій припускали спочатку, приймаючи до уваги загально фундаментальні дані стосовно формування патологічної дисфункції щитоподібної залози та патологічної дизрегуляції органів та систем при термічному ураженні щитоподібної залози [8, 10]. По-друге, доведена раніше інтенсифікація процесів ПОЛ та пригнічення АОЗ в крові [9] також свідчить на користь вірності нашого початкового припущення та підтверджує логічність патофізіологічного механізму термічного ураження щитоподібної залози із залученням до нього клітинного апарату крові – еритроцитів. Зважаючи на функціональне навантаження нирок та фільтрацію ними крові [5], зрозумілим є наше припущення стосовно ймовірності залучення до каскаду ланцюгових патогенетичних реакцій за модельних умов ще й нирок.

В цьому аспекті отримані дані співставляються з наведеними раніше щодо аналогічних процесів прискорення активності ПОЛ та пригнічення активності системи АОЗ при опіковому ураженні щитоподібної залози в тканині щитоподібної залози, підшлункової залози та печінки [9]. Акцентуємо увагу на тому, що продемонстровані зрушення є одним

із універсальних механізмів гибелі клітин за пероксидним механізмом [10], що висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду та свідчить про системність процесів ураження.

Щодо «ниркового» внеску до патогенезу термічного ураження щитоподібної залози, то відзначимо, що їх «первинне» залучення до означеної патології пояснюється ще й масивною гіпогідратацією за вказаних умов [3, 5]. Доведене нами накопичення МДА та пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту в тканині нирок при термічному опіку тварин вважаємо наслідком їх функціонального «недовантаження» при досліджуваному патологічному стані.

Резюмуючи ренальний масив отриманих даних, відзначимо виражену ниркову дисфункцію при термічному ураженні щитоподібної залози, що підтверджується порушенням вивідної (зменшення діурезу) та фільтраційної (формування протеїнурії та зменшення швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном) функцій нирок.

Отже, доведено, що до ланцюгів патогенетичних механізмів реалізації термічного опіку щитоподібної залози залучено ушкодження еритроцитів та нирок, що разом із індукованими термічним ушкодженням дисфункціями щитоподібної залози, підшлункової залози, печінки, висвітленими раніше [8], висвітлює тяжкість термічного ураження організму, системність альтеруючих ефектів при цьому патологічному процесі та підкреслює один із провідних патогенетичних механізмів за вказаних умов – формування патологічної дизрегуляції органів і систем органів [6, 8].

Незважаючи на те, що гіповолемія та гіпогідратація є загальними процесами, характерними для опіків, введення розчину NaCl не виявилось ефективним в корегуючому плані для нормалізації процесів антиоксидантного захисту в еритроцитах та нирках, що спонукає нас до пошуку та з'ясування ефективності нової схеми патогенетично обґрунтованої фармакокорекції термічного ураження щитоподібної залози [11].

ВИСНОВКИ

В динаміці термічного ураження щитоподібної залози реєструється значне накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантних ферментів в еритроцитах та в паренхімі нирок, що, ми вважаємо доказом залучення еритроцитів та тканини нирок до опосередкування означеного патологічного процесу.

При термічному ураженні щитоподібної залози розвивається виражена ниркова дисфункція, яка додатково до вільнорадикального механізму ураження, проявляється порушенням вивідної та фільтраційної функцій нирок.

Отримані дані вважаємо експериментальним доказом залучення тканини нирок до патогенетичних механізмів гіпертермічного ураження щитоподібної залози та формуванням патологічної дизрегуляції органів і систем органів за даних патологічних умов.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Military field surgery. Red. YaL Zaruts'kyi, VYa Bilyi. Kyiv: FENIKS. 2018. 544 p. [in Ukrainian]. Available on: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/1333>
2. Hughes A, Almeland SK, Leclerc T, Ogura T, Hayashi M, Mills J-A, Norton I, Potokar T. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020. *Burns*. 2021; 47(2): 349–370. DOI: 10.1016/j.burns.2020.07.001.
3. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
4. Kilburn N., Dheansa B. Socioeconomic impact of children's burns-a pilot study. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2014; 40: 1615–1623. DOI: 10.1016/j.burns.2014.03.006.
5. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016. 722 p. Available on: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/10327?locale-attribute=en>
6. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251.
7. Tiron OI, Vastyanov RS. [Erythrocytes membranes destruction in thyroid gland burning pathogenesis]. *Visnyk mors'koyi medytsyny*. 2023; 1(98): 162-170 [in Ukrainian]. DOI: 10.5281/zenodo.7796084
8. Tiron OI. [Abdominal organs pathological dysregulation in conditions thyroid gland burning]. *Visnyk mors'koyi medytsyny*. 2023; 2(99): 150-163 [in Ukrainian]. DOI: 10.5281/zenodo.8171385
9. Tiron OI, Vastyanov RS. [Peroxide mechanisms involvement into pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease]. *Aktual'ni problemy transportnoyi medytsyny*. 2023; 1-2(71-72): 203-217 [in Ukrainian]. DOI: 10.5281/zenodo.8171385
10. Hamblin MR. Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(3): 305–321. DOI: 10.1080/14656566.2018.1551880.

Article history:

Received: 05.10.2023

Revision requested: 08.10.2023

Revision received: 19.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

KIDNEYS INVOLVEMENT INTO THE THYROID GLAND BURNING PATHOGENETIC MECHANISMS

Tiron O.I., Vastyanov R.S.

Odesa National Medicval University, Odesa, Ukraine

chekina.o@ukr.net

Background. Burn injuries considered to be the most common and severe diseases in people, positioned second place after traffic injuries. The thyroid gland, taking into account the wide range of thyroid hormones physiological activity, its structural and functional organization and morpho-functional features as well as large-scale duplicative mechanisms of regulatory feedback, is one of the first which receives the alterative thermal influence. Thyroid gland and other organs of the body dysfunction or pathological dysregulation occurs as a result of thermal exposure “triggers” systemic dysfunctions via the “vicious circle” and positive feedback mechanisms and systemic-antisystemic regulation which cannot be ignored by the majority of internal organs and organ systems resulting in their functional disorders. We decided to test the assumptions regarding the kidneys participation in thyroid burning pathological process manifestation.

Aim: to investigate the changes in lipid peroxidation and antioxidant defense in erythrocytes and kidney tissue and to investigate the kidneys functional activity throughout the thyroid gland thermal.

Materials and methods. The malondialdehyde concentration and antioxidant enzymes activity - glutathione, catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase - were determined in white Wistar rats' erythrocytes and kidney homogenate 1, 3, 7, 14, 21, and 30 days after the thyroid gland burning. Diuresis was calculated in rats during induced water diuresis and both the protein and creatinine content in urine was determined during the indicated periods after thyroid gland burning.

Results. The significant accumulation of lipoperoxidation intermediate products and the antioxidant enzymes activity suppression in erythrocytes and in the kidney parenchyma are registered in rats during the post-burn period. The postburn period course is characterized by diuresis decrease. The urine protein level increased and the rate of protein excretion also increased in conditions of thyroid gland burning.

Conclusion. Significant accumulation of lipoperoxidation intermediate products and the antioxidant enzymes activity suppression in erythrocytes and in the liver parenchyma is recorded in thyroid gland burning dynamics which we consider as evidence of erythrocytes and kidney involvement in the specified pathological process mediation. The expressed renal dysfunction develops with thyroid gland thermal damage which is manifested by kidneys both excretory and filtering functions impairment. The data obtained we consider as the experimental background for kidney involvement into the thyroid gland burning pathogenetic mechanisms and the pathological dysregulation of organs and organ systems formation in these pathological conditions.

Key words: thyroid gland burning, erythrocytes, kidneys, lipid peroxidation, antioxidant defense, pathogenetic mechanisms, pathological dysregulation.

БІОЕЛЕМЕНТИ І КЛАСТЕРИЗАЦІЯ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

^{1,2} **Волошин О. М.** <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

¹ **Марушко Ю. В.** <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

² **Савченко І. І.** <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>

³ **Кондратов С. О.** <https://orcid.org/0000-0002-1963-0155>

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

² Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

³ Східноукраїнський національний університет імені В. Даля, Київ, Україна

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Біоеlementи є есенціальними компонентами задля ефективного функціонування клітинних і гуморальних імунних механізмів в організмі людини. Існує прямий взаємозв'язок між порушеним статусом багатьох біоеlementів і підвищеною схильністю дітей, зокрема, до респіраторних інфекцій.

Ціль: Визначити кластери дітей дошкільного віку з різною частотою епізодів гострих респіраторних інфекцій у поєднанні з їхнім біоеlementним статусом.

Матеріали і методи. Здійснено обстеження 41 дитини (22 хлопчики й 19 дівчаток) віком 1-6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У кожного пацієнта враховано інтегральний показник рекурентності гострих респіраторних інфекцій – інфекційний індекс. У 30 дітей проведено визначення у волоссі вмісту 13 біоеlementів – Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br, Ni, Ca, K, S і Cl. Крім того, у 40 дітей було визначено сироваткову концентрацію Mg. Статистична обробка отриманих цифрових даних виконана з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 28. Було застосоване поєднання факторного й кластерного ієрархічного аналізу.

Результати. Окремі мікро- й макробіоеlementи перебувають у статистично значущій прямій або зворотній взаємозалежності. Найтісніше корелюють їх наступні парні поєднання: S*Co ($p=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]); K*Mn/Cr ($p=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]) і Ca*Mn ($p=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]). Проведений факторний аналіз демонструє наявність 5 нових комбінувань, що складаються з усіх 14 вивчених біоеlementів. Найбільш впливовими біоеlementами в цих комбінуваннях є S, Cu, Zn, Mg і Fe. Кластерне розподілення обстежених дітей за їхнім біоеlementним статусом не має чіткого зв'язку зі значеннями інфекційного індексу.

Висновки. Інформація про взаємозалежність між вивченими біоеlementами може бути використана при плануванні подальших наукових досліджень імунних механізмів. Отримані відомості окреслюють умови щодо найбільш ефективного використання факторного й кластерного аналізу в дослідженні предикторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у педіатричній практиці.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, біоеlementи, факторний аналіз, класифікація.

Актуальність. Натепер достеменно доведена вельми важлива роль мікробіоеlementів (МіБЕ) в оптимальному функціонуванні імунної системи. Це стосується і вродженої системи захисту, і адаптивної імунної відповіді. У зазначеному аспекті серед МіБЕ найбільш вивченими є цинк (Zn), залізо (Fe), селен (Se), мідь (Cu), марганець (Mn), нікель (Ni) і кобальт (Co). Зокрема, МіБЕ є вкрай необхідними компонентами для належного функціонування клітинних і гуморальних імунних механізмів, ефективного фагоцитозу, внутрішньоклітин-

ного кілінга, продукування цитокінів тощо [1-4]. Порушення харчового статусу біоеlementів і їх дефіцит в організмі асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфекційних захворювань і/або вищим ступенем тяжкості їх клінічного перебігу [1,5,6]. Противірусні властивості окремих біоеlementів також зумовлені їхнім інгібуючим ефектом, спрямованим на перешкоджання проникненню вірусів у клітину і їх реплікації [7]. Разом з тим вони, виявляючи антиоксидантні властивості, не тільки регулюють імунні реакції організму людини, але й

модифікують вірусний геном [2]. Варто додати, що імуномодулючі ефекти багатьох МіБЕ тісно пов'язані з їх безпосередньою участю в реалізації запальних реакцій [3,8]. Нарешті, треба врахувати їх вплив на склад мікробіоти кишечника й участь у виробленні таких корисних вторинних метаболітів, як бактеріоцини та антимікробні пептиди [9]. Отже, надходження в організм дитини біоелементів у недостатній або незбалансованій кількості, безперечно, може бути віднесене до значущих факторів ризику рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) [10].

Прямий взаємозв'язок між порушенням статусом насамперед МіБЕ і підвищеною схильністю до інфекційних захворювань осіб різних вікових груп має підтвердження в численних публікаціях. Зокрема, китайські діти з найнижчими показниками вмісту у волоссі Fe, Zn і Cu є більш схильними до рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ) порівняно з іншими дітьми, які мали нормальний вміст цих МіБЕ [11]. Застосування додаткової кількості Zn має профілактичну дію щодо інфекційних захворювань дихальних шляхів і супроводжується зменшенням тривалості епізодів ГРІ у тайських дітей [12]. Крім того, Zhang W. et al. повідомляють, що до значущих причин РРІ належить низький рівень Fe і Zn в сироватці крові на тлі надмірного вмісту важких металів, зокрема свинцю [13]. Результати дослідження Stępień E. et al. також свідчать про поєднаність РРІ з дефіцитом Zn в дітей різного віку [14]. В іншому дослідженні зазначається, що залізодефіцитна анемія в дітей супроводжується суттєво частішими епізодами ГРІ і випадками пневмонії [15]. Водночас слід зауважити, що не завжди застосування МіБЕ має вірогідні позитивні результати щодо профілактики РРІ. Тому натеper серед дослідників немає одностайної думки щодо доцільності їх застосування, зокрема, задля попередження частих епізодів ГРІ [16,17]. Поясненням такого протиріччя може бути точка зору, згідно з якою застосування біоелементів на тлі їх початково нормального або надлишкового вмісту в організмі або не впливає на ефективність імунних реакцій, або навіть пригнічує біозахист, що вияв-

ляється підвищеною схильністю до інфекційних захворювань. Вважається, що додаткова кількість біоелементів в організмі виявляється імуностимуляцією лише за умови їх стартового дефіциту. При цьому слід враховувати існування конкуренції між організмом господаря й патогенними мікроорганізмами за життєво необхідні біоеlementи [3,18].

Щодо макробіоеlementів (МаБЕ), до яких належить, зокрема, калій (K), кальцій (Ca), магній (Mg), сірка (S) і хлор (Cl), то їхня імунорегуляторна функція, за виключенням Mg [3], наразі залишається або непідтвердженою, або ще недостатньо вивченою. Крім участі в забезпеченні функціонування імунних механізмів, біоеlementи є будівельним матеріалом для кісток і кофакторами багатьох гормонів, ферментів та інших біологічно активних речовин. Вони беруть участь у регулюванні функцій м'язової й нервової систем, синтезі білка, діленні клітин, підтримці водного балансу організму тощо [3,8,14,].

Раніше нами вже були опубліковані результати дослідження МіБЕ [19] і МаБЕ [20] у волоссі дітей дошкільного віку, які мали різну частоту епізодів ГРІ в анамнезі. Разом з тим проведення подальшого поєданого аналізу цих 2 груп біоеlementів із застосуванням комплексних статистичних методів, на нашу думку, є цілком обґрунтованим.

Ціль: Визначити кластери дітей дошкільного віку з різною частотою епізодів ГРІ у поєднанні з їхнім біоеlementним статусом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обсерваційне поперечне дослідження було здійснене в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кременна й Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2018-2019 роках. Проведено обстеження 41 дитини (22 хлопчики й 19 дівчаток) віком 1-6 років, які були госпіталізовані з приводу наявності в них ГРІ. Згідно з даними анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 11 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Структура клінічних форм гострого інфекцій-

ного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася такою: ринофарингіт – 6 (14,6%), ларинготрахеїт – 2 (4,9%), бронхіт – 16 (39,0%), обструктивний бронхіт – 8 (19,5%), позалікарняна пневмонія – 9 (22,0%).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) стать – хлопчики й дівчатка; 2) вік – від 1 року, що виповнився, до 6 років 11 місяців 29 днів; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональної інформації пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їх припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження ця дитина виключалась із групи спостереження. Дизайн дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано інтегральний показник рекурентності ГРІ – модифікований інфекційний індекс (InI) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, врахованого в місяцях.

У 30 дітей здійснено визначення у волосі вмісту 7 есенціальних МіБЕ (Zn, Fe, Cu, Se, Mn, хром (Cr), Co), 2 умовно есенціальних МіБЕ (бром (Br), Ni) і 4 МаБЕ (Ca, K, S, Cl). Дослідження цих біоелементів проведено в науково-технічному центрі «BPIA-Ltd» (м. Київ) із застосуванням рентгенофлуоресцентного аналізатора «ElvaX-med» (Україна). Крім того, у 40 дітей було визначено концентрацію ще одного МаБЕ – Mg – у сироватці крові. Цей аналіз виконано за стандартною методикою в лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк) з використанням біохімічного аналізатора-фотометра «COBAS Integra 400 Plus» (Німеччина). Слід відзначити, що поєднане дослідження всіх зазначених вище МіБЕ і МаБЕ у волосі та сироваткового Mg проведено у 29 дітей.

Дослідження здійснене згідно з принципа-

ми Гельсінської декларації (2013 рік) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця й Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Статистичну обробку цифрових даних проведено з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 28 на платформі PS IMAGO PRO 8.0 (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах здійснено шляхом визначення критерію Шапіро-Уїлка. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистичного аналізу. Для опису варіаційного ряду були застосовані такі характеристики, як медіана (Me), Q1 (25%) і Q3 (75%) квартилі, міжквартильний інтервал (Qi), відносний показник квартильної варіації (Vq), мінімальне (Xmin) й максимальне (Xmax) значення показника.

Стан парної взаємозалежності між двома показниками з інтервальною шкалою розподілення визначено шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Водночас було враховано 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісну оцінку сили кореляції здійснено за шкалою Чеддока. Застосоване також комбінування факторного й кластерного ієрархічного аналізу.

Всі отримані результати вважалися статистично вірогідними за їх асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ($p < 0,05$). У разі, коли ймовірність статистичної похибки при розрахунку показника була меншою за 0,001, її точне значення не наведене, а зазначене як $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 відображено описові статистики щодо досліджених показників у дітей із групи спостереження. Як видно з представлених даних, квартильна варіація виявилася найвищою

для Ni, K, Cl, Zn і Br. Водночас найнижчі значення цього показника зафіксовані відносно Co, Mg, S, Cu і Mn. Слід також зауважити, що значення Vq для InI було достатньо високим (40,34%). Це підтверджує значущий ступінь диференціації обстежених дітей за частотою захворюваності на ГРІ.

Статистично значущі коефіцієнти рангового кореляційного аналізу, проведеного між дослідженими МаБЕ, з одного боку, і МіБЕ та їх співвідношеннями, з іншого, представлено в табл. 2. Найвищу тісноту прямої взаємозалежності зафіксовано між S і Co ($\rho=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]). Продемонстровано також наявність прямої й достатньо значущої кореляції між Ca і Mn ($\rho=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]). Найслабший позитивний кореляційний зв'язок виявлено в парі K^*Cr/Co ($\rho=0,399$; $p=0,032$; 95% ДІ [0,027–0,674]). Водночас найбільш виражену негативну взаємозалежність зареєстровано для комбінації K^*Mn/Cr ($\rho=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]),

а в парі Cl^*Zn/Br вона була найменшою ($\rho=-0,361$; $p=0,050$; 95% ДІ [-0,645–(-0,011)]). Примітно, що між Cl і 4 співвідношеннями МіБЕ, де знаменником завжди був Br, встановлено негативну й помірно виражену кореляцію. Серед МаБЕ, окрім Cl, ще тільки для K і 3 співвідношень МіБЕ, де знаменником двічі був Cr й одного разу знову Br, також зафіксовано негативну й помірно виражену взаємозалежність. Разом з тим і Cl, і K по одному разу позитивно корелювали зі співвідношеннями МіБЕ, де знаменником був Co. Варто зауважити, що кількість спостережень у цих двох випадках виявилася на 1 меншою ($n=29$), оскільки у волосі однієї дитини Co був відсутнім. Привертає увагу найчастіша присутність у кореляційних парах Br, який, як відомо, є кофактором еозинофільної пероксидази, що через низку механізмів бере участь у реалізації антибактеріальних ефектів [21]. Водночас біологічна роль цього умовно-есенціального МіБЕ дотепер залишається ще недостатньо вивченою.

Таблиця 1

Враховані клініко-лабораторні показники в обстежених дітей (описові статистики)

Показник	Кількість дітей	Me	Q1; Q3	Qi	Vq,%	Xmin	Xmax
InI, у.о.	41	0,145	0,096; 0,213	0,117	40,34	0,038	0,500
Zn, мкг/г	30	37,18	20,45; 57,05	36,60	49,22	11,23	132,75
Fe, мкг/г	30	3,20	2,51; 4,33	1,82	28,44	0,79	7,85
Cu, мкг/г	30	5,02	3,99; 5,76	1,77	17,63	2,20	23,09
Se, мкг/г	30	0,17	0,11; 0,21	0,10	29,41	0,05	1,33
Mn, мкг/г	30	0,30	0,25; 0,36	0,11	18,33	0,20	0,51
Cr, мкг/г	30	0,27	0,21; 0,37	0,16	29,63	0,200	0,600
Co, мкг/г	30	0,07	0,06; 0,07	0,01	7,14	0	0,12
Br, мкг/г	30	6,92	4,61; 11,27	6,66	48,12	1,47	25,90
Ni, мкг/г	30	0,44	0,23; 0,75	0,52	59,09	0	1,12
Ca, мкг/г	30	181,30	142,71; 261,83	119,12	32,85	62,80	389,13
K, мкг/г	30	366,61	161,34; 549,38	388,04	52,92	65,36	1166,84
S, мг/г	30	19,27	16,67; 23,10	6,43	16,68	13,76	27,39
Cl, мкг/г	30	390,75	201,19; 589,49	388,30	49,69	55,23	1644,72
Mg, ммоль/л	40	0,88	0,81; 0,96	0,15	8,52	0,51	1,11

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

Таблиця 2

Результати рангового кореляційного аналізу між дослідженими МаБЕ і МіБЕ в обстежених дітей

№ з/п	Кореляційна пара	Кількість спостережень (n)	ρ -Спірмена	p	Межа 95% ДІ (ρ)	
					верхня	нижня
1	Ca*Mn	30	0,500	0,005	0,160	0,734
2	K*Cr	30	0,463	0,010	0,113	0,711
3	S*Co	30	0,645	<0,001	0,362	0,820
4	Cl*Br	30	0,480	0,007	0,134	0,722
5	Cl*Zn/Br	30	-0,361	0,050	-0,645	-0,011
6	Cl*Cu/Br	30	-0,372	0,043	-0,625	-0,002
7	Cl*Mn/Br	30	-0,484	0,007	-0,724	-0,139
8	Cl*Cr/Br	30	-0,494	0,006	-0,730	-0,151
9	Cl*Br/Co	29	0,442	0,016	0,079	0,702
10	K*Fe/Cr	30	-0,449	0,013	-0,702	-0,094
11	K*Fe/Br	30	-0,448	0,013	-0,702	-0,093
12	K*Mn/Cr	30	-0,547	0,002	-0,763	-0,222
13	K*Cr/Co	29	0,399	0,032	0,027	0,674

Таблиця 3

Повернута матриця факторів щодо досліджених МіБЕ і МаБЕ

№ з/п	МіБЕ/МаБЕ	Фактори				
		1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=3)	4 (n=4)	5 (n=4)
1	S	0,850				
2	Co	0,707	-0,541			
3	Cl	0,682		0,482		
4	Ni	0,565	0,517			
5	Cu		0,776			
6	Cr		0,747			
7	Mn		0,670			0,437
8	Zn			-0,848		
9	Br	0,454		0,755		
10	Mg				0,761	
11	Se				0,652	
12	K				0,568	-0,432
13	Fe					0,724
14	Ca					0,596

Примітка: n – кількість біоелементів, що увійшли до складу окремих факторів.

З метою розподілу обстежених дітей у поєднані групи за дослідженими МіБЕ і МаБЕ, здійснено ієрархічний кластерний аналіз. На попередньому етапі проведено факторний аналіз, оскільки загальна кількість врахованих біоелементів була достатньо значною – 14. Факторний аналіз – це процедура, за допомогою якої певна низка змінних трансформується в менше число незалежних параметрів, які називають факторами. При цьому один фактор поєднує змінні, що тісно корелюють між собою. Водночас змінні, які потрапляють до складу різних факторів, мають слабку взаємопов'язаність.

Стратифікацію вивчених біоелементів на такі фактори проведено за методом головних компонент (табл. 3). При цьому використано обертання «варимакс» із нормалізацією Кайзера, і це обертання зійшлося за 18 ітерацій. У результаті такого аналізу отримано 5 факторів, кожен з яких становив собою комбінацію окремих біоелементів із відповідними їм коефіцієнтами кореляції. Були враховані лише ті коефіцієнти кореляції, значення яких за модулем перевищували 0,4. Належить наголосити, що кумулятивна дисперсія в проведеному аналізі склала 70,2%, що свідчить про достатньо високу якість отриманої моделі.

Згідно з даними, що містяться в табл. 3, 6 досліджених біоелементів, а саме: Co, Cl, Ni, Mn, Br і K, двічі зареєстровано в складі різних факторів, а решта інших представлено лише одноразово. Щодо переважної кількості біоелементів встановлено позитивні значення коефіцієнтів кореляції, проте в 3 випадках для Co, Zn і K кореляція в окремих факторах була негативною. Кожен з «утворених» факторів мав найтісніший прямий або зворотний зв'язок із певними МіБЕ або МаБЕ. Так, ключову позицію в першому факторі мала S, яка в організмі відіграє суттєву роль у реалізації окремих біокаталітичних процесів й імунних функцій [1]. Продемонстровано, що Cu, Zn і Fe займають чільні позиції в складі згенерованих відповідно другого, третього і п'ятого факторів. Згідно з опублікованими відомостями, зазначені 3 МіБЕ найчастіше згадуються, коли мова йде про імунорегуляторні ефекти біоелементів [1–3,6]. Нарешті, найвпливовішим біо-

елементом четвертого фактора виявився Mg, дефіцит якого в організмі може спричинити розбалансованість між системами вродженого й адаптивного імунного захисту [3].

Основні результати проведеного ієрархічного кластерного аналізу відображено в табл. 4 й на рис. 1. Варто означити, що при його здійсненні були використані відомості щодо 29 дітей, оскільки саме в такій кількості пацієнтів були досліджені всі 14 біоелементів. Кожній дитині було присвоєно індивідуальний номер у діапазоні від 2 до 30, адже в першій дитини за списком групи спостереження не проведено дослідження сироваткового Mg. Враховано 5 рядів стандартизованих змінних, отриманих у результаті факторного аналізу біоелементів. Використано метод міжгрупового зв'язку, а в якості дистанційної міри в кластері застосовано квадрат евклідової відстані. Оптимальну кількість кластерів, а їх виявилось 5, визначено на підставі врахування того значення агломерованого коефіцієнта кластеризації, після якого значення квадрата евклідової відстані стрибкоподібно збільшилось.

Насамперед треба відзначити, що переважна більшість дітей – 24 (82,8%) – увійшли до I кластера, а решта – 5 (17,2%) – стали одиничними представниками інших чотирьох утворених груп. Діти, які склали I кластер, що представлений у верхній і середній частині дендрограми (рис. 1), мали вельми широкий діапазон значень ІnI – від мінімального (0,039) до максимального (0,500). При цьому серед них найчастіше (18/24 або 75,0%) зафіксовано випадки, коли це значення було нижчим за 0,200. Водночас у всіх пацієнтів II-V кластерів, що займають найнижчий невеликий сектор дендрограми, значення врахованого інтегрального показника рекурентності ГРІ або дорівнювало 0,200, або було вищим за нього.

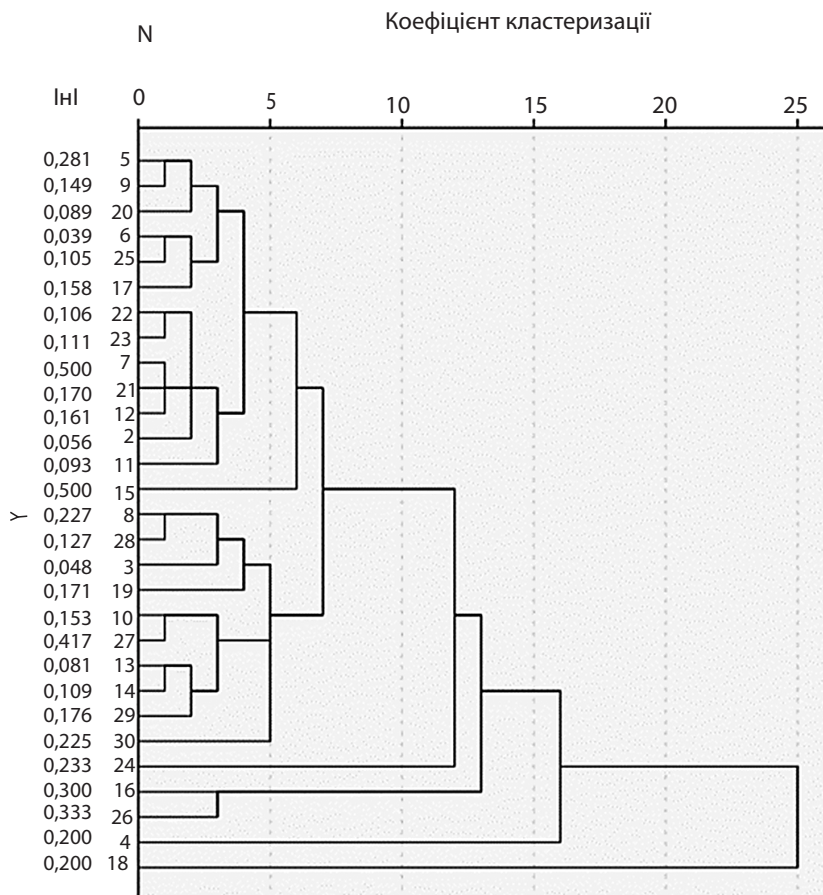
Отже, отримані результати кластеризації обстежених дітей дошкільного віку за згенерованими факторами біоелементів не надають достатніх підстав, аби стверджувати про наявність чіткого взаємозв'язку між їх схильністю до РРІ і цими факторами. Можна означити кілька ймовірних причин щодо такого висновку. По-перше, не лише біоелементний

Таблиця 4

Приналежність обстежених дітей до кластерів

N	nc	N	nc
2	I	17	I
3	I	18	IV
4	II	19	I
5	I	20	I
6	I	21	I
7	I	22	I
8	I	23	I
9	I	24	V
10	I	25	I
11	I	26	III
12	I	27	I
13	I	28	I
14	I	29	I
15	I	30	I
16	III	–	–

Примітки: N – індивідуальний номер дитини; nc – номер кластеру.



Примітки: N – індивідуальний номер дитини;
ІnІ – інфекційний індекс.

Рис. 1. Дендрограма. Результати кластерного аналізу обстежених дітей за факторами досліджених біоелементів

статус дитини впливає на частоту діагностованих у неї епізодів ГРІ. Натепер у педіатричній практиці доведена значущість великої кількості різноманітних чинників ризику РРІ [22–25]. По-друге, як вже було зазначено вище, позитивні імуномодуючі ефекти біоелементів зазвичай виявляються в певних межах їх вмісту в організмі. Як дефіцит, так і надлишок насамперед есенціальних МіБЕ послаблює їх позитивний вплив на функціонування системи імунного захисту [3]. По-третє, суттєва вікова диференціація дітей із групи спостереження могла певною мірою вплинути на остаточні результати кластеризації. Врахування зазначених аргументів і припущень створює підґрунтя для подальшого диференційованого застосування факторного та кластерного аналізу з метою з'ясування значущих комбінацій чинників, що сприяють частим епізодам ГРІ у дітей дошкільного віку.

ВИСНОВКИ

1. Окремі МіБЕ і МаБЕ, вміст яких досліджено у волосі дітей дошкільного віку, перебувають у статистично значущій прямій або зворотній взаємозалежності. Найтісніше корелюють їх наступні парні поєднання: S^*Co ($\rho=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]); K^*Mn/Cr ($\rho=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]) і Ca^*Mn ($\rho=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]).
2. За допомогою факторного аналізу встановлено 5 комбінувань з усіх 14 вивчених біоелементів, значущість яких визначалась відповідними коефіцієнтами кореляції. Найбільш впливовими біоелементами в цих комбінуваннях виявилися S, Cu, Zn, Mg і Fe.
3. Кластерне розподілення обстежених дітей за їхнім біоелементним статусом не має чіткого зв'язку зі значеннями ІnІ. Водночас отримані відомості окреслюють умови щодо більш ефективного використання факторного й кластерного аналізу в дослідженні предикторів ризику РРІ у педіатричній практиці.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під

час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, Rahi V, Yedke NG, Bijalwan A, Sharma S, Jamwal S. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021; 29:1001-1016. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7.
2. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S, Sreenivasulu K, Charan J, Yadav D, Purohit P, Sharma P. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2021; 36:416-426. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6.
3. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell, L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022; 14:644. DOI: 10.3390/nu14030644.
4. Healy C, Munoz-Wolf N, Strydom J, Faherty L, Williams NC, Kenny S, Donnelly SC, Cloonan SM. Nutritional immunity: the impact of metals on lung immune cells and the airway microbiome during chronic respiratory disease. *Respiratory Research*. 2021; 22:133. DOI: 10.1186/s12931-021-01722-y.
5. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants?. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2021; 10:33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w.
6. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, Agostoni C, De Cosmi V, Grimshaw K, Milani GP, Muraro A, Elberink HO, Pali-Schöll I, Roduit C, Sasaki M, Skypala I, Sokolowska M, van Splunter M, Untersmayr E, Venter C, O'Mahony L, Nwaru BI. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77:1373-1388. DOI: 10.1111/all.15136.
7. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM, Hassanpour P, Izadpanah M, Qujeq D, Moein S, Vaghari-Tabari M. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biological Trace Element Research*. 2022;200:2556-2571. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z.

8. Gwardys M, Stępień E, Jerzyńska J, Mospinek E, Pawłowska-Iwanicka K, Stelmach I. Serum levels of zinc in children with recurrent infections from Lodz Province. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 2020;16:83-86. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0014.
9. Wan D, Yin Y. Trace elements in nutrition and health: a deep dive into essentiality and mechanism of their biological roles. *Science China Life Sciences*. 2023;66:1949-1951. DOI: 10.1007/s11427-023-2426-3.
10. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. [A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;3:13-21. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.131.13.
11. Van der Gaag EJ, Hummel TZ. Food or medication? The therapeutic effects of food on the duration and incidence of upper respiratory tract infections: a Review of the literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;61(16):2691-2704. DOI: 10.1080/10408398.2020.1784087.
12. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatric Reports*. 2019;11(2):7954. DOI: 10.4081/pr.2019.7954.
13. Zhang W, Yu H, Shang J, Liu T, Ma J, Gu X. Association between dietary habits and recurrent respiratory infection in children: A case-control study. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2016;2(2):105-110. DOI: 10.1016/j.jtcms.2016.01.003.
14. Stępień E, Jerzyńska J, Gwardys M, Stelmach I. Serum zinc levels in children with recurrent infections and atopic diseases. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 2020;16:181-185. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0034.
15. Jayamanna U, Jayaweera JAA. Childhood Anemia and Risk for Acute Respiratory Infection, Gastroenteritis, and Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2023;18(2):61-70. DOI: 10.1055/s-0042-1760237.
16. Rustecka A, Tomaszewska A. Immunomodulation options and frequency of respiratory infections in children. *Paediatrics and Family Medicine*. 2021;17(2):116-120. DOI: 10.15557/PiMR.2021.0019.
17. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Beccherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcià M, Ciofi D, D'Elisio S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
18. Swenson ER, Porcher R, Piagnerelli M. Iron deficiency and infection: another pathway to explore in critically ill patients?. *Intensive Care Medicine*. 2018;44:2260-2262. DOI: 10.1007/s00134-018-5438-8.
19. Voloshin OM, Marushko YuV, Osychnyuk LM. [Microbioelements and acute respiratory infections in children of preschool age]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;4:300-305. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-300-305.
20. Voloshin OM, Marushko YuV, Gnylytska IP, Masneva LP. [Recurrent respiratory infections and macrobioelement balance in children aged one to six years]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;1:329-333. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333.
21. McCall AS, Cummings CF, Bhavé G, Vanacore R, Page-McCaw A, Hudson BG. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. *Cell*. 2014;157(6):1380-1392. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.009.
22. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 2020;91(4):e2020179. DOI: 10.23750/abm.v91i4.8585.
23. Etrhuni S, Omar R, Hadid I. Risk factors of acute respiratory infections in children in Tripoli, Libya. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2020;12(3):200-207. DOI: 10.4103/ijmbs.ijmbs_77_20.

24. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, Prevaes SMPJ, Le TM, van der Ent CK, Verhagen LM. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(11):3168-3179. DOI: 10.1002/ppul.25042.
25. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatrsc Research*. 2021;90(1):223-231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.

Article history:
Received: 15.10.2023
Revision requested: 20.10.2023
Revision received: 17.11.2023
Accepted: 25.12.2023
Published: 30.12.2023

BIOELEMENTS AND CLUSTERING OF PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

^{1,2}Voloshin O. M., ¹Marushko Yu. V., ²Savchenko I. I., ³Kondratov S. O.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

³Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Kyiv, Ukraine

ditlikar@ukr.net

Background. Bioelements are essential components for the effective functioning of cellular and humoral immune mechanisms in the human body. There is a direct relationship between the impaired status of many bioelements and increased susceptibility of children, in particular, to respiratory infections.

Aim: to identify clusters of preschool children with different frequency of episodes of acute respiratory infections in combination with their bioelemental status.

Materials and methods. A total of 41 children (22 boys and 19 girls) aged 1-6 years, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. The integral indicator of acute respiratory infections recurrence, i.e. the infectious index, was taken into account for each patient. The hair of 30 children was tested for the content of 13 bioelements – Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br Ni, Ca, K, S, and Cl. Besides, the serum concentration of Mg was examined in 40 children. The statistical processing of the obtained digital material was performed with IBM SPSS Statistics 28 licensed software. A combination of factor and cluster hierarchical analysis was used.

Results. The particular micro- and macroelements demonstrate a statistically significant direct or inverse relationship. The most closely correlated are the following pair combinations: S*Co ($\rho=0.645$; $p<0.001$; 95% CI [0.362-0.820]); K*Mn/Cr ($\rho=-0.547$; $p=0.002$; 95% CI [-0.763-(-0.222)]) and Ca*Mn ($\rho=0.500$; $p=0.005$; 95% CI [0.160-0.734]). The conducted factor analysis shows the presence of 5 new combinations including all 14 studied bioelements. The most influential bioelements in these combinations are S, Cu, Zn, Mg, and Fe. The cluster distribution of the examined children according to their bioelemental status has no clear relationship with the infectious index values.

Conclusion. The information on the interdependence between the studied bioelements can be used in planning of further scientific studies of immune mechanisms. The data obtained clarify the requirements for the most effective application of factor and cluster analysis in the study of risk predictors of recurrent respiratory infections in pediatric practice.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, bioelements, factor analysis, clustering.

ЗМІНИ В МІКРОБІОМІ ШКІРНИХ ПОКРИВІВ ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЗІВУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Фурдела А.М. <https://orcid.org/0009-0002-4783-7134>
Мірошник В.А. <https://orcid.org/0009-0001-9195-9537>
Янчишина М.А. <https://orcid.org/0009-0005-9432-8967>
Ткачук Н.І. <https://orcid.org/0000-0003-3046-3009>

*Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна*

miroshnyk_vikand@tdmu.edu.ua

Актуальність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я поширеність цукрового діабету серед дітей віком до 18 років збільшилася за останні 5 років на 21,1%. Часто на фоні патологічного вуглеводного обміну та підвищення процесу перекисного окиснення ліпідів спостерігається низка супутніх патологій органів і систем, серед яких особливе місце займають захворювання, що спричинені зміною мікробіологічної спільноти (одними з поширених є хронічний тонзиліт та гнійничкові ураження шкіри), тому вважаємо дане дослідження актуальним.

Ціль: вивчення кількісного та якісного складу мікробіологічної спільноти шкірних покривів та зіву при цукровому діабеті 1 типу у дітей у порівнянні з контрольною групою.

Матеріали та методи. У дослідження залучено по 20 дітей контрольної групи (КГ) та хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД), що отримують інсулінотерапію, віком 8–17 років. Матеріали – змив зі шкіри та мазок із зіву, які були доставлені у лабораторію протягом 2 годин після забору, де одразу здійснені посіви на стерильні поживні середовища: Ендо, ЖСА, кров'яний агар та Сабуро. Після культивування у термостаті при температурі 37°C 1–2 доби оцінювали характер росту мікроорганізмів на середовищах та проводили мікроскопію пофарбованих за Грамом мікропрепаратів. Отримані дані фотографували, заносили у відповідні таблиці та опрацьовували статистично за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Статистично достовірним вважали результат $p < 0,05$.

Результати. У результаті проведеного нами дослідження було виявлено носійство *S. aureus* на шкірних покривах у 80,0% пацієнтів із ЦД та у 55,0% пацієнтів із КГ. *S. epidermidis* виділявся у 90,0% пацієнтів із ЦД та у 70,0% пацієнтів КГ. β -гемолітичні стрептококи також частіше спостерігались у пацієнтів із ЦД (60,0% проти 35,0% у КГ). Негемолітичні стрептококи виявлено у 40,0% пацієнтів із ЦД та у 10,0% дітей з КГ. У 25,0% обстежених пацієнтів із ЦД, на відміну від КГ, виявлено гриби роду *Candida*. Кількість колонієутворюючих одиниць в 1 мл (КУО/мл) всіх досліджуваних мікроорганізмів була більшою у пацієнтів із ЦД ($p < 0,05$).

Паралельно з дослідженням мікробіоти шкірних покривів ми вивчали і мікрофлору слизової оболонки зіву. Колонізація золотистим стафілококом частіше спостерігалась у пацієнтів із ЦД (65,0% проти 45,0% у КГ). Епідермальні стафілококи виявлено у 90,0% пацієнтів із ЦД та 85,0% пацієнтів із КГ. Носійство β -гемолітичних стрептококів спостерігалось у 70,0% пацієнтів дослідної групи та 55,0% КГ. Негемолітичні стрептококи зустрічались у всіх пацієнтів обох груп. Кількість КУО/мл всіх даних мікроорганізмів була більшою у пацієнтів з ЦД ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, наші дослідження виявили закономірність збільшення кількості патогенної (золотистого стафілокока, гемолітичних стрептококів) та умовно-патогенної мікрофлори (гриби роду *Candida*) на шкірних покривах та слизовій оболонці зіву у дітей, в яких діагностований цукровий діабет 1 типу і вони приймають інсулінотерапію, у порівнянні з контрольною групою. Проте, тенденцію до збільшення частоти виявлення збудників у дослідній групі статистично не підтверджено. Збільшення кількості мікроорганізмів на фоні цукрового діабету може призводити до різноманітних ускладнень: гнійно-септичних (фурункульозу, тонзиліту) та грибкових захворювань, що спричиняють гриби роду *Candida*. Тому таким дітям треба рекомендувати уникати захворювань носоглотки, пошкодження шкірних покривів і, при потребі, користуватись антимікробними засобами.

Ключові слова: мікрофлора зіву та шкіри, цукровий діабет 1 типу, патогенні та умовно-патогенні коки, гриби роду *Candida*.

Актуальність. У багатьох країнах світу зафіксовано велику кількість нових випадків діабету 1 типу, особливо у дітей молодшого віку. В Україні за даними реєстру дітей, хворих на цукровий діабет, у 2019 р. було зареєстровано 9962 хворих віком до 18 років (13,14 на 10 тис. дитячого населення), зокрема 9866 дітей, які перебувають на інсулінотерапії. Поширеність цукрового діабету серед дітей віком до 18 років збільшилася за останні 5 років на 21,1% [1, 2].

Часто на фоні патологічного вуглеводного обміну та підвищення процесу перекисного окиснення ліпідів спостерігається низка супутніх патологій органів і систем, серед яких особливе місце займають захворювання, що спричинені зміною мікробіологічної спільноти (одними з поширених є хронічний тонзиліт та гнійничкові ураження шкіри) [3,4].

Відомо, що перебіг цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків є більш важким, у випадку розвитку хронічного тонзиліту, що спостерігається у 42,3% випадків. При цьому у 92,3% хворих спостерігається декомпенсація цукрового діабету, тому що інфекційне ураження піднебінних мигдаликів сприяє послабленню ендокринної функції острівців Лангерганса підшлункової залози і виділенню протеолітичного ферменту, що руйнує інсулін. У результаті, відбувається наростання гіперглікемії, глюкозурії та погіршення загального стану [5–7]. У свою чергу загострення хронічного тонзиліту досить часто потребує антибактеріального лікування, що сприяє більш тяжкому перебігу цукрового діабету, як основного захворювання, з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну та виникненням кетоацидозу [6, 8]. Ще одним підтвердження патогенетичного взаємозв'язку між цими захворюваннями є покращення вуглеводного обміну при санації вогнища інфекції у піднебінних мигдаликах [7].

Гнійничкові ураження шкіри є одними із поширених ускладнень цукрового діабету та зустрічаються у 30–97% дітей та підлітків хворих на цукровий діабет I типу [9]. Найбільш поширеними серед них є діабетичний ксероз, алергічний контактний дерматит, інсулініндукована ліподистрофія, екзематозні реакції та інфекційні ураження. Аналіз сучасних літе-

ратурних джерел свідчить, що дерматологічні симптоми можуть бути сигналом про початкові етапи розвитку цукрового діабету [10–13].

Підвищену сприйнятливість дітей, що страждають на цукровий діабет, пояснюють порушенням гомеостазу в шкірі, посиленням клітинної адгезії інфекційних збудників, зниженням захисних функцій імунної системи, наявністю мікро- та макроангіопатії, нейропатії, несприятливим підвищенням рівня глікованого гемоглобіну, а також підвищеною частотою консервативних та хірургічних втручань і довгим періодом лікування [13–15]. Таким чином, клінічний перебіг гнійно-запальних процесів у дітей із цукровим діабетом I-го типу є значно більш тяжким ніж у аналогічних вікових групах без діабету [16].

Отож все вищезгадане, а також недостатнє висвітлення даної проблеми в літературі підтверджує її актуальність та необхідність проведення досліджень у цьому напрямку, тому переконані, що вивчення особливостей мікробіоти, кількісного і якісного складу мікрофлори зіву та шкіри приверне увагу до важливості даної проблеми та дозволить попередити розвиток супутніх захворювань.

Ціль: вивчення кількісного і якісного складу мікробіологічної спільноти шкірних покривів та зіву при цукровому діабеті I типу у дітей у порівнянні з контрольною групою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 40 дітей, які проходили лікування в КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР протягом вересня-листопада 2022 року. 20 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, що приймають інсулінотерапію, та 20 – контрольна група. До контрольної групи належать пацієнти із захворюваннями, що не чинять вплив на ендокринну систему дитини. У обох групах кількість дітей за віком однакова: з 8 до 12 років – 10 у контрольній та 10 у дослідній групах (50,0% у обох групах), та з 13 до 17 років ідентично. У дослідній групі було 9 хлопців та 11 дівчат (45,0% та 55,0% відповідно), у контрольній групі відношення хлопців до дівчат було 50% на 50%. Бра-

ли усну згоду у батьків для забору матеріалу для дослідження та збору анамнезу захворювання шляхом опитування.

Матеріалом для дослідження слугували змиви зі шкіри передньої поверхні передпліччя однієї руки та мазок із зіву. Із зіву забір здійснювали стерильним тампоном, а зі шкіри – стерильним тампоном, попередньо змоченим у 0,9% розчині NaCl. Матеріали доставляли протягом 2–3 годин у лабораторію «Мікробіологічних та паразитологічних досліджень» Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України при кафедрі мікробіології, вірусології та імунології, де здійснювали посіви на стерильні поживні середовища: Ендо, ЖСА, кров'яний агар та Сабуро. Через 1–2 доби після культивування у термостаті при температурі 37°C оцінювали характер росту мікроорганізмів на середовищі (вигляд, колір, величина, консистенція, вологість колоній, наявність зон гемолізу на кров'яному або помутніння на жовтково-сольовому агарі). Після чого виготовляли препарати, які зафарбовували за Грамом та проводили світло-ву мікроскопію. Отримані мікропрепарати та ріст колоній на поживних середовищах фотографували, проводили ідентифікацію бактерій за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями.

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Shapiro-Wilk. Для опису даних використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). Концентрацію бактерій у зразку подавали у вигляді десяткового логарифму. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше 0,05. Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок та дослідження відмінностей між категоріальними змінними у досліджуваних групах визначали за допомогою Mann Whitney U test. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерних програм для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 8.0» (StatSoft Inc., США).

Результати та їх обговорення. У результаті проведених нами досліджень було виявлено, що 16 пацієнтів із цукровим діабетом є носіями *S. aureus* на шкірі, це становить 80,0% від обстежуваних. *S. epidermidis* – як представник нормальної мікробіоти шкіри виділявся у 18 дітей (90,0%).

На противагу в контрольній групі виявлено колонізацію шкіри золотистим стафілококом у

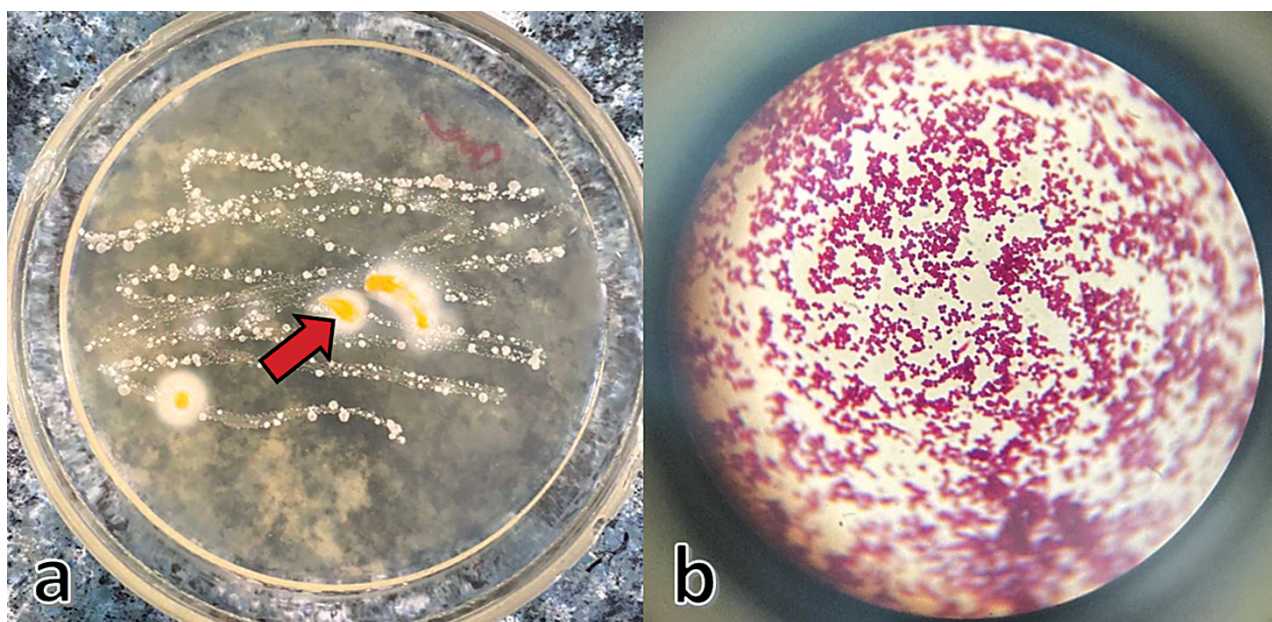


Рис. 1. *S. aureus*: а: ріст на жовтково-сольовому агарі, б: фарбування мазка за методом Грама

11 дітей (55,0%), а епідермальним – у 14 дітей, що становить 70,0%.

Кількість виявлених *S. aureus* у пацієнтів із цукровим діабетом була в діапазоні 10^1 – 10^2 КУО/мл ((1,15±0,81) lgКУО/мл), а в контрольній групі – 10^1 КУО/мл ((0,55±0,51) lgКУО/мл); (p=0,015).

Епідермальні стафілококи зустрічались у пацієнтів із цукровим діабетом у діапазоні 10^2 – 10^5 КУО/мл ((2,45±1,93) lgКУО/мл), а в контрольній групі в діапазоні 10^2 – 10^3 КУО/мл ((1,35±1,18) lgКУО/мл); (p=0,024).

У пацієнтів із цукровим діабетом на шкірі частіше знаходяться і β-гемолітичні стрептококи. В наших дослідженнях їх носійство було виявлено у 12 пацієнтів із цукровим діабетом, що становить 60,0% від обстежуваних, та у 7 дітей з контрольної групи (35,0%). Кількість виявлених гемолітичних стрептококів у пацієнтів із цукровим діабетом була у діапазоні 10^1 – 10^2 КУО/мл ((0,85±0,81) lgКУО/мл), у контрольній групі – 10^1 КУО/мл ((0,35±0,49) lgКУО/мл); (p=0,044).

Відмічалась присутність і негемолітичних стрептококів на шкірних покривах. Вони були виявлені у 8 пацієнтів із цукровим діабетом (40,0%) та у 2 дітей з контрольної групи (10,0%). Спільнота виявлених мікроорганізмів була однаковою і складала 10^1 КУО/мл (0,4±0,5) lgКУО/мл у пацієнтів із цукровим діабетом та 10^1 КУО/мл (0,1±0,31) lgКУО/мл у контрольній групі; (p=0,032).

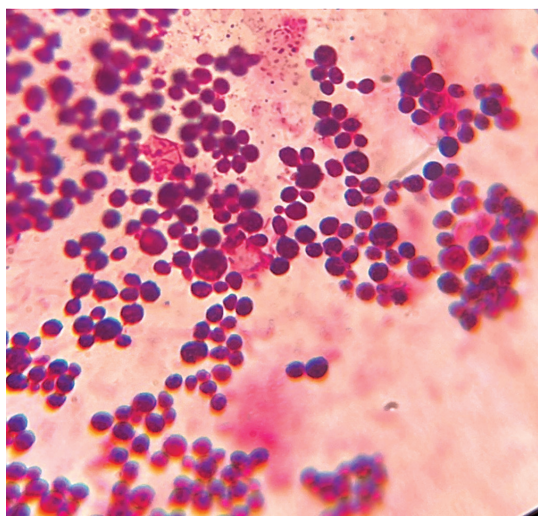


Рис. 2. Фарбування мазка грибів роду *Candida* за методом Грама

У 25,0% обстежених пацієнтів із цукровим діабетом, на відміну від контрольної групи, виявлено гриби роду *Candida* у діапазоні 10^1 – 10^2 КУО/мл ((0,35±0,75) lgКУО/мл); (p=0,040).

У пацієнтів обох груп на шкірі знаходились коринебактерії, актиноміцети, мікрококи та моракселли, що відповідає присутності в представників нормального мікробіоценозу та поодинокі *E. coli*, наявність яких можна пояснити недостатньою особистою гігієною.

Паралельно з дослідженням мікробіоти шкірних покривів ми досліджували і мікрофлору слизової оболонки зіву. Колонізація золотистим стафілококом частіше спостерігалась у пацієнтів із цукровим діабетом (у 13 дітей дослідної групи (65,0%) проти 9 у контрольній (45,0%)). Також кількість виявлених *S. aureus* у пацієнтів із цукровим діабетом була у діапазоні 10^2 – 10^3 КУО/мл ((1,55±1,23) lgКУО/мл), контрольної групи – 10^1 КУО/мл ((0,45±0,51) lgКУО/мл); (p=0,005).

У групі пацієнтів із цукровим діабетом *S. epidermidis* виявлено у 18 дітей (90,0%), у контрольній групі – 17 (85,0%). Епідермальні стафілококи зустрічались у пацієнтів із цукровим діабетом у діапазоні 10^2 – 10^4 КУО/мл ((2,1±1,8) lgКУО/мл), контрольної групи в діапазоні 10^1 – 10^2 КУО/мл ((0,9±0,85) lgКУО/мл); (p=0,044).

β-гемолітичні стрептококи частіше зустрічались у пацієнтів із цукровим діабетом (14 (70,0%) проти 11 (55,0%) у контрольній групі). Також кількість виявлених гемолітичних стрептококів у пацієнтів із цукровим діабетом була у діапазоні 10^3 – 10^7 КУО/мл ((3,55±2,68) lgКУО/мл), а у пацієнтів контрольної групи у діапазоні 10^2 – 10^4 КУО/мл ((1,9±1,83) lgКУО/мл); (p=0,027).

Негемолітичні стрептококи зустрічались у всіх пацієнтів обох груп. Дані мікроорганізми у пацієнтів із цукровим діабетом були у вищому діапазоні у порівнянні з контрольною групою: 10^3 – 10^6 КУО/мл ((4,45±1,36) lgКУО/мл) та 10^2 – 10^5 КУО/мл ((3,5±1,05) lgКУО/мл); (p=0,035), відповідно.

Також у дітей обох груп виявлено коринебактерії, актиноміцети та моракселли.

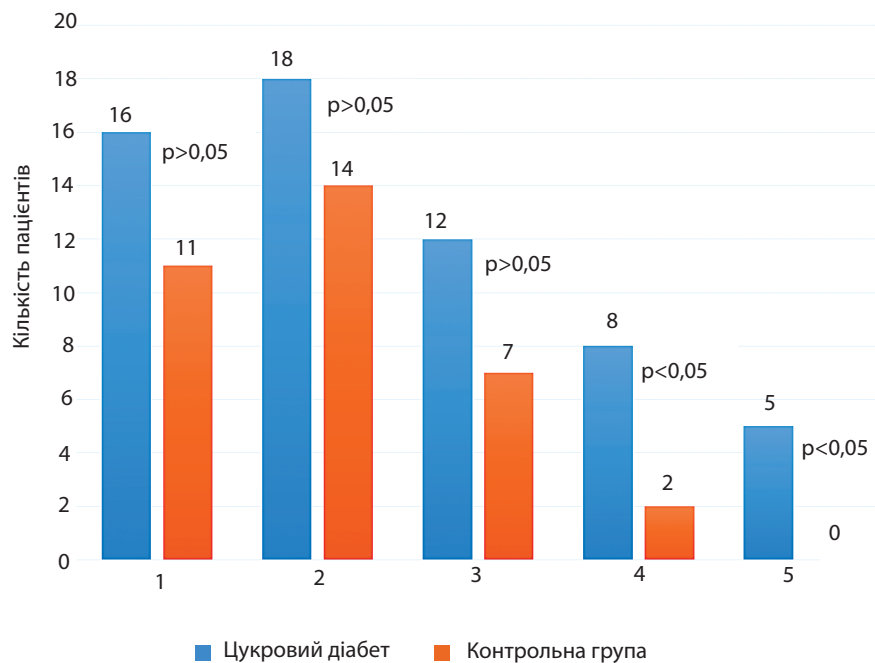


Рис. 3. Мікробний пейзаж шкірних покривів пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу та контрольної групи: 1 - *S. aureus*, 2 - *S. epidermidis*, 3 - β -гемолітичні стрептококи, 4 - негемолітичні стрептококи, 5 - гриби роду *Candida*

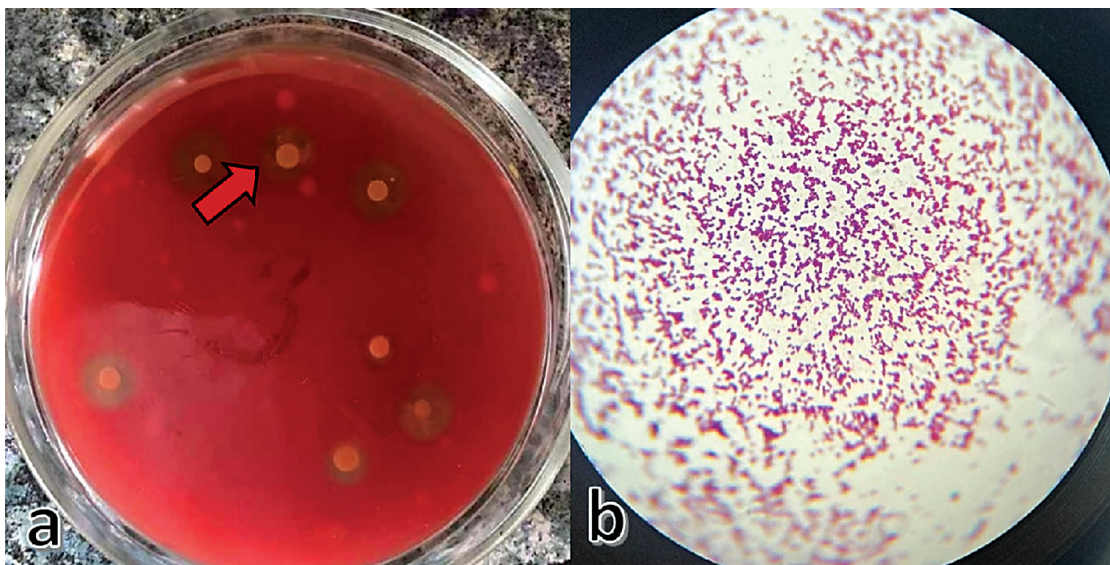


Рис. 4. β -гемолітичний стрептокок: а: ріст на кров'яному агарі з явищами гемолізу, б: фарбування мазка за методом Грама

ВИСНОВКИ

Таким чином, наші дослідження виявили закономірність збільшення кількості патогенної мікрофлори (золотистого стафілокока, гемолітичних стрептококів) та умовно-патогенної (гриби роду *Candida*) на шкірних покривах та слизової оболонки зіву у дітей, в яких діагностований цукровий діабет 1 типу і

вони приймають інсулінотерапію, у порівнянні з контрольною групою. Проте, тенденцію до збільшення частоти виявлення збудників у дослідній групі статистично не підтверджено.

Збільшення кількості мікроорганізмів на фоні цукрового діабету може призводити до різноманітних ускладнень: гнійно-септичних (фурункульозу, тонзиліту) та грибкових захворювань, що спричиняють гриби роду *Candida*.

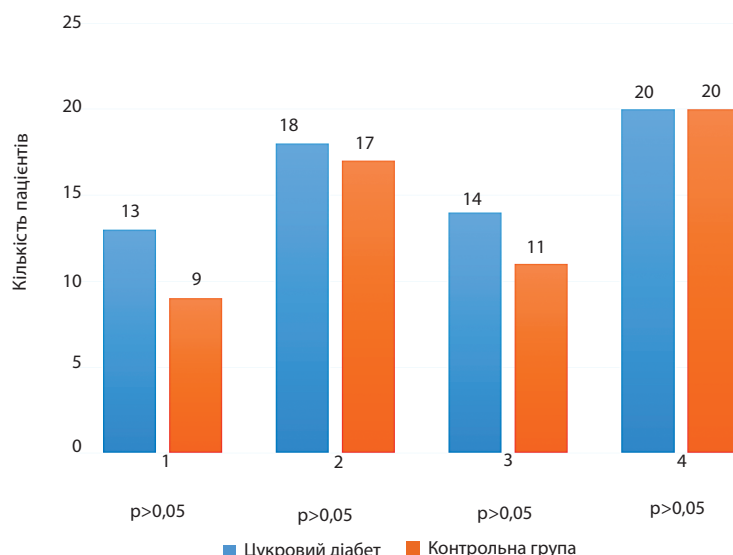


Рис. 5. Представники мікробіоти слизової зіву пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу та контрольної групи: 1 - *S. aureus*, 2 - *S. epidermidis*, 3 - β-гемолітичні стрептококи, 4 - негемолітичні стрептококи

Тому таким дітям треба рекомендувати уникати захворювань носоглотки, пошкоджень шкірних покривів і, при потребі, користуватись антимікробними засобами.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Diabetes: Risks for children. www.who.int. 2022. Available on: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/diabetes-risks-for-children>.
2. Zelinska N, Globa E, Rudenko N, Rudenko O, Steshenko I, Kavetska Y. Pediatric endocrinology in Ukraine. Analysis of specialized medical care for children in 2019. *Ukr J Pediatr Endocrinol*. 2020;(1):5-17. DOI: 10.30978/ujpe2020-1-5.
3. Miedviedieva M. Comparative analysis of the genus candida yeasts within oral biotopes in patients with diabetes mellitus 1 – type. *Modern dentistry*. 2014;72(3):42-44. [in Ukrainian]. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2014_3_9.
4. Klenovska S, Schnaider S, Maslov O. Peculiarities of oral cavity microbiota changes in diabetes mellitus patients. *Bulletin of Dentistry*. 2019;32(2):29-33. [in Ukrainian]. Available on: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/6717>.
5. Rudenko L, Havrylenko Y, Osadcha T. Modern approaches to psychocorrection of emotional disorders in children with type 1 diabetes and chronic tonsillitis. *Current issues of correctional education*. 2016;8. [in Ukrainian]. Available on: <https://aqce.com.ua/vipusk-n8-2017/rudenko-lm-gavrylenko-juv-osadcha-tm-suchasni-pidhodi-do-psihokorekcii.html>.
6. Vdovichenko N, Tupotilov O, Boyko A, Kolyada O. Correction of humoral immunity dysfunctions in patients with chronic tonsillitis and diabetes mellitus. *Annals of Mechnikov Institute*. 2015;2:215-219. [in Ukrainian]. Available on: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/11598/1/ami_2015_2_41.pdf.
7. Popovich V. Chronic tonsillitis and tonsillogenic diseases. *Health of Ukraine*. 2014;9:16-18. [in Ukrainian]. Available on: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Respirat_3/16-18.pdf.
8. Rudenko L, Osadcha T, Havrylenko Y. Psychological support for children with diabetes mellitus type 1 and chronic tonsillitis. *Problems of Modern Psychology: Collection of research papers of Kamianets-Podilskyi National Ivan Ohienko University, G. S. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine scientific*. 2018;(41):322-334. [in Ukrainian]. DOI 10.32626/2227-6246.2018-41.322-334.

9. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1556-1565. DOI 10.1111/pedi.13130.
10. Macedo G, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: An epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;63(8). DOI 10.1186/s13098-016-0176-y.
11. Passanisi S, Salzano G, Lombardo F. Skin Involvement in Paediatric Patients with Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2022;18(4). DOI 10.2174/1573399817666210903153837.
12. Hulei L. Candidiasis of the skin as a result of carbohydrate metabolism disorders. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2019;(3-4):42-47. [in Ukrainian]. DOI: 10.37321/dermatology.2019.3-4-07.
13. Naumova L, Prystupiyuk L, Konakh V. Skin manifestation of diabetes. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2017;65(2):99-102. [in Ukrainian]. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2017_2_18.
14. Pogorilyi V, Yakymenko O, Makonchuk D. Peculiarities of the clinical course of pyoinflammatory diseases in children with diabetes mellitus. *Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*. 2015;19(2):346-350. [in Ukrainian]. Available on: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe.
15. Steblovskiy D. Modern conception of treating purulent inflammatory diseases of face and neck in patients with diabetes mellitus. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2022;22(3-4):138-142. [in Ukrainian]. DOI 10.31718/2077-1096.22.3.4.138.
16. Lokes K, Stavyskyi S, Yatsenko I. Diabetes mellitus and the course of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck. *Electronic Archive of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2014. [in Ukrainian]. Available on: <https://core.ac.uk/download/pdf/200102073.pdf>.

Article history:

Received: 17.09.2023

Revision requested: 21.09.2023

Revision received: 12.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

CHANGES IN THE MICROBIOME OF THE SKIN AND PHARYNGEAL MUCOSA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Furdela A.M, Miroshnyk V.A., Yanchyshyna M.A., Tkachuk N.I.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

miroshnyk_vikand@tdmu.edu.ua

Background. According to the data from a World Health Organization report for 2022, the prevalence of diabetes among children under the age of 18 has increased by 21.1% over the past 5 years. Often, these patients have a number of concomitant systemic conditions, in particular diseases caused by skin or mucosa microbiome changes (usually chronic tonsillitis and pustular skin lesions) due to dysregulation of carbohydrate metabolism and increased lipid peroxidation. Therefore, the study is relevant.

Aim: to determine the quantitative and qualitative composition of the microbiological community of the skin and throat in children with type 1 diabetes in comparison with the control group.

Materials and methods. 20 children of the control group (CG) and patients with type 1 diabetes mellitus (DM), on insulin therapy, aged 8-17 years, were involved in the study. The skin washes and throat swabs were delivered to the laboratory within 2 hours after collection and immediately cultured on sterile nutrient mediums: Endo, YSA, blood agar and Saburo. The nature of the growth of microorganisms on the medium was evaluated and microscopy of Gram-stained micropreparations was performed after cultivation within 1-2 days in a thermostat at a temperature of 37°C. The photos of every colony on the medium were taken with further quantitative and qualitative analysis. Statistical analysis of the obtained results was conducted. Comparisons between control and patient groups were done using the Mann-Whitney U-test. A result of $p < 0.05$ was considered statistically sufficient.

Results. As a result of our study, *St. aureus* was detected on the skin in 80.0% of patients with diabetes and in 55.0% of subjects in CG. *St. epidermidis* was isolated in 90.0% of patients with DM and in 70.0% of cases in CG. β -hemolytic streptococci were also more frequently observed in patients with DM (60.0% and 35.0% in CG). Nonhemolytic streptococci

were revealed in 40.0% of patients with diabetes and only in 10.0% of children in CG. *Candida* were observed in 25.0% of the cases with DM and no one in CG. The number of colony-forming units in 1 ml (CFU/ml) of all detected microorganisms was higher in patients with diabetes ($p<0.05$) in general.

In addition, the microflora of the mucous membrane of the pharynx was studied. Colonization with *St. aureus* was more often observed in patients with DM (65.0% and 45.0% in CG). *St. epidermidis* were detected in 90.0% of patients with DM and 85.0% of patients with CG. Carrier of β -hemolytic streptococci was revealed in 70.0% of patients of the experimental group and 55.0% in CG. Nonhemolytic streptococci were found in all patients from the general sample. The number of CFU/ml of all above mentioned microorganisms was higher in patients with diabetes ($p<0.05$).

Conclusion. Thus, our study revealed a pattern of increasing the number of pathogenic (*Staphylococcus aureus*, hemolytic streptococci) and opportunistic microflora (*Candida*) on the skin and mucous of the pharynx in children with type 1 diabetes and on insulin therapy, in comparison to the control group. However, the trend of increasing the frequency of pathogens in the study group was not statistically confirmed. An increase in the number of microorganisms in the diabetic patients can lead to various complications: purulent-septic (furunculosis, tonsillitis) and fungal diseases caused by *Candida*. Therefore, such children should be advised to avoid diseases of the nasopharynx, damage to the skin and, if necessary, to use antimicrobial agents.

Key words: throat and skin microflora, type 1 diabetes, pathogenic and opportunistic cocci, *Candida*.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИЙ ПОРТРЕТ КУРЦЯ ТЮТЮНОВИХ ВИРОБІВ ДЛЯ ЕЛЕКТРОННОГО НАГРІВАННЯ

Козій-Бределева С. П. <https://orcid.org/0000-0001-7184-4399>

Гутор Т. Г. <https://orcid.org/0000-0002-3754-578X>

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна

kozij_sveta@ukr.net

Ціль: Охарактеризувати медико-соціальний портрет курця тютюнових виробів для електронного нагрівання серед молодого населення Львівської області.

Матеріали та методи. Проведено одномоментне, анонімне опитування 817 осіб молодого віку (від 18 до 45 років), які проживають у Львівській області. З поміж них виокремлено фокус-групу з 93 респондентів, які вказали, що використовують тютюнові вироби для електронного нагрівання.

Результати. Середній вік споживача ТВЕНів в якому курець вперше спробував даний тютюновий виріб складає 16,00 (14,00; 18,00) років. Понад половину учасників сформованої фокус-групи, а саме $56,99 \pm 5,13\%$ курять регулярно. Найбільший відсоток серед анкетованих $61,29 \pm 5,05\%$ курців ТВЕНів працюють на постійній основі та практично половина анкетованих $48,39 \pm 5,18\%$ зазначили свій дохід як «середній». Половина опитаних ($51,61 \pm 5,18\%$) не приховують куріння від свого оточення. Більше половини споживачів ТВЕНів повідомляють, що їх батьки курять. Також близько половини респондентів фокус-групи мають більше 10 знайомих і близьких, що використовують новітні пристрої для споживання тютюну. Також курці ТВЕНів не обмежуються лише даним джерелом нікотину, а використовують в середньому 2,0 (1,0; 2,5) тютюнові вироби.

Висновки. Отримана інформація буде використана при опрацюванні персоніфікованої моделі попередження новітніх методів споживання тютюнових виробів серед населення молодого віку в Львівській області.

Ключові слова: новітні тютюнові вироби, тютюнові вироби для електронного нагрівання, тютюнокуріння, система, профілактика.

Актуальність. Проблема поширеності споживання тютюну, в тому числі новітніх форм доставки нікотину, набула глобального значення, особливо серед молоді [1-4].

Новітні пристрої куріння завоювали популярність серед молоді завдяки своєму дизайну, функціональності, бажаному смаку та якості, можливістю непомітного використання у місцях, де куріння заборонено. У порівнянні з дорослими, молоді люди потребують меншу кількість сигарет і менше часу для встановлення нікотинової залежності [5].

Пристрої для нагрівання тютюну в основному вживаються в поєднанні з іншими продуктами тютюнопаління, головним чином молодим поколінням і тими, хто ніколи не кував [6]. Подвійне використання цих продуктів, та значні об'єми їх використання серед молодих поколінь, а також інтерес некурців виклика-

ють занепокоєння та вказують на необхідність ретельного моніторингу пристроїв для нагрівання тютюну на предмет поширеності [7] та характеристик користувачів.

Ціль: Охарактеризувати медико-соціальний портрет курця тютюнових виробів для електронного нагрівання серед молодого населення Львівської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження було опитано 817 осіб молодого віку (від 18 до 45 років), які проживають у Львівській області. Вибірка є репрезентативною щодо молодого населення Львівської області ($p < 0,05$). Було проведено одномоментне, анонімне опитування в термін з 1 березня по 30 травня 2023 року.

Отримані первинні дані були системати-

зовані в електронну базу даних. При аналізі середніх величин для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро-Уїлка. У випадку гаусівського розподілу результати наводились як $M \pm SD$ (середнє арифметичне та його стандартне відхилення); у випадку негаусівського розподілу результати наводились у вигляді Me (25%; 75%), де Me – медіана, 25% - перший кuartиль, 75% - третій кuartиль.

Результати аналізу відносних величин наводились у вигляді інтенсивних показників та їх похибок, які розраховувались за методом Вальда ($P \pm p$). Достовірність різниці поміж відносними величинами встановлювали за допомогою методу χ^2 -квдрат. Різниця вибірок вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.2.5042.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В опитуванні взяли участь 817 респондентів молодого віку (від 18 до 45 років), які проживають у Львівській області. З поміж анкетованих було виокремлено фокус-групу з 93 респондентів, які вказали, що використовують тютюнові вироби для електронного нагрівання (ТВЕНи).

Трохи більше половини опитуваних $56,99 \pm 5,13\%$ вказали, що курять регулярно. Третина, а саме $33,33 \pm 4,89\%$ курців ТВЕНів зазначили, що курять час від часу. Близько десятої частини опитуваних $9,68 \pm 3,07\%$ намагаються кинути курити. Серединний вік споживача ТВЕНів, в якому курець вперше спробував тютюнові вироби 16,00 (14,00; 18,00) років. Серединний час, протягом якого курець використовує ТВЕНи невеликий і складає 2,00 (1,00; 4,00) роки, це мабуть пов'язано з відносно недавною появою новітніх способів куріння таких як ТВЕНи на ринку України.

Найбільший відсоток серед анкетованих $61,29 \pm 5,05\%$ курців ТВЕНів працюють на постійній основі. Практично п'ята частина респондентів $22,58 \pm 4,34\%$ курців працюють і навчаються. $16,13 \pm 3,81\%$ споживачів ТВЕНів навчаються. Ймовірно це пов'язано з вартістю ТВЕНів, у даній фокус-групі не виявлено тих, хто не працює чи працює періодично. Практично половина анкетованих $48,39 \pm 5,18\%$ зазначили свій дохід як «середній». Трохи менше третини опитуваних $29,03 \pm 4,71\%$ вказали, що їх дохід «вище середнього». Про «низький» дохід повідомила приблизно десята частина курців ТВЕНів – $12,90 \pm 3,48\%$. Також десята частина анкетованих споживачів ТВЕНів $9,68 \pm 3,07\%$ вказала свій дохід як «високий» (рис. 1).

Найбільший відсоток респондентів $51,61 \pm 5,18\%$ користувачів ТВЕНів зазначили,

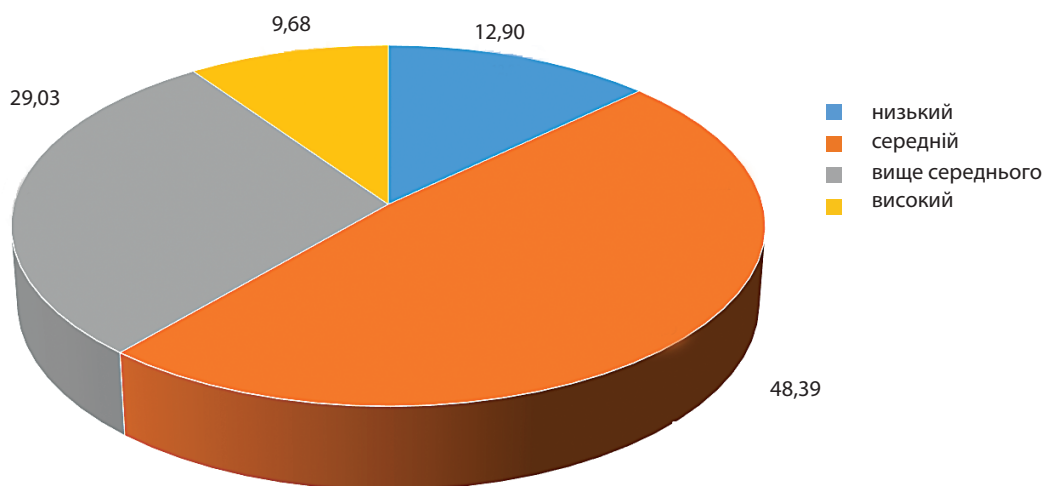


Рис. 1. Рівень доходу серед курців ТВЕНів, %

що мешкають в квартирі. Четверта частина анкетованих $25,81 \pm 4,54\%$ винаймають квартиру, близько п'ятої частини $19,35 \pm 4,10\%$ курців даної фокус-групи проживають у приватному будинку та лише $3,23 \pm 1,83\%$ споживачів ТВЕНів проживають у гуртожитку. Близько половини опитуваних $45,16 \pm 5,16\%$ перебувають у стосунках, близько третини $32,26 \pm 4,85\%$ курців ТВЕНів одружені, значно менше $16,13 \pm 3,81\%$ респондентів зазначили, що не одружені. Найменше відсотків припадає на розлучених та вдів/вдівців – по $3,23 \pm 1,83\%$ анкетованих. Більше третини респондентів $35,48 \pm 4,96\%$ споживачів ТВЕНів мають дітей. За результатами анкетування в серединному у квартирі користувача ТВЕНів проживає 3,0 (2,0; 4,0) осіб включно з опитуваним.

Половина анкетованих $51,61 \pm 5,18\%$ не приховують куріння. Проте $38,71 \pm 5,05\%$ респондентів приховують споживання тютюнових виробів від сім'ї. Ймовірно мова йде про студентів, що приховують куріння від батьків. Близько десятої частини опитуваних $12,90 \pm 3,48\%$ анкетованих приховує споживання ТВЕНів від колег.

Відповідно до отриманих даних, $70,97 \pm 4,71\%$ курців ТВЕНів дослухаються до реклами та вважають, що вона буває корисною. Тож дуже важливо, що на сьогодні Законом України «Про внесення змін до деяких законів України щодо охорони здоров'я населення від шкідливого впливу тютюну» [8] повністю заборонено рекламу тютюнових виробів, електронних сига-

рет та рідин до них, не тільки на телебаченні та радіо, але, що важливо, особливо для молодого покоління, і у мережі Інтернет, у тому числі у соціальних мережах. Закон захищає громадян, особливо молодь та дітей, від згубного впливу застосування тютюнових виробів. Заборона реклами супроводжується змінами, що стосуються зменшення привабливості тютюнових виробів та захисту від впливу вторинного тютюнового диму, у тому числі викидів від електронних сигарет та аерозолі тютюнових виробів для нагрівання. Відповідно до отриманих нами даних, п'ята частина споживачів ТВЕНів $19,35 \pm 4,10\%$ вказують, що реклама їх лише дратує, а десята частина $9,68 \pm 3,07\%$ курців даної фокус-групи рекламі не довіряють.

Заборона реклами у соціальних мережах вкрай важливе рішення, адже молоді люди проводять багато свого вільного часу за Facebook, Instagram, новинами у Telegram та ін., а реклама тютюнового виробу охоплювала б широку аудиторію. Ми досліджували рівень довіри до різних джерел отримання інформації, відповідно до одержаних даних споживачі ТВЕНів на 60,00% (20,00;80,00) довіряють Telegram, на 40,00% (20,00;60,00) – інтерв'ю з експертами, на 40,00% (15,00;45,00) – радіо, на 30,00% (15,00;45,00) – Instagram, на 30,00% (5,00;40,00) – новинам телебачення, на 20,00% (20,00;60,00) – розповідям знайомих, на 20,00% (20,00;40,00) – розповідям вчителів, викладачів, на 20,00% (10,00;40,00) – іншим інтернет-ресурсам, на 20,00% (0,00;20,00) – Facebook (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень довіри споживачів ТВЕНів до різних джерел отримання інформації (%)

Джерела інформації	медіана	25 проценти	75 проценти
Telegram	60,00	20,00	80,00
Інтерв'ю з експертами	40,00	20,00	60,00
Радіо	40,00	15,00	45,00
Instagram	30,00	15,00	45,00
Новини телебачення	30,00	5,00	40,00
Розповіді знайомих	20,00	20,00	60,00
Розповіді вчителів, викладачів	20,00	20,00	40,00
Інші інтернет-ресурси	20,00	10,00	40,00
Facebook	20,00	0,00	20,00

Оточення та умови зростання мають неабиякий вплив на формування способу життя особистості. Очевидно, якщо дитина зростає у сім'ї, де дбають про своє здоров'я, де вносять спортивну складову у свій відпочинок (плавання, катання на лижах, прогулянки на велосипедах, ранкові пробіжки), де регулярно профілактично звертаються до лікарів, вона згодом практикує цю модель поведінки у дорослому житті. Тому зрозуміло і дещо очікувано, що більше половини споживачів ТБЕНів 54,84±5,16% повідомляють, що їх батьки курять. Своїм прикладом батьки демонстрували, що нічого загрозливого здоров'ю і життю не вбачають у цій згубній звичці.

Негативним авторитетом для курця можуть бути інші близькі родичі: брат/сестра/ чи чоловік/жінка/хлопець, відповідно до одержаних даних 22,58±3,07% респондентів зазначили, що мають серед родичів курців. Близько десятої частини опитуваних 12,90±2,46% споживачів ТБЕНів вказали, що мають курців дідусів, також 12,90±2,46% користувачів ТБЕНів зазначили, що курять їх дядько/тітка. Близько п'ятої частини 22,58±4,34% анкетованих курців ТБЕНів вказали, що ніхто не курить у них в родині/сім'ї, проте 41,94±5,12% респондентів даної фокус-групи мають більше 10 знайомих та близьких, які використовують новітні пристрої для споживання тютюну. Дані цифри ще раз підкреслюють важливість оточення курця. До прикладу, більше третини опитуваних 38,71±5,05% споживачів ТБЕНів мають 5-10 знайомих курців, більше десятої частини анкетованих 16,13±3,81% курців мають декілька осіб в оточенні, що використовують новітні пристрої для споживання тютюну. Лише 3,23±1,83% курців ТБЕНів не мають таких знайомих.

Споживачі ТБЕНів не обмежуються лише одним даним видом тютюнового виробу, а використовують в серединному 2,0 (1,0;2,5) тютюнові вироби. Важливо вказати, що третина користувачів ТБЕНів 29,03±4,71% курять додатково звичайні сигарети, 22,58±4,34% споживачів окрім ТБЕНів курять електронні сигарети з нікотином (ЕСН) та 22,58±4,34% користувачів ТБЕНів додатково курять кальян. Також 19,35±4,10% споживачів ТБЕНів курять

також електронні сигарети з ароматизатором.

Важливим є розуміння ринку реалізації нових джерел нікотину та рівня споживацької довіри до місць продажу. Найбільший відсоток 77,42±4,34% курців ТБЕНів купують тютюнові вироби у супермаркеті, 67,74±4,85% опитуваних купують в спеціалізованих магазинах, близько десятої частини анкетованих купують в інтернет магазинах та найменший відсоток 6,45±2,55% довіряє свої покупки полицям самообслуговування.

Дуже важливо зрозуміти чим керується споживач ТБЕНів, причини його споживання новітніх джерел нікотину, обставини, які сприяють курінню, для того, щоб надати необхідну допомогу тому, хто готовий кинути та для зменшення популяризації згубної звички, особливо серед дітей та молодих людей. Відповідно до даних анкетування курці ТБЕНів вказують в серединному 3,0 (2,0;3,0) причини, що спонукають їх споживати тютюнові вироби. Найбільший відсоток опитуваних 77,42±4,34% споживачів ТБЕНів курять для зняття стресу та покращення настрою. Трохи менший відсоток 67,74±4,85% користувачів ТБЕНів курять за звичкою. Більше половини 54,84±5,16% опитуваних курять у компанії друзів та колег. Важливо, що 38,71±5,05% анкетованих визнають, що у них залежність. Четверта частина споживачів ТБЕНів відповідно до отриманих даних 25,81±4,54% курять з нудьги. Також невеликий відсоток 3,23±1,83% вважають споживання тютюнових виробів легким способом не набирати вагу (рис. 2).

Досліджуючи обставини, які сприяють курінню, було встановлено, що найбільший відсоток 70,97±4,71% споживачів ТБЕНів курять через емоційну складову (поганий настрій, відчуття тривоги, депресія тощо). Більше половини 51,61±5,18% опитуваних даної фокус-групи курять після вживання алкоголю. Близько половини 48,39±5,18% анкетованих вказують, що курять через соціальний момент (об'єднання навколо себе людей). Також близько половини 48,39±5,18% опитуваних курять під час пиття кави. Четверта частина анкетованих 25,81±4,54% споживачів ТБЕНів курять на роботі. Близько п'ятої частини користувачів

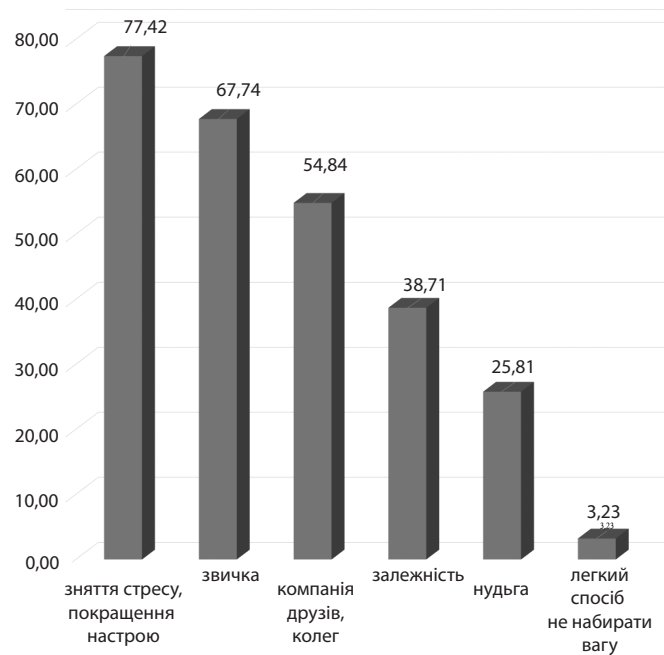


Рис. 2. Причини споживання ТВЕНів серед молодого населення Львівської області (%)

даної фокус-групи $19,35 \pm 4,10\%$ курять під час найбільшого зосередження.

Загалом, з 93 респондентів трохи більше десятої частини, а саме $12,90 \pm 3,48\%$ споживачів ТВЕНів вказали, що їх діяльність пов'язана з повномасштабним вторгненням росії. $41,94 \pm 5,12\%$ користувачів у даній фокус-групі повідомляють, що з повномасштабним вторгненням країни-агресора зросла частота вживання тютюнових виробів і електронних сигарет. $41,94 \pm 5,12\%$ споживачів ТВЕНів вказують, що частота куріння не змінилася. Менше десятої частини опитуваних $6,45 \pm 2,55\%$ курців ТВЕНів стверджують, що частота вживання тютюнових виробів і електронних сигарет з повномасштабним вторгненням Росії зменшилася.

Негативний вплив нікотину на здоров'я людини здавна доведений. Особливо небезпечно, якщо у родині курця є діти. Слід розуміти, що пропаговане позбавлення від смол та гасло «безпеки» ТВЕНів у порівнянні з класичними сигаретами не зменшує дію нікотину на серцево-судинну та дихальну системи. Достовірно відомо з літературних джерел, що первинні епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів курців мають послаблену противірусну імунну відповідь, нерегульоване вивільнення цитокінів і більшу кількість вірусів порівняно

з некурцями.

На фоні зазначених беззаперечних даних, у даній фокус-групі більшість анкетованих споживачів ТВЕНів, а саме $70,97 \pm 4,71\%$ вказують, що хворіють на захворювання органів дихання / ГРВІ не часто. Четвертина $25,81 \pm 4,54\%$ хворіють кілька разів на рік, така відповідь прийнятна навіть і для некурця. Невеликий відсоток $3,23 \pm 1,83\%$ споживачів ТВЕНів не помічали чи хворіли вони на ГРВІ. Та жоден з опитуваних не вважає, що хворіє часто. Попри доволі сумні тенденції у світі та в Україні $70,97 \pm 4,71\%$ користувачів ТВЕНів стверджують, що не мають жодних хронічних захворювань. Це може свідчити про відтягування візиту до лікаря, несвоечасну діагностику та звичайне ігнорування проблеми до крайнього її загострення. Альтернативною точкою зору може бути те, що оскільки курять власне молоді люди, які ще не мають хронічних захворювань, і не тривалий час (серединний час складає 2,00 (1,00;4,00) роки) проте з часом вживання тютюнових виробів набудуть їх.

Також $12,90 \pm 3,48\%$ анкетованих курців ТВЕНів вказали, що мають хронічні захворювання органів дихання, десята частина $9,68 \pm 3,07\%$ опитуваних споживачів ТВЕНів мають захворювання серцево-судинної системи.

Відповідно до отриманих нами даних десята частина $9,68 \pm 3,07\%$ анкетованих споживачів ТБЕНів мають захворювання органів травлення. Незначна кількість осіб вказали на захворювання нирок, суглобів і наявність алергії.

Численні світові дослідження показали, що курці сигарет частіше відчувають порушення сну, ніж некурці. Згідно отриманих нами даних практично половина опитуваних $45,16 \pm 5,16\%$ споживачів ТБЕНів зазначила про порушення сну.

Підсумовуючи, зазначимо, що $77,42 \pm 4,34\%$ анкетованих курців ТБЕНів відвідують лікаря лише у разі потреби. Регулярно обстежується близько десятої частини $12,90 \pm 3,48\%$ опитуваних споживачів ТБЕНів.

ВИСНОВКИ

За результатами опитування можемо охарактеризувати портрет курця ТБЕНів. Середній вік споживача ТБЕНів в якому курець вперше спробував даний тютюновий виріб становить 16,00 (14,00; 18,00) років. Половина опитуваних $56,99 \pm 5,13\%$ курять регулярно. Найбільший відсоток серед анкетованих $61,29 \pm 5,05\%$ курців ТБЕНів працюють на постійній основі. Практично половина анкетованих $48,39 \pm 5,18\%$ зазначили свій дохід як «середній». Половина анкетованих ($51,61 \pm 5,18\%$) не приховують куріння від членів сім'ї чи друзів. У ході нашого дослідження у визначенні рівня довіри до різних джерел отримання інформації, споживачі ТБЕНів найбільше ($60,00\%$ (20,00;80,00)) довіряють Telegram. Важливо, що більше половини споживачів ТБЕНів повідомляють, що їх батьки курять. Також близько половини анкетованих даної фокус-групи мають більше 10 знайомих і близьких, що використовують новітні пристрої для споживання тютюну. З'ясовано, що курці ТБЕНів використовують в серединному 2,0 (1,0;2,5) тютюнові вироби. Причинами куріння ТБЕНів найбільший відсоток опитуваних $77,42 \pm 4,34\%$ споживачів обрали зняття стресу і покращення настрою та $70,97 \pm 4,71\%$ курять через емоційну складову.

Стрес часто фігурує у мотиваціях курців як причина чому вони курять. $41,94 \pm 5,12\%$

користувачів ТБЕНів вказують, що з повномасштабним вторгненням росії зросла частота вживання тютюнових виробів.

Перспективи подальших досліджень

Розробка персоніфікованої моделі поперердження новітніх методів споживання тютюнових виробів серед населення молодого віку в Львівській області.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Elfaki B.A. Prevalence and factors influencing smoking among medical students. International journal of health sciences. 2023;7:525-535. DOI: 10.53730/ijhs.v7nS1.14234.
2. Coppi F, Migaldi M, Stefanelli C, Farinetti A, Mattioli AV. Changes in coffee and caffeine intake during the pandemic in women smokers and non-smokers: a future challenge for cardiovascular prevention. Acta Biomed. 2023;94(2):e2023114. DOI: 10.23750/abm.v94i2.14118.
3. Henly H. Western Lifestyle, Global Problem: Rising Rates of Cancer in the Young. RGA. 2023
4. Sawsan S. Al- Rawi, Ahmad H. Ibrahim. Uncovering the Smoking Habits of Undergraduate University Students: A Comprehensive Assessment of different varieties Tobacco Use. J Popl Ther Clin Pharmacol. 2023;30(9):248-57. DOI: jptcp.2023.30.09.025.
5. Smoking still a core challenge for child and adolescent health reveals. WHO report. World Health Organization. Available on: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/news/news/2020/6/smoking-still-a-core-challenge-for-child-and-adolescent-health-reveals-who-report>
6. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(12):6651. DOI: 10.3390/ijerph18126651.
7. Gutor TH & Kozij-Bredelyeva SP. Prevalence of tobacco product use among the young population in Lviv region. Bulletin of Social Hygiene and Health

Protection Organization of Ukraine. 2020;4(86):13-18. DOI: 10.11603/1681-2786.2020.4.11904.

8. Про внесення змін до деяких законів України щодо охорони здоров'я населення від шкідливого впливу тютюну. Закон України № 1978-IX від 16.12.2021 р. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1978-20#Text>

Article history:**Received: 18.10.2023****Revision requested: 20.10.2023****Revision received: 10.11.2023****Accepted: 25.12.2023****Published: 30.12.2023**

MEDICO-SOCIAL PORTRAIT OF A SMOKER OF TOBACCO PRODUCTS FOR ELECTRONIC HEATING

Kozii-Bredelieva S.P., Gutor T. G.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

kozij_sveta@ukr.net

Aim. To describe the medico-social portrait of a smoker of tobacco products for electronic heating (TPEH) among the young population of the Lviv region.

Materials and methods. A single anonymous survey of 817 young people (from 18 to 45 years of age) living in the Lviv region was conducted. From among them, we singled out a focus group of 93 respondents who indicated that they use tobacco products for electronic heating.

Results. The average age of a consumer of TPEHs at which a smoker tried this tobacco product for the first time amounted to 16.00 (14.00; 18.00) years of age. More than half of the participants of the formed focus group, namely $56.99 \pm 5.13\%$ smoke regularly. The largest percentage among the respondents, $61.29 \pm 5.05\%$ of TPEH smokers, work on a permanent basis, and almost half of the respondents, $48.39 \pm 5.18\%$, indicated their income as «average». Half of the respondents ($51.61 \pm 5.18\%$) do not hide smoking from their human environment. More than half of TPEH users report that their parents smoke. Also, about a half of the respondents of the focus group have more than 10 acquaintances and relatives who use the latest devices for tobacco consumption. Also, TPEH smokers are not limited to this source of nicotine, but use 2.0 (1.0; 2.5) tobacco products on average.

Conclusions. The information obtained will be used in the development of a personalized model of prevention of the latest methods of tobacco consumption among the young population in the Lviv region.

Keywords: the latest tobacco products, tobacco products for electronic heating, smoking, system, prevention.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (огляд літератури)

Водяник В.В. <https://orcid.org/0009-0002-2923-8453>

Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

zsv1965@gmail.com

Актуальність. Не дивлячись на значні досягнення у розумінні механізмів діабетичної ретинопатії (ДР), на сьогодні продовжується активний пошук нових підходів та випробування напрямків її лікування.

Ціль: Визначити сучасний стан уявлень про механізми розвитку та напрямки лікування діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Інформаційний пошук результатів наукових досліджень проведено в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 178 джерел, з яких використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. З патофізіологічної точки зору ДР є комплексом прогресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, збільшення проникності гематоретинального бар'єру і макулярного набряку. При цьому встановлений переважно запальний характер пошкоджень з млявим хронічним перебігом та ушкодженням нейронів сітківки і мікросудинними порушеннями. Універсальним механізмом ДР можна вважати окислювальний стрес, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглікемією. Важливими механізмами є втрата перичитів, зміна експресії генів, активація сигнальних каскадів Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-MAPK, ендотеліальна дисфункція та залучення лейкоцитів і моноцитів, активації шляхів NF-κB, HIF-1 і VEGF, активація апоптозу та піроптозу. Існуючи методи лікування ДР потребують суттєвого розширення з використанням таргетної терапії, спрямованої на конкретні патогенетичні шляхи.

Висновок. Відкриття нових механізмів ДР та пошук нових напрямків таргетної терапії є актуальною задачею сучасної офтальмології.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, механізми, патогенез, біомаркери, лікування.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) є основним ускладненням цукрового діабету (ЦД), яке залишається основною причиною втрати зору серед населення працездатного віку [1]. Сучасна діагностика ДР ґрунтується на наявності судинних аномалій сітківки [2]. Клінічно ДР поділяють на дві стадії: непроліферативну ДР (НПДР) і проліферативну ДР (ПДР). На ранній стадії ДР переважно значення має пошкодження судинної мережі сітківки, що включає підвищену проникність судин і оклюзію капілярів. На судинному дні наявні мікроаневризми, крововиливи та тверді ексудати, що тривалий час не має клінічних проявів. Більш розвинута стадія ДР – ПДР, характеризується неоваскуляризацією. У па-

цієнтів спостерігається серйозне погіршення зору, крововиливи у склоподібне тіло, наявні тракційні відшарування сітківки. Найчастішою причиною втрати зору у пацієнтів з ДР є діабетичний макулярний набряк, який може виникнути на будь-якій стадії ДР та характеризується потовщенням макули внаслідок субта інтраретинального накопичення рідини [1].

Сучасні напрямки лікування ДР спрямовані на лікування мікросудинних ускладнень, включаючи інтравітреальні фармакологічні засоби, лазерну фотокоагуляцію та хірургію скловидного тіла. Серед цих методів основним є інтравітреальне введення агентів проти васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та його рецепторів, що застосовується як на

ранніх, так і на пізніх стадіях ДР [2]. У той час як звичайна лазерна терапія забезпечує лише стабілізацію гостроти зору, анти-VEGF терапія може призвести до покращення зору з меншими побічними ефектами для очей. Натомість, відкриття нових механізмів ДР та пошук нових напрямків таргетної терапії є актуальною задачею сучасної офтальмології [2].

Ціль: Визначити сучасний стан уявлень про механізми розвитку та напрямки лікування діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Інформаційний пошук результатів наукових досліджень проведено в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 178 джерел, з яких використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розповсюдженість цукрового діабету та діабетичної ретинопатії, визначення та класифікації

ЦД є серйозною соціальною проблемою та суттєво знижує якість життя [1]. Він входить до десятки основних причин смерті серед дорослого населення – лише у 2017 році у всьому світі загинуло близько чотирьох мільйонів людей, майже половина з яких молодша за 60 років [2]. Світова поширеність ЦД становила 9,3% (463 млн.) у 2019 р., очікується, що вона зросте до 10,2% (578 млн.) до 2030 р. та 10,9% (700 млн.) до 2045 р. [2].

Офіційна поширеність ЦД в Україні зросла приблизно на 25% з 2007 по 2019 рік, досягнувши 8,4% у 2019 році [2]. Оскільки в Україні майже така сама кількість людей мають недіагностований ЦД, рівень поширеності в реальному житті може бути вдвічі вищим [3]. За даними ВООЗ, в Україні ЦД є однією з основних причин поганого стану здоров'я та високих витрат на лікування [4]. Так, із майже 40 тис. дорослих, які отримують лікування від ЦД,

лише близько 25% досягли сталого контролю рівня глюкози, що для України, як і для багатьох інших країн з доходом нижче середнього, створює значне навантаження на і без того тендітні системи охорони здоров'я [4].

Одним із найчастіших мікросудинних ускладнень хронічної гіперглікемії є ДР, яка вражає майже третину пацієнтів із ЦД і є основною причиною сліпоти серед дорослого працездатного населення, що становить серйозну соціально-економічну проблему в усьому світі [2, 5]. У період з 2015 по 2019 рік глобальна поширеність ДР становила 27,0%, у тому числі 25,2% – непроліферативна ДР (НПДР), 1,4% – проліферативна ДР (ПДР) та 4,6% – діабетичний макулярний набряк (ДМН). У 2020 році кількість дорослих з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 мільйона, найвищою захворюваністю була в Африці (35,90%), Північній Америці та Карибському басейні (33,30%), а найнижчою в Південній та Центральній Америці (13,37%) [6]. Очікується, що глобальний тягар ДР залишатиметься високим до 2045 р., непропорційно торкаючись країн Близького Сходу, Північної Африки та західної частини Тихого океану [6].

В даний час ДР вважають прогресуючим тканеспецифічним нейроваскулярним ускладненням ЦД зі складним багатофакторним патогенезом, яке характеризується дисфункцією нейронів, що супроводжується мікросудинним ураженням сітківки і призводить до слабобачення або сліпоты [7, 8].

Поточний вимір стадій ДР заснований на клінічно видимих мікросудинних змінах сітківки, за даними Міжнародної ради офтальмологів ДР поділяють на НПДР і ПДР [7]. Відповідно до міжнародного стандарту клінічної оцінки ДР поділяють на шість стадій [9]: НПДР включає стадію I: мікроангіоми та невеликі точки кровотечі, стадію II: тверді ексудати і стадію III: ватно-подібні м'які ексудати; ПДР включає стадію IV: неоваскуляризацію, крововиливи у склоподібне тіло, стадію V: фіброваскулярну проліферацію, організацію склоподібного тіла та стадію VI: відшарування сітківки та подальшу сліпоту.

У класичному описі ДР є комплексом про-

гресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, зміни проникності сітківки і макулярного набряку [10]. Внутрішня мікроциркуляторна мережа сітківки позбавлена вегетативної іннервації, тому вазодилатація у разі високого метаболічного стресу гарантується гліально-опосередкованими ауторегуляторними сигналами від нейронів [11].

Патогенетичні механізми діабетичної ретинопатії

На даний час відмічено зростання інтересу наукової спільноти до вивчення механізмів як ЦД, так і ДР. Так, на час підготовки до друку даної статті (вересень 2023 р.) загальна кількість публікації за фондами PubMed тільки по ЦД 2-го типу склала 232 713 статей, по ДР – 44 454 статей. У 2002 р. кількість публікацій по ДР склала 645, у 2012 р. – 1436, у 2022 р. – 2924.

Встановлено, що патофізіологічні механізми, які ушкоджують β -клітини підшлункової залози (запалення, епігенетичні зміни, інсулінорезистентність, надлишок глюкози та аномальне метаболічне середовище) також призводять до пошкодження інших клітин та тканин, викликаючи поліорганну дисфункцію і, у тому числі, ДР [12]. У зв'язку з цим ДР, будучи запальним нервово-судинним ускладненням з ушкодженням нейронів та мікросудин, значною мірою може бути прогностичним маркером розвитку інших цереброваскулярних порушень: інфаркту міокарда та серцевої недостатності [12, 13].

Згідно з єдиною теорією діабетичних ускладнень Браунлі, ці пошкодження відбуваються за рахунок модулювання окисно-відновних регуляторів та епігенетичних змін у сприйнятливих клітинах та тканинах [14]. При цьому нестійка гіперглікемія веде до надвиробництва мітохондріями супероксиду і посилення потоку по чотирьох шляхах: поліоловому, гексозаміновому, протеїнказному, кінцевих продуктів посиленого глікування, що призводить до окислювального стресу з утворенням активних форм кисню (АФК) та факторів транскрипції, зміни експресії генів та епігенетичних змін, що, в кінцевому підсумку, викликає клітинну дисфункцію, гіпертрофію,

проліферацію, ремоделювання та апоптоз у сприйнятливих типах клітин та тканин (β -клітини, клітини сітківки, ендотелій, нейрони, гладкі м'язи, ниркові клітини, тощо) [14]. У зв'язку з тим, що ці патогенні механізми керують продукцією супероксиду електрон-транспортним ланцюгом, окислювальний стрес можна вважати об'єднуючим механізмом ДР, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглікемією.

Значення пошкодження нейроваскулярної одиниці сітківки

При ДР ушкодження клітин та нейронів у нейроваскулярній одиниці сітківки призводить до розвитку взаємозалежних патологічних процесів гліальної, нервової та мікросудинної дисфункції [15]. Багато клінічних та експериментальних досліджень ДР зосереджені на судинній дисфункції (порушення ендотеліальних клітин, загибель перицитів, потовщення капілярної базальної мембрани сітківки). Основною причиною втрати чи погіршення зору є порушення цілісності гематоретинального бар'єру (ГРБ) і деградація нейроваскулярної одиниці [16].

Сітківка має широкі можливості для неоваскуляризації через високу метаболічну потребу, що може швидко вийти з-під контролю під впливом високої експресії VEGF. При ДР нормальний кровообіг у сітківці порушується і впливає на функцію нейроваскулярної одиниці, знижуючи гіперемічну реакцію, у зв'язку з чим є припущення про те, що дезорганізація нейроваскулярної одиниці може бути ключовим фактором цього захворювання [15].

На ранній стадії НПДР відбуваються початкові морфологічні зміни: зменшення числа перицитів та спричинене гіперглікемією потовщення базальної мембрани судин через надмірне накопичення її компонентів [17]. Ці зміни призводять до дисфункції нервово-судинного блоку та сприяють таким мікросудинним змінам, як мікроаневризми, мікрокрововиливи, інфаркти нервових волокон (ватні плями), відкладення ексудату (тверді ексудати), безклітинні та неперфузовані капіляри, зміни калібру вен; зниження цілісності та збільшення проникності судин сітківки, і, як

правило, протікають безсимптомно навіть на пізніх стадіях [18].

При прогресуванні захворювання виникають оклюзії мікросудин сітківки, що призводить до утворення неперфузійних зон з наступною ішемією, гіпоксією та інфарктами у шарах нервових волокон. Згодом активуються асоційовані з гіпоксією проангіогенні фактори: VEGF та прозапальні агенти, що призводять до нейрозапалення, судинної гіперпроникності та неоваскуляризації сітківки/склоподібного тіла, що клінічно відповідає ПДР [19]. На пізній стадії захворювання повторні крововиливи в склоподібне тіло призводять до утворення волокнистих тягучих вітреальних мембран, які відшаровують сітківку, що проявляється втратою зору.

Пошкодження перицитів

Перицити, що покривають мікроциркуляторне русло є першими судинними клітинами, ураженими при ЦД, їх відшарування є ключовим механізмом пошкодження ГРБ і важливим фактором, що прискорює прогресування ДР та призводить до подальшої дестабілізації ендотеліальних клітин судин сітківки [20]. Втрата перицитів викликає просочування судин і призводить до руйнування мікроциркуляторного русла [20].

На втрату перицитів впливають різні фактори: спричинений гіперглікемією стрес ендоплазматичного ретикулуму; надмірна аутофагія; високі рівні АФК можуть сприяти цьому процесу у вигляді мітохондріального апоптозу; надекспресія розчинної епоксидгідролази ініціює втрату перицитів за рахунок утворення діол-19,20-дигідроксидокозапентаєнової кислоти (19,20-DHDP); стресовий білок TRIB3 (tribbles pseudokinase) ініціює формування безклітинних капілярів та подальшу втрату перицитів; на взаємодію перицит/ендотеліальні клітини істотно впливає Ephrin-B2, що надекспресується при ЦД [21].

Значення епігенетичних змін

Епігенетичні зміни стимулюються зовнішніми факторами (токсини, поживні речовини тощо), які трансдукуються всередині клітин, викликаючи метилювання ДНК, модифікацію гістонів і призводять до зміни експресії генів

[22]. Змінена експресія генів у результаті епігенетичних змін призводить до гіпертрофії, проліферації, ремоделювання, апоптотичної передачі сигналів клітин і є ключовим фактором розвитку та прогресування діабетичних ускладнень, у тому числі ДР [22]. Так, виявлено, що експресія багатьох генів, що беруть участь у метаболічних шляхах, пов'язаних з розвитком ДР, підвищується або знижується, спостерігалися також зміни в експресії мікроРНК і довгих РНК, що не кодують [23].

Будучи джерелом мітохондріального дихання та енергії, лактат у процесі гліюконеогенезу може безпосередньо модифікувати гістонові білки та епігенетично модифікувати активність генів [24]. Існує тісний взаємозв'язок генів з процесами регулювання аутофагії, позитивною регуляцією катаболічного процесу, макроаутофагією та іншими сигнальними шляхами [25]. Ідентифіковано 23 диференціально експресованих генів, потенційно пов'язаних з ДР і 10 вузлових генів, прямо пов'язаних з ДР: TSC1, RAF1, RB1, ITPR1, CDKN1B, MAPK1, FOXO3, DAPK1, MAPK3 і BCL2L1.

При вивченні функції цих генів у виникненні ДР було показано, що сигнальний каскад Ras/Raf-1/MEK/ERK сприяє активації матриксної металопротеїнази MMP-9; Raf кіназа може взаємодіяти з VEGF, сприяючи загибелі капілярних клітин сітківки [26]. Надекспресія білка, що інгібує кіназу Raf-1, може запобігти виникненню діабетичної нейродегенерації сітківки шляхом інгібування шляху p38-MAPK [27].

Залучення імунних клітин

На ранніх стадіях ДР активуються кілька типів імунних клітин, включаючи посилену лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію в судинній мережі сітківки, що призводить до лейкостазу зі злипанням циркулюючих нейтрофілів та моноцитів з активованим ендотелієм судин [28]. Під час розвитку та прогресування ДР спостерігається збільшення числа циркулюючих нейтрофільних лейкоцитів із зменшенням кількості Т-клітин [29]. Посилення процесів лейкостазу відбуваються паралельно зі збільшенням рівня глюкози в крові, але деякі автори пов'язують це зі змінами в ендотелії, а не з лейкоцитами, що циркулюють.

Ці процеси провокують пошкодження су-динного ендотелію сітківки і навколишніх тка-нин як в результаті фізичної оклюзії капілярів, так і за рахунок вивільнення запальних цитоки-нів і супероксиду, активації мікроглії, а також моноцитарної інфільтрації [30]. Активовані лейкоцити індують продукцію VEGF кліти-нами Мюллера; позитивні ефекти блокування VEGF за ДР чітко вказують на цей механізм.

При ЦД, ожирінні та розсіяному склеро-зі циркулюючі лейкоцити виявляють ознаки активації, пов'язані з хронічним системним запаленням, що проявляється у підвищених рівнях АФК, індукційної NO-синтази та ін-тегрину CD11b [31]. Збільшення циркулюючих АФК безпосередньо пошкоджує поверхню ен-дотелію судин, особливо його багатий на гіа-луранову кислоту захисний глікокалікс, який деполімеризується і витончується, зрештою піддаючи мембрану плазматичних клітин пря-мому контакту з активованими лейкоцитами.

Роль запалення та гіпоксії

Підвищена продукція прозапальних цито-кінів мюллеровою глією, включаючи VEGF і фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), що інду-кується гіперглікемією, сприяє розвитку за-палення на різних фазах судинної дисфункції [32]. Ці процеси діють узгоджено, створюючи запальне середовище, що сприяє прогресу-ванню ДР [10]. Механізми VEGF-індукованої проникності судин сітківки включають фос-форилування, убіквітинування і деграда-цію оклюдина, білка щільних контактів, що регулює бар'єрні властивості, в той час як TNF- α -індукована проникність відбувається за рахунок активації ядерного фактору NF- κ B і включає Claudin-5 та білок Zonula occludens 1 [33]. При цьому проникність ендотеліальних клітин, індукована VEGF, TNF- α або комбіна-цією VEGF і TNF- α , блокується інгібуванням атипової протеїнкінази C, що робить її потен-ційною мішенню для контролю проникності судин, викликаній різними цитокінами [32].

Гіпоксія тканин сітківки є найважливішим фактором у патогенезі ДР, гіперглікемія та гі-поксія взаємодіють та надають адитивний вплив на початок та прогресування ДР [34]. В результаті гіпоксично-ішемічного пошкоджен-

ня сітківки відбувається накопичення кисню в її артеріях і венах, посилюється насичення крові киснем, що призводить до загибелі фо-торецепторних клітин, недостатньої перфузії крові та постачання сітківки киснем; при цьо-му АФК і прозапальні цитокіни проникають через ГРБ, також викликаючи ушкодження тканин [35]. Як наслідок запускається патоло-гічний каскад ушкоджень кровоносних судин та виникає оксидативний стрес з прогресуван-ням порушення проникності ГРБ.

Клітинна відповідь на гіпоксію опосеред-кована активацією гіпоксія-індуцибельного фактору-1 (HIF-1), який складається з чут-ливих до кисню субодиниць HIF-1 α і HIF-1 β [36]. У нормоксичних умовах транскрипційна активність HIF-1 інактивується шляхом дисо-ціації комплексу HIF-1 α /HIF-1 β , але в умовах гіпоксії HIF-1 α димеризується з HIF-1 β , а по-тім переміщається в ядро, що призводить до подальшої активації експресії прозапальних цитокинів (IL-1 β , TNF- α) та багатьох проангі-огенних факторів: фактора росту фібробластів (FGF), VEGF та фактора зростання тромбоци-тів (PDGF) [37]. VEGF взаємодіє з тирозинкі-назами клітинних рецепторів, Flt-1 (VEGFR-1) і Flk-1/KDR (VEGFR-2), викликаючи каскад подій, що стимулюють ангіогенну активність.

При тяжкій гіпоксії експресія як гіпоксич-них (HIF-1 α), так і ангіогенних факторів (VEGF) підвищена в тканині сітківки гризунів [38]. Більш того, при тяжкій гіпоксії в резуль-таті пошкодження мітохондрій апоптоз від-бувається в гангліозних клітинах і гліальних клітинах Мюллера, що призводить до підви-щеного вивільнення цитохрому C з мітохон-дріальної пори в цитозоль і подальшої акти-вації цитозольної каспази-3, що, в свою чергу, призводить до індукції апоптозу [38].

Роль апоптозу

Центральне місце в реалізації апоптозу займає клас цистеїн-аспартат-специфічних протеаз сімейства інтерлейкін-1 β -перетворю-вальних ферментів, відомих як каспази [39]. Сімейство каспаз опосередковує багато клі-тинних реакцій: аберантну загибель клітин, клітинне диференціювання, імунні відповіді, аксональну передачу та проліферацію [40]. У

процесі апоптозу активована каспаза-3 розщеплює широкий спектр нижчих субстратів, що призводить до типових морфологічних змін в апоптотичних клітинах (конденсації хроматину та фрагментації ДНК). Виявлення активованої каспази-3 є дуже надійним способом ідентифікації клітин, схильних до апоптозу навіть ще до появи багатьох морфологічних ознак, таких як фрагментація ДНК [41]. Каспаза-3 бере участь в апоптотичній загибелі гангліозних клітин, спричиненої ішемією, ексайтотоксичністю, аксотомією та хронічною очною гіпертензією, а її пригнічення зменшувало апоптозну загибель клітин, спричинену цими процесами [39].

Розщеплення цитозольного білка газдерміну D (GSDMD), опосередковане каспазою-1, сприяє утворенню мембранних пор та лізису клітин у процесі механізмів піроптозу, що часто збігається з секрецією IL-1 β та IL-18 і вивільненням асоційованих з пошкодження молекулярних патернів (DAMP) [42]. Запальні каспази-4 і -5 нездатні розщеплювати proIL-1 β і proIL-18 на біоактивні цитокіни, але кожна з них розщеплює GSDMD і викликає піроптоз. Каспаза-12 філогенетично поєднується з під родиною запальних каспаз, функції каспаз-2 і -14 до кінця не вивчені, можливо, вони відіграють роль й у процесах запалення.

На відміну від зовнішнього шляху, внутрішній шлях апоптозу описується як активація Вах-Вак-залежної проникності мітохондріальної зовнішньої мембрани, при цьому цитохром С вивільняється з мітохондрій, тим самим стимулюючи активацію каспази-9 та нижчестоящих виконавців каспаз-3 і -7 [43]. При діабеті сітківки показують цитоплазматичну імунореактивність до каспази-3, Fas і Вах в гангліозних клітинах, в GFAP-позитивних клітинах виявлена імунореактивність цитотоксичної ефекторної молекули (FasL), а індукція антиапоптотичного маркера Bcl-2 констатована у відростках клітин Мюллера; клітини пігментного епітелію у діабетичній та недіабетичній сітківці експресують антиапоптотичний білок сурвівін [39]. Сильна імунореактивність щодо захисного сигнального шляху ERK1/2 також спостерігалася в багатьох клітинах внутрішнього ядерно-

го шару, в GFAP-позитивних клітинах в шарах нервових волокон і гангліозних клітин, а також у численних відростках клітин Мюллера [39]. Загалом, члени сімейства каспаз індукуються при різних нейродегенеративних захворюваннях, але їхня участь у патологічних процесах залишається остаточно невивченою [41].

Крім каспази-3 і -9, репрезентативними регуляторними білками апоптозу є Вах і позаклітинний цитохром С. Вах є проапоптотичним членом генетичної програми та основним ефектором загибелі клітин в сітківці після ішемії, ексайтотоксичності, аксотомії та дегенерації; констатовано підвищення рівнів його експресії у гангліозних клітинах діабетичної сітківки [39]. Дослідження показали підвищення рівнів запальних маркерів, збільшення каспази-3, Fas та Вах у гангліозних клітинах та GFAP у сітківці людини та експериментальних щурів; констатовано також підвищені рівні експресії білків Вах, Fas, Fas/FasL, активних каспаз-3, -8 та -9 у клітинах пігментного епітелію [40].

Перспективні напрямки лікування діабетичної ретинопатії

Можливості лікування ДР багато в чому залежать від тяжкості захворювання, при цьому контроль гіперглікемії та артеріальної гіпертензії має вирішальне значення [41]. Сучасні методи лікування ДР в основному спрямовані на вирішення мікросудинних проблем та включають лазерну фотокоагуляцію, хірургію склоподібного тіла та інтравітреальні фармакологічні препарати (анти-VEGF-препарати) [1].

Лазерна фотокоагуляція при своєчасному та обґрунтованому проведенні блокує ішемізовані області навколо сітківки, інгібує дифузію фіброваскулярної тканини в навколишнє середовище, знижуючи тим самим можливість інтравітреального крововиливу та неоваскуляризації сітківки. Однак цей метод має ряд обмежень і ускладнень: для підтримки сітківки необхідно більше двох операцій, лазерне лікування може ускладнюватися крововиливом у склоподібне тіло, можливе руйнування деяких клітин сітківки та поява постійних скотом в полі зору [9].

Вітректомія вважається найбільш ефектив-

ним методом лікування запущеної ДР за рахунок ослаблення розтягування та відновлення нормального анатомічного співвідношення сітківки, що дозволяє зберегти цілісність очного яблука та створити умови для лазерної фотокоагуляції чи конденсації [9]. Механізм цієї терапії полягає у видаленні крові зі склоподібного тіла та запобіганні відшарування сітківки, проте такі серйозні ускладнення, як ятрогенний розрив сітківки та післяопераційна катаракта стали основною проблемою, що обмежує її клінічне застосування [42].

Всі ці втручання мають значні побічні ефекти та застосовні для пацієнтів з пізнішими стадіями ДР, коли вже відбулися порушення зору та нейродегенерація, у зв'язку з чим перспективнішими варіантами лікування можуть бути методи інгібування запальних та проангіогенних шляхів розвитку ДР [9].

Вданий час інтравітреальні анти-VEGF-препарати стали стандартом терапії та препаратами першої лінії при лікуванні як ранніх, так і важких стадій ДР, на відміну від минулого, коли фотокоагуляція і хірургія склоподібного тіла при ПДР були єдиними варіантами лікування. Препарати анти-VEGF, які зазвичай використовуються при лікуванні ДР, включають ранібізумаб та бевацизумаб, при помірній та тяжкій ДР велику ефективність демонструє інфліксімаб [7].

При цьому існує популяція пацієнтів з діабетичним макулярним набряком, які страждають зниженням гостроти зору, викликаного стійкими ексудативними змінами в макулі, що не піддаються анти-VEGF-терапії навіть незважаючи на часті ін'єкції [43]. Цей факт свідчить про те, що ДР є багатофакторним захворюванням і деякі патологічні зміни лежать в основі незалежних від VEGF механізмів. Дослідження інтравітреального ALG-1001 (Luminate, Allegro Ophthalmics), інгібітора інтегрину, показало, що він може стати альтернативою лікуванню діабетичного макулярного набряку з меншою кількістю ін'єкцій у склоподібне тіло, що дає надію пацієнтам, резистентним до анти-VEGF-терапії [44].

Ангіопоетини, запальні фактори росту, зв'язуються з рецептором тирозинкінази Tie2 та

вважаються важливими регуляторами ГРБ [45]. Підшкірні ін'єкції АKB-9778 (активатора Tie-2) у поєднанні з анти-VEGF-терапією у клінічних випробуваннях фази II для ДР продемонстрували значне зменшення діабетичного макулярного набряку та покращення гостроти зору порівняно з монотерапією анти-VEGF [45].

Незважаючи на те, що думки про наявність взаємозв'язку ДР та кардіометаболічних порушень, включаючи ожиріння, гіпертонію та ішемічну хворобу серця (ІХС), розходяться, гіперліпідемія розглядається як фактор ризику прогресування ДР [46]. Це підтверджується благотворним впливом одночасного застосування статинів, що знижують частоту твердих ексудатів та мікроаневризм, а також гіполіпідемічного препарату фенофібрату, що запобігає прогресуванню ДР [47]. У клінічних і доклінічних дослідженнях фенофібрат, який зазвичай використовується для зниження рівня триацилгліцеролів у сироватці, сповільнював швидкість прогресування ДР, можливо, за рахунок підвищення рівня циркулюючих гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників у пацієнтів з ДР, а також послаблював оксидативний стрес шляхом модулювання експресії Nrf2 та активації запалення через інфламмосому NLRP3 [48].

В останні роки з'явилося кілька нових класів антигіперглікемічних засобів, що використовуються як монотерапія або у поєднанні з більш відомими агентами та інсуліном: інкретини (агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1), інгібітори дипептидилпептидази 4 (DPP4), інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2 (SGLT-2), тіазолідиндіони та інгібітори α -глюкозидази [19].

Успішне застосування акарбози у хворих на ДР продемонструвало зменшення або запобігання діабетичним змінам у сітківці та кришталику внаслідок запобігання потовщенню базальної мембрани та зниження швидкості кровотоку у сітківці, зниження активності альдозоредуктази більш ніж на 50% та підвищення рівня кришталикового білка та глютатіону [1]. Акарбоза інгібує ферменти α -глюкозидази в проксимальному відділі тонкої кишки, збільшуючи час перетравлення вуглеводів,

знижуючи таким чином всмоктування глюкози і покращуючи глікемічний статус [1].

Велике значення має і антиоксидантна терапія. Вітамін В1 є потужним антиоксидантом, що регулює внутрішньоклітинну глюкозу і запобігає активації поліольного шляху, що індукується гіперглікемією [49]. Його застосування у високих дозах (50–100 мг/день) має нейропротекторний ефект для діабетичної сітківки, а при сумісному застосуванні з α -ліпоєвою кислотою у пацієнтів спостерігалася нормалізація кількох шляхів, що викликають ускладнення, включаючи зниження утворення АФК, зменшення білків, модифікованих гексозаміном, та нормалізацію окисної інактивації [49]. Антиоксидантний ефект мають також вітаміни В6 і В12, оскільки вони знижують рівень гомоцистеїну, у людей вітамін В6 також збільшує синтез L-метилфолату, знижує рівень глюкози та артеріального тиску [49]. Однак введення високих доз деяких вітамінів, таких як вітамін В3, може посилити ЦД та збільшити ризик кістозної дегенерації жовтої плями [49].

При дефіциті вітаміну D3 відбувається зниження чутливості до інсуліну, підвищується ризик розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії, а його застосування в лікуванні ЦД показало значне поліпшення чутливості до інсуліну та зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c), зниження ризику та тяжкості ЦД [49].

Добезилат кальцію — єдиний визнаний антиоксидант, який використовується в клінічній терапії ДР у США, покращує мікроциркуляцію, чинить вазопротекторну дію за рахунок зниження високої проникності судин сітківки [8].

Роль натуральної медицини у профілактиці та у складі комплексної терапії ДР останнім часом привертає дедалі більшу увагу [50]. Доведено, що лютеїн, природний каротиноїд та потужний антиоксидант, зменшує гліоз та вироблення прозапальних факторів клітинами Мюллера, покращує контрастну чутливість, але значного покращення гостроти зору у пацієнтів з ДР він не продемонстрував. Було доведено, що флавоноїди мають значну антиоксидантну та протизапальну дію [51]. Троксерутин – флавоноїд, отриманий із *Saphora*

japonica, характеризується здатністю блокувати вільні радикали, що забезпечує цитопротекторний ефект у різних типах клітин [52]. У сітківці діабетичних щурів він знижує неоваскуляризацію та продукцію VEGF, у людей, при введенні у високій дозі, ефективно протидіє оклюзії вен сітківки завдяки своїм реологічним властивостям.

У доклінічних дослідженнях для лікування ДР знаходяться безліч інших перспективних природних речовин: азійська кислота, берберин, кофеїн, хлорогенова кислота, куркумін, дигідротаншніон, гінзенозиди Rg1, гіпенозид XVII, геніпозид, лютеїн, лікопін, кемпферол, кверцетин, ресвератрол, сульфорафан [8].

Схвалені для терапії ДР препарати не мають достатньої ефективності, а більшість з них лише уповільнюють прогресування захворювання, сучасні методи лікування ДР ефективні тільки на запущених стадіях, не завжди враховують вікові особливості пацієнтів і часто пов'язані з несприятливим прогнозом, тоді як рання діагностика та профілактичні заходи мають велике значення для запобігання ДР, що диктує необхідність розробки нових методів профілактики та лікування ранніх стадій захворювання [23, 53].

ВИСНОВКИ

Поширеність ЦД в усьому світі останніми роками суттєво збільшується та у 2019 р. становила 9,3% (463 млн. осіб). Очікується, що вона зросте до 10,9% (700 млн.) до 2045 р. Одним із найчастіших ускладнень ЦД є ДР, у 2020 р. кількість дорослих з ДР у всьому світі оцінювалася в 103,12 млн. осіб. З патофізіологічної точки зору ДР є комплексом прогресуючих змін у мікроциркуляторному руслі, які призводять до ішемії, неоваскуляризації, збільшення проникності ГРБ і макулярного набряку. При цьому встановлений переважно запальний характер пошкоджень з млявим хронічним перебігом та ушкодженням нейронів сітківки і мікросудинними порушеннями. Універсальним механізмом ДР можна вважати окислювальний стрес, що зв'язує всі біохімічні та молекулярні шляхи, індуковані гіперглі-

кемією. Важливим початковим механізмом є втрата періцитів, що викликає просочування судин і руйнує мікроциркуляторне русло. Має значення й зміна експресії генів, активація сигнальних каскадів Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-MAPK та інших, ендотеліальна дисфункція та залучення лейкоцитів і моноцитів, активації шляхів NF-κB, HIF-1 і VEGF, активація апоптозу та піроптозу. Існуючи методи лікування ДР потребують суттєвого розширення з використанням таргетної терапії, спрямованої на конкретні патогенетичні шляхи.

Конфлікт інтересів. Автори статті стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Автори заявляють, що дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3945. DOI: 10.3390/jcm11143945.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
3. Mankovsky B. Diabetes Care at the Times of Transition and COVID-19 Pandemics (Ukrainian Experience). *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul;14(4):754-755. DOI: 10.1177/1932296820930031.
4. Twigg J. Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform. 2017: CSIS Global Health Policy Center, August 2017. Available on: <https://www.csis.org/analysis/ukraines-health-sector>.
5. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):9-20. DOI: 10.1159/000502387.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
7. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. DOI: 10.3390/ijms19061816.
8. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 9;13:953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
9. Liu Y, Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021 Feb 24;16:1391-1403. DOI: 10.2147/IJN.S294807.
10. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017 Jul 20;2(14):e93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751.
11. Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Nov;33(11):1685-95. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.145.
12. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy-An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 13;10:843. DOI: 10.3389/fendo.2019.00843.
13. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1169-1179. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.12.019.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
15. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1902-1912. DOI: 10.1007/s00125-018-4692-1.
16. Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, Hernández C. Neurovascular Unit: A New Target for Treating Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 23;13(8):1320. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081320.

17. Roy S, Kim D. Retinal capillary basement membrane thickening: Role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2021 May;82:100903. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100903.
18. Arboleda-Velasquez JF, Valdez CN, Marko CK, D'Amore PA. From pathobiology to the targeting of pericytes for the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2015 Feb;15(2):573. DOI: 10.1007/s11892-014-0573-2.
19. Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Joussen AM, Sennlaub F, Brunck LR, Johnson KT, Lambrou GN, Rittenhouse KD, Langmann T. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res.* 2021 Sep;84:100954. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100954.
20. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, Kubota Y, Augustin HG, Ding L, Kim JW, Kim H, He Y, Adams RH, Koh GY. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun.* 2017 May 16;8:15296. DOI: 10.1038/ncomms15296.
21. Pitale PM, Gorbatyuk MS. Diabetic Retinopathy: From Animal Models to Cellular Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 27;23(3):1487. DOI: 10.3390/ijms23031487.
22. Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol.* 2019 Jul 1;242(1):T105-T119. DOI: 10.1530/JOE-19-0009.
23. Zhao X, Ling F, Zhang GW, Yu N, Yang J, Xin XY. The Correlation Between MicroRNAs and Diabetic Retinopathy. *Front Immunol.* 2022 Jul 25;13:941982. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941982.
24. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol.* 2020 Aug;35:101454. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101454.
25. Wang N, Wei L, Liu D, Zhang Q, Xia X, Ding L, Xiong S. Identification and Validation of Autophagy-Related Genes in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 29;13:867600. DOI: 10.3389/fendo.2022.867600.
26. Mohammad G, Kowluru RA. Diabetic retinopathy and signaling mechanism for activation of matrix metalloproteinase-9. *J Cell Physiol.* 2012 Mar;227(3):1052-61. DOI: 10.1002/jcp.22822.
27. Wu C, Xu K, Liu W, Liu A, Liang H, Li Q, Feng Z, Yang Y, Ding J, Zhang T, Liu Y, Liu X, Zuo Z. Protective Effect of Raf-1 Kinase Inhibitory Protein on Diabetic Retinal Neurodegeneration through P38-MAPK Pathway. *Curr Eye Res.* 2022 Jan;47(1):135-142. DOI: 10.1080/02713683.2021.1944644.
28. Van Niekerk G, Davis T, Patterson HG, Engelbrecht AM. How Does Inflammation-Induced Hyperglycemia Cause Mitochondrial Dysfunction in Immune Cells? *Bioessays.* 2019 May;41(5):e1800260. DOI: 10.1002/bies.201800260.
29. Obasanmi G, Lois N, Armstrong D, Lavery NJ, Hombrebueno JR, Lynch A, Wright DM, Chen M, Xu H. Circulating Leukocyte Alterations and the Development/Progression of Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetic Patients - A Pilot Study. *Curr Eye Res.* 2020 Sep;45(9):1144-1154. DOI: 10.1080/02713683.2020.1718165.
30. Kanter JE, Hsu CC, Bornfeldt KE. Monocytes and Macrophages as Protagonists in Vascular Complications of Diabetes. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Feb 14;7:10. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00010.
31. Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, Wilson A, Kochumon S, Thomas R, Shenouda S, Al-Mulla F, Ahmad R, Sindhu S. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(1):1-18. DOI: 10.33594/000000117.
32. Murakami T, Frey T, Lin C, Antonetti DA. Protein kinase c β phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability in vivo. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1573-83. DOI: 10.2337/db11-1367.
33. Lin CM, Titchenell PM, Keil JM, Garcia-Ocaña A, Bolinger MT, Abcouwer SE, Antonetti DA. Inhibition of Atypical Protein Kinase C Reduces Inflammation-Induced Retinal Vascular Permeability. *Am J Pathol.* 2018 Oct;188(10):2392-2405. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.06.020.
34. Ekberg NR, Eliasson S, Li YW, Zheng X, Chatzidionysiou K, Falhammar H, Gu HF, Catrina SB. Protective Effect of the HIF-1A Pro582Ser Polymorphism on Severe Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2019 May 12;2019:2936962. DOI: 10.1155/2019/2936962.
35. Saw M, Wong VW, Ho IV, Liew G. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2019 Dec;33(12):1842-1851. DOI: 10.1038/s41433-019-0494-z.
36. Sada K, Nishikawa T, Kukidome D, Yoshinaga T, Kajihara N, Sonoda K, Senokuchi T, Motoshima H, Matsumura T, Araki E. Hyperglycemia Induces Cellular Hypoxia through Production of Mitochondrial ROS Followed by Suppression of Aquaporin-1. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158619. DOI: 10.1371/journal.pone.0158619.
37. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-in-

- duced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer*. 2011 Dec;2(12):1117-33. DOI: 10.1177/1947601911423654.
38. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):1126-41. DOI: 10.1167/iovs.05-0518.
39. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Aug;45(8):2760-6. DOI: 10.1167/iovs.03-1392.
40. Colón Ortiz CK, Potenski AM, Johnson KV, Chen CW, Snipas SJ, Jean YY, Avrutsky MI, Troy CM. Quantification of Immunostained Caspase-9 in Retinal Tissue. *J Vis Exp*. 2022 Jul 25;(185):10.3791/64237. DOI: 10.3791/64237.
41. Troy CM, Jean YY. Caspases: therapeutic targets in neurologic disease. *Neurotherapeutics*. 2015 Jan;12(1):42-8. DOI: 10.1007/s13311-014-0307-9.
42. De Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, Parthoens E, Lamkanfi M. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture. *Cell Death Differ*. 2019 Jan;26(1):146-161. DOI: 10.1038/s41418-018-0106-7.
43. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*. 2019 Jun 18;50(6):1352-1364. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.020.
40. Wang T, Zhang Z, Song C, Sun L, Sui X, Qu Q, Liu J. Astragaloside IV protects retinal pigment epithelial cells from apoptosis by upregulating miR 128 expression in diabetic rats. *Int J Mol Med*. 2020 Jul;46(1):340-350. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4588.
41. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022 Mar;22(2):112-116. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0792.
42. Naruse Z, Shimada H, Mori R. Surgical outcomes of 27-gauge and 25-gauge vitrectomy day surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019 Sep;39(9):1973-1980. DOI: 10.1007/s10792-018-1030-z.
43. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Luceteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16;10(10):CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6.
44. Singh A, Sharma I, Das GK, Sahu PK, Rohatgi J. Commentary: Recent concepts of pathophysiology and advancements in treatment strategies of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov;69(11):3050-3051. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2606_21.
45. RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4):942. DOI: 10.3390/ijms19040942.
46. Busik JV. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy. *J Lipid Res*. 2021;62:100017. DOI: 10.1194/jlr.TR120000981.
47. Elkjaer AS, Lynge SK, Grauslund J. Evidence and indications for systemic treatment in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2020 Jun;98(4):329-336. DOI: 10.1111/aos.14377.
48. Bonora BM, Albiero M, Morieri ML, Cappellari R, Amendolagine FI, Mazzucato M, Zambon A, Iori E, Avogaro A, Fadini GP. Fenofibrate increases circulating haematopoietic stem cells in people with diabetic retinopathy: a randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2334-2344. DOI: 10.1007/s00125-021-05532-1.
49. Shi C, Wang P, Airen S, Brown C, Liu Z, Townsend JH, Wang J, Jiang H. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)*. 2020 Jun 18;7:33. DOI: 10.1186/s40662-020-00199-y.
50. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252. DOI: 10.3390/nu14061252.
51. Fahmideh F, Marchesi N, Campagnoli LIM, Landini L, Caramella C, Barbieri A, Govoni S, Pascale A. Effect of troxerutin in counteracting hyperglycemia-induced VEGF upregulation in endothelial cells: a new option to target early stages of diabetic retinopathy? *Front Pharmacol*. 2022 Aug 15;13:951833. DOI: 10.3389/fphar.2022.951833.
52. Panat NA, Maurya DK, Ghaskadbi SS, Sandur SK. Troxerutin, a plant flavonoid, protects cells against oxidative stress-induced cell death through radical scavenging mechanism. *Food Chem*. 2016 Mar 1;194:32-45. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.07.078.
53. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic Retinopathy in the Aging Population: A Perspective of Pathogenesis and Treatment. *Clin Interv Aging*. 2021 Jul 15;16:1367-1378. DOI: 10.2147/CIA.S297494.

Article history:

Received: 15.10.2023

Revision requested: 20.10.2023

Revision received: 19.11.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND MODERN DIRECTIONS OF TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY (literature review)

Vodianyk V.V., Ziablitzev S.V.

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

zsv1965@gmail.com

Background. Despite the significant achievements in understanding the mechanisms of diabetic retinopathy (DR), the active search for new approaches and testing directions for its treatment continues today.

Aim: To determine the current state of understanding of the mechanisms of development and directions of treatment of diabetic retinopathy.

Materials and methods. An information search for the results of scientific research was conducted in the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar using keywords. The search depth is 10 years. The search was performed by two independent authors. 178 sources were selected for analysis, of which 53 that met the search criteria were used.

Results. From a pathophysiological point of view, DR is a complex of progressive changes in the microcirculatory channel, which lead to ischemia, neovascularization, increased permeability of the hemoretin barrier, and macular edema. At the same time, the predominantly inflammatory nature of the damage with a sluggish chronic course and damage to retinal neurons and microvascular disorders was established. The universal mechanism of DR can be considered oxidative stress, which connects all biochemical and molecular pathways induced by hyperglycemia. Important mechanisms are loss of pericytes, changes in gene expression, activation of signaling cascades Ras/Raf-1/MEK/ERK, p38-MAPK, endothelial dysfunction and recruitment of leukocytes and monocytes, activation of NF- κ B, HIF-1 and VEGF pathways, activation of apoptosis and pyroptosis. Existing methods of DR treating require significant expansion with the use of targeted therapy aimed at specific pathogenetic pathways.

Conclusion. The discovery of new mechanisms of DR and the search for new directions of targeted therapy is an urgent task of modern ophthalmology.

Key words: diabetes, diabetic retinopathy, mechanisms, pathogenesis, biomarkers, treatment.

ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕНІ ПАТОМЕХАНІЗМІВ РИНОСИНУСИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНИХ З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ (огляд літератури)

Заболотна Д.Д. <https://orcid.org/0000-0001-7807-8148>
Молдованов І.А. <https://orcid.org/0000-0002-9354-6701>

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

ivankriv2508199528@gmail.com

Актуальність. Патогенетичні механізми риносинуситу, що асоційований з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), складні і досі остаточно не вивчені. Відомо, що вони пов'язані з генетичною схильністю та чинниками навколишнього середовища, які призводять до порушення регуляції метаболізму жирних кислот та ліпідів, трансметаболізму клітин та виникнення хронічного запалення у дихальних шляхах.

Ціль: аналіз останніх досягнень у вивченні аспіриноасоційованого респіраторного захворювання та узагальнення відомої інформації щодо патогенетичних механізмів хвороби.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз публікацій з міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами за період 2013-2023 рр. Відібрано 46 джерел, з яких використано 24, що відповідали критеріям пошуку.

Результати. Було виявлено, що дослідники активно вивчають роль імунологічних факторів, зокрема IgG4 і IgE, в патогенезі захворювання. IgG4 був виявлений у тканині назального поліпа та пов'язаний з поганим післяопераційним результатом, що може вказувати на його важливу роль у хронічному синуситі. Крім того, цитокіни, такі як тимусний стромальний лімфопоетин, IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 і IL-33, виявлені в еозинофільних поліпах носа у хворих з непереносимістю аспірину, що свідчить про їхню можливу роль у розвитку AERD.

Висновок. Причина тяжкого поліпозу носа при AERD остаточно не визначена. Подальші дослідження можуть сприяти розробці більш персоналізованих методів лікування. Модифікація харчування та розробка нових препаратів моноклональних антитіл призводить до зменшення симптоматики AERD та покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: аспіринова тріада, аспірин асоційоване респіраторне захворювання, поліпозний риносинусит, хронічний риносинусит, IgG4, IL-5.

Актуальність. Патогенетичні механізми виникнення риносинуситу та бронхіальної астми, що асоційована з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), складні і досі остаточно не вивчені [2]. Відомо, що вони включають генетичну схильність та чинники навколишнього середовища, які призводять до порушення регуляції метаболізму

жирних кислот та ліпідів, зміни клітинних взаємодій, трансметаболізму клітин та виникнення хронічного запалення у дихальних шляхах [2]. Дане захворювання відомо в міжнародній медичній літературі під багатьма назвами: «аспіринова тріада», «аспіриніндукована астма», «аспіринова гіперчутливість» та «тріада Семтера». На сьогодні найбільш доцільним та за-

гальноприйнятим у світовій спільноті є термін «аспирин асоційоване респіраторне захворювання» (Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD)).

Ціль: аналіз останніх досягнень у вивченні аспіриноасоційованого респіраторного захворювання та узагальнення відомої інформації щодо патогенетичних механізмів хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз публікацій з міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами «хронічний поліпозний риносинусит, аспіринова тріада, респіраторне захворювання загострене аспірином, респіраторне захворювання, поліп носу, хронічний риносинусит» за період 2013-2023 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Відібрано 46 джерел, з яких використано 24, що відповідали критеріям пошуку. Було проведено огляд та аналіз публікацій з імунології та алергології для дослідження міждисциплінарного підходу вивчення патогенетичних механізмів риносинуситу, що асоційований з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологія

Розповсюдженість AERD неможливо оцінити точно, оскільки захворюваність залежить від методів діагностики та індивідуальних особливостей пацієнта, включаючи стать, вік та інші фактори. Прийнято вважати, що цей синдром залишається недостатньо діагностованим [4]. Загальна частота випадків AERD серед дорослих пацієнтів, що хворі на бронхіальну астму, становить 7,2%, але зростає до 14,9% серед пацієнтів з важкою формою астми [15]. Відомо, що поширеність гіперчутливої реакції на нестероїдні протизапальні препарати становить до 30% у пацієнтів із хронічним риносинуситом та/або назальним поліпозом, хоча в нещодавньому метааналізі виявлено, що поширеність становить 9,7% та 8,7% серед

пацієнтів з назальними поліпами та хронічним риносинуситом, відповідно [15]. У дітей з астмою поширеність гіперчутливості нестероїдних протизапальних препаратів нижча, ніж у дорослих, приблизно на 1-3%, якщо визначати лише за анамнезом [8]. Т. Laidlaw (2018) вважає, що стать також є значимим фактором: захворювання вражає більше жінок, ніж чоловіків у більшості популяцій у співвідношенні 3:2 [11]. Під час проведення анкетування серед амбулаторних пацієнтів клініки Державної установи «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», що хворіють на хронічний поліпозний риносинусит з AERD, було виявлено співвідношення практично 1:1 (52% чоловіків і 48% жінок відповідно).

AERD найчастіше дебютує у дорослому віці та проявляється астмою, еозинофільним хронічним поліпозним риносинуситом (CRSwNP) як наслідок вживання аспірину та інших нестероїдних протизапальних препаратів [1]. Досі невідомо, чому AERD здебільш дебютує саме у дорослому віці. Це може бути пов'язано з генетичною схильністю, вірусними агентами, гормональними або імунологічними змінами, змінами в раціоні харчування, може бути наслідком шкідливих звичок, що притаманні більш дорослим пацієнтам (паління, вживання алкоголю та інші) [1]. Респіраторні симптоми зазвичай важко піддаються лікуванню, багато пацієнтів страждають від частих загострень і потребують терапії системними та місцевими кортикостероїдами. Незважаючи на консервативне лікування, хворі потребують неодноразових ендоскопічних операцій на приносових пазухах [1].

Гострі запальні симптоми, що виникають протягом 30-180 хвилин після прийому інгібіторів циклооксигенази-1, являють собою неімуноглобулінову (Ig) E - опосередковану реакцію гіперчутливості, яка викликає вивільнення безлічі медіаторів опасистих клітин, таких як триптаза, LT цистеїн та простагландин D2 [1, 3]. Типові симптоми реакції можуть включати: закладеність носу, ринорею, чхання, кашель, свистяче дихання і задишку, порушення гемостазу, іноді визначається сверблячий висип та шлунково-кишкові прояви.

Різноманітність симптомів та ступінь їх важкості можна визначати шляхом анкетування пацієнтів за допомогою опитувальника SNOT-22. Авторами даної статі було проведено анкетування 74 пацієнтів клініки Державної установи «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», що хворі на хронічні риносинусити з назальними поліпами (CRSwNP) та CRSwNP і AERD (53 особи з CRSwNP та 21 – з CRSwNP і AERD). Були отримані такі дані: середній показник для вказаних груп становив 36,4 та 48,6 балів за шкалою SNOT-22 ($p=0,0005$). Дані показники наочно демонстрували, що синоназальні симптоми хворих на поліпозний риносинусит з аспіриновою тріадою збільшені на 25% і значно погіршують якість життя. Ці результати довели, що синоназальна симптоматика та якість життя значно гірша у хворих на CRSwNP з AERD ніж у хворих на CRSwNP.

Метаболізм арахідонової кислоти

Арахідонова кислота (АК) є поліненасиченою жирною кислотою, що утворюється в результаті гідролізу фосфоліпідів на внутрішній поверхні клітинної мембрани фосфоліпазою PLA2 [26]. АК регулює передачу сигналів фосфоліпази і протеїнкінази як вторинний месенджер і діє як ключовий запальний медіатор, будучи попередником ейкозаноїдів. Ейкозаноїди, які включають простагландини (PG), про-

стацикліни, тромбосани (TX) і лейкотрієни (LT), являють собою гормоноподібні сполуки, що передають сигнали через G-пов'язані рецептори і беруть участь у різних біологічних процесах, таких як запалення, агрегація тромбоцитів, і скорочення гладкої мускулатури [26]. Лейкотрієни синтезуються ліпооксигеназним (ЛОГ)-залежним шляхом, у той час як PG, простацикліни та TX утворюються циклооксигеназним (ЦОГ)-залежним шляхом (рис. 1).

АК також може метаболізуватися ферментом цитохромом P450, що призводить до утворення гідроксиейкозатетраєнових кислот (HETE) та епоксиейкозатрієнових кислот (ETT), важливих для біології серцево-судинної системи [26]. Метаболізм АК являє собою складний механізм, в результаті якого утворюються різні ліпідні медіатори, які можуть бути протизапальними або прозапальними, в залежності від рецепторів-мішеней.

Метаболізм арахідонової кислоти у пацієнтів з AERD

При AERD метаболізм АК постійно незбалансований, а ЦОГ- та ЛОГ-шляхи порушені. Спостерігається надвиробництво цистеїніллейкотрієнових рецепторів (CysLT), збільшення експресії рецепторів CysLT і ферменту LTC₄-синтази у слизовій оболонці дихальних шляхів, зниження рівней ліпоксину, простагландину PGE₂ та збільшення PGD₂ [14].

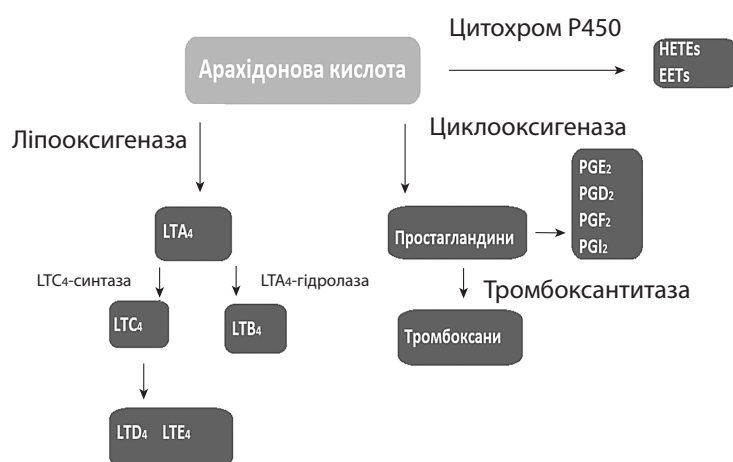


Рис. 1. Основні шляхи метаболізму арахідонової кислоти (ліпооксигеназний, циклооксигеназний, та завдяки цитохрому P450); ліпооксигеназним шляхом АК метаболізується до лейкотрієнів, циклооксигеназним – до простагландинів, завдяки цитохрому P450 – до гідроксиейкозатетраєнової кислоти)

5-ліпоксигеназа (5-LO) привернула велику увагу через дослідження, що тривало протягом 30 років [11]. Стало відомо, що пацієнти з AERD мають підвищені рівні кінцевого продукту CysLT – 5-LO, що відзначається високими рівнями стабільного кінцевого метаболіту LTE₄ у сечі та рідинах з порожнини носу. Інгібування ферменту ЦОГ-1 за допомогою нестероїдних протизапальних засобів ще більше підвищує рівні метаболітів. Антагоністи LT, такі як монтелукаст, пригнічують дію CysLT, блокуючи рецептори CysLT 1r, і, як було показано, покращують перебіг астми та риносинуситу у пацієнтів з AERD [22].

Значення 15-ліпоксигенази

Іншим ферментом, який метаболізує АК, є 15-ліпоксигеназа (15-LO), що кодується арахідонат-15-ліпоксигеназою (ALOX-15) та експресована в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, еозинофілах та опасистих клітинах. Вона перетворює АК на 15-НЕТЕ, ліпоксини та еоксини. 15-НЕТЕ може діяти як незалежний протизапальний медіатор, або може бути перетворена на ліпоксини за допомогою 5-LO або в 15-оксо-ейкозатетраєон (15-оксо-ЕТЕ) за допомогою гідроксипростагландиндегідрогенази (HPGD) [18]. Однак в епітеліальних клітинах відсутня HPGD, натомість фермент виявляється в опасистих клітинах в безпосередній близькості від епітеліальних клітин. Клітини працюють трансметаболічно, передаючи 15-НЕТЕ від епітеліальної клітини до опасистої клітини, яка, у свою чергу, виробляє 15-оксо-ЕТЕ [20]. Роль 15-оксо-ЕТЕ у прогресуванні AERD невідома, але цей метаболіт може сприяти порушенню регуляції метаболізму АК.

Підвищені рівні 15-НЕТЕ були пов'язані з легеневою еозинофілією у астматиків [7]. Еоксини є прозапальними метаболітами, здатними викликати затяжні напади астми та алергічні реакції. Вони продукуються еозинофілами та опасистими клітинами у тканині поліпів з порожнини носу. Було виявлено, що активність 15-LO підвищена в еозинофілах, виділених від астматиків з тяжким перебігом захворювання або з AERD, а рівні еоксинів були особливо підвищені у астматиків з AERD

[7]. ALOX-15 також активується в епітелії при інших запальних захворюваннях слизової оболонки, таких як еозинофільний езофагіт [17]. Експерименти з мікрочіпами в периферичних моноцитах людини показали, що експресія 15-LO сильно індукується інтерлейкінами (IL)-4 та IL-13, а полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі показала, що IL-4 індукує більш ніж 100-кратну активацію 15-LO.

Нещодавно повногеномне асоціативне дослідження (GWAS) пацієнтів з CRSwNP у кількох когортах виявило міссенс-мутацію ALOX-15, що викликає зміну кодону і призводить до зменшення ферментативної активності 15-LO, із зниженням ризику CRSwNP [10]. Це було перше, і, поки що єдине дослідження, яке виявило генетичний зв'язок ферментативної активності 15-LO з поліпами носа. Результати, отримані в експерименті на лабораторних мишах, підтверджують це відкриття, оскільки у піддослідних тварин з дефіцитом 15-LO було відмічено зменшення проявів запалення та відновлення дихальних шляхів [6].

Крім того, аналіз секвенування одноклітинної РНК тканини назального поліпа виявив порушення регуляції метаболізму арахідонової кислоти на шляху 15-LO у пацієнтів з AERD [21]. Тканину поліпу, виділену у пацієнтів з CRSwNP, порівнювали з поліпозно зміненою слизовою пацієнтів з AERD. Експресія ALOX-15 була значно підвищена у пацієнтів з AERD, особливо в апікальних епітеліальних клітинах. У пацієнтів з CRSwNP та астмою спостерігалось більш посиленна експресія ALOX-15 в тканинах, порівняно з пацієнтами з CRSwNP, які не страждають на астму. Дана кореляція не спостерігалася у пацієнтів із хронічним риносинуситом без поліпів. Пацієнти з вищим рівнем експресії ALOX-15 мали більш тяжку форму CRSwNP, це супроводжувалось великою кількістю операцій на придаткових пазухах носу та більш вираженою КТ-картиною придаткових пазух. Рівень експресії мРНК ALOX-15 був значно вищий в еозинофільних поліпах і дозволяв розрізняти еозинофільні та нееозинофільні назальні поліпи [6]. Експресія 15-LO спостерігалася як в епітеліальних клітинах, так

і в еозинофілах тканини назального поліпа, що виявлено за допомогою імуногістохімічного дослідження [6]. Дупілумаб, біологічний препарат для лікування астми, атопічного дерматиту та CRSwNP, пригнічує передачу сигналів IL-4 та IL-13, від яких залежить експресія ALOX-15. Було досліджено, що дупілумаб має значний терапевтичний ефективний у пацієнтів з AERD [12].

Роль IgG4 і IgE в патогенезі AERD

Активовані В-клітини та клітини, що секретиують антитіла, присутні у поліпах носа та локально продукують їх. Пацієнти з хронічним поліпозним риносинуситом мають підвищений рівень IgA, IgG та IgE у тканині поліпів носу [5]. Потенційні механізми, за допомогою яких місцеві імуноглобуліни слизової порожнини носу можуть сприяти тяжкості перебігу поліпозного риносинуситу, включають індукування IgE, ланцюгову активацію опасистих клітин поліпа, посилення дії IgA, та IgG-спрямовану локальну активацію комплементу [25]. IgE-антитіла до стафілококових ентеротоксинів та бактерій, що висіваються з порожнини носу, такі як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Haemophilus influenzae*, пов'язували з патогенезом хронічного поліпозного риносинуситу. Була запропонована роль аутоантитіл у патогенезі поліпів носа, але жоден антиген не був пов'язаний з рецидивуючим поліпозним риносинуситом, або з AERD риносинуситом [23].

Результати дослідження A. Szczeklik та M. Schmitz-Schumann показали, що пацієнти з AERD мають підвищений рівень IgG4 у сироватці крові та незначно знижений рівень IgG1 порівняно із контрольною групою, незалежно від впливу кортикостероїдів або рівнів IgE [2]. Нещодавно IgG4 був ідентифікований у тканині назального поліпа в пацієнтів з CRS та AERD, та корелював з поганим післяопераційним перебігом [9]. Це передбачає можливу роль IgG4 у хронічному перебігу синуситу за рахунок ще не ідентифікованих механізмів.

Тканина назального поліпа містить безліч цитокінів, які можуть стимулювати В-клітинну прозапальну реакцію. Цитокіни 2-го типу, включаючи IL-4, IL-5, IL-13, тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP) та IL-33, а також

IL-10, в великих кількостях присутні в еозинофільних поліпах носа [24]. У дослідженні запальних ендотипів при хронічному риносинуситі група з найвищими рівнями IL-5 також продемонструвала найвищу концентрацію IgE та поширеність астми, відбиваючи важкий ендотип CRSwNP [2]. Інші дослідження CRSwNP показали підвищений рівень розчинного IL-5 Ra у тканині назального поліпа [2].

Ordovas-Montanes J, та ін. використали масове паралельне секвенування одноклітинної РНК (scRNA-seq) та проточну цитометрію для ідентифікації популяції клітин, що експресують антитіла [13]. Для дослідження було використано поліпозно змінену слизову, яку отримано інтраопераційно від хворих на поліпозний риносинусит та AERD. Клітини, що експресують антитіла, експресують IL-5Ra і функціональну альфа-субодиницю рецептора IL-5 (IL-5 Ra), поряд з IGHG4 і IGHE, що кодують ланцюжки IgG4 та IgE відповідно. Концентрації як IgE, так і IgG4 вибірково підвищені в тканині поліпу у суб'єктів з AERD. Дослідники виявили, що підвищення рівню IgE пов'язане зі швидким рецидивом поліпів, а IgG4 пов'язані з персистенцією захворювання. Крім того, вони припускають, що в той час як IgE може бути патогенним і частково обумовлений впливом локального Т-клітинного IL-5 на клітини, що експресують антитіла в тканині назального поліпа, підвищення IgG4 може бути компенсаторним механізмом, що відображає хронічний вплив антигену і вплив IL-10 з мієлоїдних клітин [13].

Отримані дані свідчать про те, що на додаток до своєї встановленої ролі в контролі тканинної еозинофілії, IL-5 може також впливати на стан активації клітин, що експресують антитіла, на вироблення ними антитіл, і може піддаватися модифікації IL-5-нейтралізуючим біологічним препаратом, що може бути використано для терапії AERD.

Порушення регуляції ліпідів при AERD

Високий рівень виробництва ейкозаноїдів і клінічно доведена ефективність лейкотрієн-модифікуючої фармакотерапії для пацієнтів із загостренням AERD свідчить про те, що втручання, спрямовані на дисрегуляцію ара-

хідонової кислоти, також можуть покращити контроль захворювання [16]. Оскільки метаболізм жирних кислот при AERD порушений, було досліджено дієтичні модифікації, які могли б стабілізувати стан та зменшити респіраторні симптоми [16]. Споживання АК та її попередника, лінолевої кислоти з їжею корелює з кількістю АК у запальних клітинах, у той час як додавання жирних кислот, багатих на омега-3, знижує вироблення організмом запальних лейкотрієнів. Двотижнева дієта з високим вмістом омега-3 та низьким вмістом омега-6 жирних кислот значно знизил кінцеві метаболіти LTE4 та PGD2 у сечі, а також клінічні кінцеві точки контролю симптомів верхніх дихальних шляхів (оцінка SNOT-22) та контроль над астмою (оцінка ACQ) [16].

Дієта з низьким вмістом саліцилатів була оцінена в дослідженні за участю 30 пацієнтів, які показали переваги як для суб'єктивних, так і для об'єктивних клінічних кінцевих точок [19]. Однак вплив неацетилованих саліцилатів на кінцеві метаболіти AERD не досліджувався, і механізм, за допомогою якого дієтичні саліцилати можуть впливати на респіраторні симптоми, не є до кінця зрозумілим. Дослідження в цьому напрямку є важливим підґрунтям для значного покращення якості життя пацієнтів з непереносимістю аспірину не медикаментозним шляхом.

ВИСНОВКИ

Причина тяжкого поліпозу носа при AERD остаточно не визначена. Наразі невідомо, як на перебіг CRSwNP з AERD впливає супутня патологія та перенесений COVID-19. Невідомо, чи мають вплив на перебіг захворювання наявність шкідливих звичок, таких як паління та вживання алкоголю. На сьогодні відсутні вичерпні дослідження, що могли б повністю підтвердити чи спростувати вплив мікроорганізмів на перебіг та загострення хронічного поліпозного риносинуситу з непереносимістю НПЗП. Чим більше ми дізнаємося про патогенетичні механізми захворювання, тим більше ми можемо персоналізувати лікування. Синональна симптоматика та якість життя знач-

но гірша у хворих на CRSwNP з AERD, ніж у хворих на CRSwNP. У майбутньому методи системної біології можуть дати нам більше інформації про зміни на клітинному рівні при цьому захворюванні. Модифікація харчування та розробка нових препаратів моноклональних антитіл призводить до зменшення симптоматики AERD та покращення якості життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Авторі даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання досліджень та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, Lai J, Bhattacharyya N, Israel E, Boyce JA, Laidlaw TM. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1566-1576.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2015.10.020.
2. Buchheit KM, Dwyer DF, Ordoas-Montanes J, Katz HR, Lewis E, Vukovic M, Lai J, Bankova LG, Bhattacharyya N, Shalek AK, Barrett NA, Boyce JA, Laidlaw TM. IL-5Ra marks nasal polyp IgG4- and IgE-expressing cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:1574-1584. DOI:10.1016/j.jaci.2020.02.035.
3. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:245-252.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2014.07.031.
4. Cahill KN, Johns CB, Cui J, Wickner P, Bates DV, Laidlaw TM. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:819-825.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2016.07.035.
5. Hulse KE, Norton JE, Suh L, Zhong Q, Mahdavinia M, Simon P, Kern RC, Conley DB, Chandra RK, Tan BK, Peters AT, Grammer LC, Harris KE, Carter RG, Kato A, Schleimer RP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2013; 131:1075-1083.e8. DOI:10.1016/j.jaci.2013.01.043.
6. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Kato Y, Yoshida K, Kidoguchi M, Koyama K, Adachi N, Kimura Y, Ogi K, Ito Y, Kanno M, Okamoto M, Narita N, Fujieda S. Enhanced 15-Lipoxygenase 1 Production is Related to Periostin Expression and Eosinophil Recruitment in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Biomolecules*. 2020; 10:1568. DOI:10.3390/biom10111568.
7. James A, Daham K, Backman L, Brunnström A, Tingvall T, Kumlin M, Edenius C, Dahlén SE, Dahlén B, Claesson HE. The influence of aspirin on release of eoxin C4, leukotriene C4 and 15-HETE, in eosinophilic granulocytes isolated from patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162:135-142. DOI:10.1159/000351422.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004; 328:434. DOI:10.1136/bmj.328.7437.434.
9. Koyama T, Kariya S, Sato Y, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019; 68:216-224. DOI:10.1016/j.alit.2018.09.002.
10. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, Oddsson A, Tragante V, Sigurdsson JK, Stefansdottir L, Jonsson S, Jensson BO, Arthur JG, Arnadottir GA, Sulem G, Halldorsson BV, Gunnarsson B, Halldorsson GH, Stefansson OA, Oskarsson GR, Deaton AM, Olafsson I, Eyjolfsson GI, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nat Genet*. 2019; 51:267-276. DOI:10.1038/s41588-018-0314-6.
11. Laidlaw TM. Pathogenesis of NSAID-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 4:162-168. DOI:10.1016/j.wjorl.2018.08.001.
12. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, Chao J, Mannent LP. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:2462-2465.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.044.
13. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, Buchheit KM, Vukovic M, Deb C, Wadsworth MH 2nd, Hughes TK, Kazer SW, Yoshimoto E, Cahill KN, Bhattacharyya N, Katz HR, Berger B, Laidlaw TM, Boyce JA, Barrett NA, Shalek AK. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature*. 2018;560(7720):649-654. DOI:10.1038/s41586-018-0449-8.
14. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR Jr. Lipid Mediators in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36:749-763. DOI:10.1016/j.iac.2016.06.009.
15. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135:676-681.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2014.06.036.
16. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary fatty acid modification for the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease: a prospective pilot trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:825-831.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2017.10.011.
17. Sherrill JD, Kiran KC, Blanchard C, Stucke EM, Kemme KK, Collins MH, Abonia JP, Putnam PE, Mukkada VA, Kaul A, Kocoshis SA, Kushner JP, Plassard AJ, Karns RA, Dexheimer PJ, Aronow BJ, Rothenberg ME. Analysis and expansion of the eosinophilic esophagitis transcriptome by RNA sequencing. *Genes Immun*. 2014; 15:361-369. DOI:10.1038/gene.2014.27.
18. Singh NK, Rao GN. Emerging role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies. *Prog Lipid Res*. 2019; 73:28-45. DOI:10.1016/j.plipres.2018.11.001.
19. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, Monteiro E, Gupta MK, Au M, Nayan S. A novel treatment adjunct for aspirin-exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6:385-391. DOI:10.1002/alr.21678.
20. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CP E, Conley DB, Shintani-Smith S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147:600-612. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.031.
21. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CP E, Conley DB, Shintani-Smith S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-

- exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):600–612. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.031.
22. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:477-482. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62575-6.
 23. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, Katayama J, Maeda Y, Nakata M, Hamada S, Standley DM, Hayama M, Shikina T, Inohara H, Kikutani H. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:1163-1175.e15. DOI:10.1016/j.jaci.2018.07.006.
 24. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Zięber A, Holtappels G, De Ruyck N, Wang X, Van Drunen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1449-1456.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
 25. Van Roey GA, Vanison CC, Wu J, Huang JH, Suh L, Carter RG, Norton JE, Shintani-Smith S, Conley DB, Welch K, Peters AT, Grammer LC, Harris KE, Hulse KE, Kato A, Stevens WW, Kern RC, Schleimer RP, Tan BK. Classical complement pathway activation in the nasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:89-100.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2016.11.015.
 26. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, Hu J, Fleming I, Wang DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6:94. DOI:10.1038/s41392-020-00443-w.

Article history:**Received:** 15.05.2023**Revision requested:** 20.05.2023**Revision received:** 10.10.2023**Accepted:** 25.12.2023**Published:** 30.12.2023

RECENT ACHIEVEMENTS IN THE STUDY OF PATHOMECHANISMS OF RHYNOSINUSITIS ASSOCIATED WITH NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORS INTOLERANCE (literature review)

Zabolotna D.D., Moldovanov I.A.

Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, Kyiv, Ukraine

Background. The pathomechanism of rhinosinusitis associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is complex and still not fully understood. They are now known to be associated with genetic predisposition and environmental triggers that lead to dysregulation of fatty acid and lipid metabolism, cell transmetabolism, and chronic inflammation in the airways.

Aim: analysis of recent advances in the study of aspirin-associated respiratory disease (AERD), summarization of already known information about the pathomechanisms of the disease.

Materials and methods. The analysis of literary sources included publications in the international electronic scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science by keywords for the period 2013–2023. 46 sources were selected for analysis, of which 24 were used that met the search criteria.

Results. The results showed that researchers are actively studying the role of immunological factors, particularly IgG4 and IgE in the pathogenesis of the disease. IgG4 was detected in nasal polyp tissue and associated with poor postoperative outcome, which may indicate its important role in chronic sinusitis. In addition, cytokines such as thymic stromal lymphopoietin, IL-4, IL-10, IL-5, IL-13, and IL-33 have been detected in eosinophilic nasal polyps in patients with aspirin intolerance, suggesting their possible role in the development AERD.

Conclusion. The cause of severe nasal polyposis in AERD has not been definitively determined. Further research may lead to the development of more personalized treatments. Dietary modification and development of new monoclonal antibody drugs lead to reduction of AERD symptoms and improvement of patients' quality of life.

Key words: Aspirin triad, aspirin-exacerbated respiratory disease, polyposis rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, IgG4, IL-5.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.17>

УДК: 616.36-004.2+616-092/616-08

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ В МАТЕРІАЛАХ КОНГРЕСУ EASL – 2023

Пінський Л.Л. <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

PinskyLeonid@gmail.com

Актуальність. Значне зростання розповсюдженості цукрового діабету 2 типу призвело до збільшення частоти його печінкових проявів, зокрема до неалкогольної жирової хвороби печінки. Ускладненням цього захворювання є малосимптомне прогресування фіброзу, розвиток **цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми**.

Ціль. Проаналізувати результати досліджень щодо неалкогольної жирової хвороби печінки, які були розглянуті на Конгресі Європейської асоціації досліджень печінки (EASL – 2023).

Матеріали і методи. Аналіз сучасних даних, які викладені в матеріалах Конгресу Європейської асоціації досліджень печінки (EASL – 2023), щодо розповсюдженості, патогенезу та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Висновок. Неалкогольна жирова хвороба печінки та новий термін – метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) є печінковими проявами цукрового діабету 2 типу, розповсюдженість якого стрімко збільшується із зростанням кількості випадків неконтрольованої гіперглікемії. Новий термін МАСГ, який приходить замість НАЖХП, підкреслює, що головним етіопатогенетичним фактором розвитку цієї патології печінки є саме цукровий діабет 2 типу. Прогресування фіброзу печінки та розвиток гепатоцелюлярної карциноми при МАСГ може бути обумовлений не тільки високим рівнем глікованого гемоглобіну, а множинними коморбідними факторами, зокрема, аутоімунним гепатитом, алкогольним ураженням печінки, гемохроматозом, тощо.

Ключові слова: метаболічно-асоційований стеатогепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз, гепатит.

Актуальність. Суттєве зростання кількості випадків цукрового діабету 2 типу призвело до значної розповсюдженості його печінкового прояву – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). При аналізі 3175 статей, 43 відповідних досліджень за участю 24419 осіб була встановлена сукупна поширеність НАЖХП в загальній популяції до 47% (довірчий інтервал (ДІ) 34–60%). У людей з діабетом цей показник має місце більш ніж у 66% пацієнтів (ДІ 55–77%) [1].

Розповсюдженість НАЖХП та її ускладнень. Порівнюючи частоту НАЖХП у хворих із різними типами цукрового діабету (ЦД) ста-

ло відомо, що у пацієнтів на ЦД 2 типу (ЦД2) МАСГ виявляється частіше, ніж при ЦД 1 типу. Встановлено, що основними факторами, що впливають на фіброз печінки при ЦД2, є збільшений індекс маси тіла (ІМТ), співвідношення кола талії та стегон, вік, тривалість та ускладнення ЦД. Мікросудинні та макросудинні ускладнення ЦД достовірно частіше зустрічаються у хворих на ЦД із наявністю НАЖХП [2].

Аналізуючи загальну смертність, в тому числі при наявності преддіабету, серед 11 231 дорослого населення стандартизована за віком смертність була вищою при НАЖХП, ніж за

відсутності цієї патології (32,7% проти 28,7%, $p < 0,001$). Серед пацієнтів з НАЖХП найвищою стандартизованою за віком смертністю був ЦД2 (43,9%), потім преддіабет (34,9%), а наявність ЦД2 або переддіабету збільшує поширеність та несприятливі наслідки у пацієнтів з НАЖХП [3].

Значущість цієї патології для системи охорони здоров'я обумовлені малосимптомним прогресуванням ураження печінки до виражених стадій фіброзу та цирозу. При дослідженні 341 305 пацієнтів із зареєстрованим діагнозом НАЖХП 88% мали високий рівень стеатозу, а 32% мали проміжний або високий ризик фіброзу. Серед пацієнтів без зареєстрованого діагнозу НАЖХП відповідні частки становили 44% для високого стеатозу та 31% для проміжного або високого ризику прогресуючого фіброзу [4].

У багатофакторному – аналізі пацієнти з кластеру інсулінорезистентного діабету та пацієнти з надмірним споживанням алкоголю на початковому рівні мали найвищий ризик подій, пов'язаних з печінкою. Кластер інсулінорезистентного діабету, надмірне вживання алкоголю та артеріальна гіпертензія були незалежно пов'язані з клінічно значущим фіброзом. Пацієнти, віднесені до груп з тяжкою та легкою інсулінорезистентністю, мали відповідно у 3 та 2 рази більший ризик розвитку значного фіброзу порівняно з групою з дефіцитом інсуліну [5].

Було встановлено, що рівень глікованого гемоглобіну є незалежним фактором неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на ЦД 2 типу. Авторами дослідження були проаналізовані результати гістології печінки 2177 пацієнтів з ЦД2, рівень HbA1c у сироватці крові. Було встановлено, що суррогат глікемічного контролю (HbA1c) є незалежним фактором ризику НАСГ та групи ризику у пацієнтів з діабетом. У групі хворих після проведеної біопсії печінки було встановлено, що HbA1c був незалежним предиктором балонування гепатоцитів, незалежно від інших гістологічних особливостей [6].

На сьогоднішній день, незважаючи на зростаючий тягар НАЖХП, існує недостатнє ро-

зуміння серйозності проблеми у лікарів різних спеціальностей. Так, був проведений аналіз серед 818 лікарів з 14 країн світу (гепатологів = 264, гастроентерологів = 297, ендокринологів = 69 та терапевтів = 188), які взяли участь в опитуванні. Після аналізу електронних анкет було встановлено, що найкращу поінформованість щодо проблеми НАЖХП мають лише гепатологи та гастроентерологи [7].

Збільшується поінформованість пацієнтів щодо НАСГ. Загальнонаціональне репрезентативне дослідження про обізнаність населення про НАЖХП продемонструвало, що більше половини респондентів (60,2%) чули про НАЖХП через засоби масової інформації (телебачення, газети та радіо), і лише 24,8% людей чули про НАЖХП від медичного персоналу. Усього 42,9% респондентів визнали, що за НАЖХП можуть розвиватися цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Лише 25,7% респондентів визнали, що стенокардія, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт пов'язані з НАЖХП. Загалом 27,2% відповіли, що ніколи не чули про термінологію НАЖХП. Лише 40,2% з діагнозом НАЖХП звернулися до клініки для подальшого обстеження та лікування НАЖХП [8].

Аналізуючи поступові зміни в тканині печінки від початку інсулінорезистентності, яка супроводжується стеатозом гепатоцитів, подальшим прогресуванням до стеатогепатиту із лімфомоноцитарною інфільтрацією печінкових часточок, включенням механізмів фіброгенезу має місце кореляція між індексом Adipo-IR та стадіями фіброзу печінки. НАСГ з важким фіброзом (F2-F4) мав набагато більш високу Adipo-IR ($18,7 \pm 4,1$ ммоль/л*ммоль/л) в порівнянні з НАСГ F0-1 ($12,2 \pm 0,7$ ммоль/л; $p < 0,001$). При НАСГ з важким фіброзом (F2-F4) асоціація з Adipo-IR мала відношення шансів (ВШ) = 3,3 ($p = 0,003$) з поправкою на вік та ІМТ [9].

Встановлено, що гіперінсулінемія на фоні інсулінорезистентності – це рання індукуюча ознака для прогресування стеатозу і розвитку балонної дистрофії гепатоцитів. Було обстежено 119 пацієнтів з гістологічним діагнозом НАЖХП (середній вік 43 роки) при відсутно-

сті ЦД2. Після багатопараметричного регресійного аналізу ІМТ був значимо пов'язаний з вираженим фіброзом $F \geq 2$ (ВІШ = 1,1, 95% СІ = 1,0–1,2, $p = 0,024$), тоді як індекс НОМА-ІР корелював з високим рівнем С-пептиду (ВІШ = 18,9, 95% СІ = 1,6–217,7, $p = 0,018$) [10].

Значущим в патогенезі трансформації неалкогольного стеатозу до стеатогепатиту є підвищення рівня ІЛ-17А та ІЛ-22 в зразках тканини печінки (F0-F1, F2), а також їх значною кореляцією із вираженістю фіброзу. Проникаючі в тканину печінки CD3 + CD4 + лімфоцити і клітини МАІТ були основним джерелом ІЛ-17А і ІЛ-22 серед лімфоїдних клітин. З іншого боку, збільшення концентрації сироваткового TGF-бета є значущою ознакою індукції фіброгенезу при НАСГ [11].

В останні роки за допомогою нових методів послідовного мультиплексного імуофарбування було встановлено, що при НАСГ кількість CD8 + лімфоцитів збільшується в 4,5 рази ($p < 0,05$) і в 6,2 разів – CD4 + Т – клітин ($p < 0,01$). Значущим фактором руйнування гепатоцитів є зростання кількості регуляторних Т-клітин FoxP3+, кількість яких в 5,9 рази вище при стадії F4, ніж при початкових стадіях фіброзу (0,13% [-0,004-0,26 ДІ] проти 0,02% [0,01–0,06 ДІ] F0 / F1). У компоненті вродженого імунітету кількість макрофагів CD163+ були в 9 разів вище при вираженому фіброзі, ніж при стадіях F0 / F1 ($p < 0,05$) [12].

В 2023 році при порівнянні паренхіматозних, асоційованих зі стеатогепатитом (SH-) макрофагів з портальними (PT-) макрофагами та клітинами Купфера з паренхіми без стеатозу було виявлено 352 та 218 диференційно експресованих генів відповідно. Це дослідження виявило субпопуляцію макрофагів, асоційованих зі стеатогепатитом, у пацієнтів з НАСГ із групи ризику, з унікальними характеристиками порівняно з портальними макрофагами та клітинами Купфера з нестеатозної паренхіми печінки, наголошуючи на гетерогенності цих різних груп макрофагів [13].

При оцінці впливу НАЖХП на серцево-судинні захворювання (ССЗ) у пацієнтів на ЦД2 за середній період спостереження 6 років (діапазон 0-46) у 1041 (11,5%) хворих з НАЖХП

і у 3 807 (4,2%) контрольних пацієнтів розвинулися ССЗ ($p < 0,01$). Пацієнти з НАЖХП мали більш високий ризик для всіх випадків ССЗ (аHR = 2,9; 95% СІ = 2,6–3,1), в першу чергу для нефатальних ССЗ (аHR = 3,6; 95% СІ = 3, 3–4,0), але також і для ССЗ з летальним результатом (аHR = 1,3; 95% СІ = 1,1–1,5). У пацієнтів з НАЖХП з цирозом був вищий ризик ССЗ (аHR = 1,6, 95% ДІ = 1,1–2,3). У чоловіків середня тривалість життя була на 3,2 року, а у жінок – на 2,1 року менше, ніж у контрольній групі, коли був поставлений діагноз в середньому віці (40–60 років) [14].

Аналізуючи вплив НАЖХП на прогресування діабетичної нефропатії у великій когорті з 820 пацієнтів з ЦД2 та вираженому фіброзі печінки було встановлено, що нефропатія була єдиним ускладненням діабету, пов'язаним із розвиненим фіброзом [15].

При тривалому малосимптомному перебізі НАСГ виражений фіброз супроводжується зменшенням стеатозу печінки до <5%. Порівняно з групою з більш високим вмістом жиру, у групи з нижчим вмістом жиру в печінці були нижчі показники аланінамінотрансферази, альбуміну, кількості тромбоцитів та подовжений протромбіновий час. У багатофакторному аналізі нижчий вміст жиру в печінці у пацієнтів із значним фіброзом було пов'язано [OR = 74,6 (95% ДІ: 7,2–768,4, $p = 0,0003$)] з декомпенсацією та високою смертністю [16].

Щороку крім збільшення кількості випадків НАЖХП зростає розповсюдженість аутоімунного гепатиту (АІГ). В проведеному дослідженні пацієнти, які мали встановлений діагноз АІГ під час біопсії печінки, далі спостерігалися в середньому протягом 4 років (від 6 місяців до 8 років). Жодних відмінностей у режимах підтримуючої терапії не спостерігалось серед пацієнтів зі стеатозом або без нього при біопсії: глюкокортикоїди – 55%, азатіоприн – 74% та мікофенолат – 38%. Збільшення ІМТ після початку терапії частіше відбувалося у тих, хто продовжував приймати глюкокортикоїди порівняно зі схемами без ГКС (67% проти 17%, $p = 0,03$). Серед пацієнтів з новим діагнозом АІГ, у яких був стеатоз при вихідній біопсії ($n = 11$), збільшення ІМТ на терапії відбулося у

більшості пацієнтів, які отримували схеми на основі глюкокортикоїдів, і у жодного пацієнта, який отримував схеми без ГКС (80,0 % проти 0%, $p = 0,02$). Тому препаратами вибору при лікуванні сполучного перебігу АІГ та НАЖХП рекомендується не глюкокортикостероїди, які можуть спровокувати прогресування гіперглікемії [17].

Аналізуючи вплив метаболічно-асоційованої хвороби печінки (МАЖХП) на прогноз перебігу АІГ, було встановлено що ця комбінація захворювань супроводжується вираженим фіброзом печінки. Проаналізовано 131 біоптат у хворих з АІГ на наявність стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу з його стадуванням, 76% жінок, середній вік 56 (15–83) років. Стеатоз був у 27%, стеатогепатит у 14% і виражений фіброз ($>F3$) у 60%. Наявність стеатозу та стеатогепатиту були факторами ризику прогресуючого фіброзу (ЗШ 2,97, ДІ 95% 1,22–7,21, $p = 0,016$). Стеатоз і стеатогепатит частіше зустрічалися у пацієнтів з ожирінням ($p < 0,0003$ та $< 0,019$). Смертність була вищою у пацієнтів зі стеатозом (47% проти 14%, $p = 0,011$). Усі пацієнти зі АІГ та стеатогепатитом мали виражений фіброз печінки ($>F3$) [18].

Аналізуючи імуноморфологію печінки при АІГ, сполученому із НАЖХП, було встановлено значно вищий відсоток Т-клітин та В-клітин та значно нижчий відсоток Treg та CD4 + PD1 + Т-клітин порівняно з контрольною групою. Пацієнти з НАСГ та АІГ, показали значно більш високий відсоток тільки Th17 і значно нижчий відсоток NK-клітин, CD4 + і CD8 + PD1 + Т-клітин порівняно з іншими пацієнтами з НАЖХП. Багатофакторний аналіз цих співвідношень лімфоцитів та клінічних факторів, пов'язаних з АІГ, показав, що тільки CD8 + PD1 + Т-клітини були корисні як предиктор АІГ-перекриття НАСГ. Ці дані дозволяють припустити, що саме CD8 + PD1 + Т-клітини можуть бути кандидатом на біомаркер АІГ, поєднаним з НАСГ [19].

Значущим у прогресуванні фіброзу печінки є синдром перевантаження залізом (СПЗ). Про проспективному дослідженні 312 пацієнтів з підвищеним рівнем феритину (феритин >200 пг/л у жінок та >300 пг/л у чоловіків) 55,6%

мали метаболічний синдром. Встановлено, що генотип H63D / H63D і алель H63D були асоційовані у пацієнтів з гемохроматозом та розвитком метаболічного синдрому [20].

СПЗ визначається гістологічно високим вмістом заліза в тканині печінки, яке провокує розвиток інсулінорезистентності. Поширеність СПЗ становить майже 20% у пацієнтів із підтвердженою біопсією НАЖХП. Феритин >1000 мкг/л ([ВШ] 7,60, 95% [ДІ] 1,26–45,86, $p = 0,027$) та насичення трансферину як безперервні змінні (ВШ 1,06, 95% ДІ 1,01–1,11, $p = 0,017$) були незалежними предикторами гістологічного перевантаження залізом у багатофакторному логістичному регресійному аналізі [21].

Крім прогресування фіброзу, небезпечним ускладненням НАСГ є гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Стандартизована за віком захворюваність на ГЦК збільшилася з 1990–94 до 2010–14 рр. з 11,6 до 12,8 на 100 000 у чоловіків і від 1,8 до 3,3 на 100 000 у жінок. Доля НАСГ-ГЦК значно збільшилася у обох статей, але у жінок від 0% в 1990–94 роках до 30% в 2010–2014 роках [22].

Небезпечною є клінічна ситуація, коли хворий після успішної віруселімінації HCV припиняє моніторинг стану печінки, і в ряді клінічних випадків прогресуючий ЦД2 провокує зростання стадій фіброзу, вже як ускладнення НАСГ. У той час як противірусні препарати прямої дії (ПППД) можуть вилікувати хронічну інфекцію, яка викликана вірусом гепатиту С (ВГС), майже у всіх пацієнтів, деякі хворі залишаються схильними до ризику захворювання печінки, незважаючи на лікування від ВГС. Наявність підвищеного рівня ГГТ після успішної віруселімінації є найкращим предиктором зниження загальної виживаності хворих, розвитку декомпенсації печінки та ГЦК [23].

Важливим є лабораторний моніторинг за допомогою альфа-фетопротейну щодо прогнозування появи ГЦК у хворих на ХГС. До проведеного дослідження було включено 870 пацієнтів з успішною віруселімінацією HCV, середній вік 65 років (міжквартильний інтервал 55–73 роки, 58% чоловіків), 92% пацієнтів із класом А за Чайлд-П'ю. За індексом Юдена значення АФП вище 8 нг/мл, виявлене у будь-

який час, визначало найбільший точний поріг для прогнозування ГЦК, що відповідало 59,6% чутливості та 96,5% специфічності. Специфічність 99% була досягнута при значенні АФП >21 нг/мл, що відповідає чутливості 23,9% [24].

Небезпечним щодо прогресування фіброзу є сполучний перебіг алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки. При аналізі ризику розвитку цирозу протягом 5 років датськими вченими було встановлено, що у пацієнтів із стеатогепатитом (ВШ 16%; 95% ДІ 7,8–26,8%), ризик вище в 2,3 рази, ніж при наявності тільки алкогольного стеатозу (ВШ 6,9%; 95% ДІ 3,4–12,2%). Це несподівано висока швидкість прогресування до цирозу печінки вказує на необхідність скасування прийому алкоголю і адекватної фармакотерапії особливо в ранніх стадіях сполучного алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту. При порівнянні груп пацієнтів з щотижневим і щомісячним прийомом алкоголю коефіцієнт небезпеки розвитку цирозу склав 3,45 і 2,26, а при наявності коморбідного метаболічного синдрому – до 4,29 [25].

Крім того, вживання алкоголю суттєво збільшує ризик ГЦК при НАЖХП. Загалом 39798 пацієнтів з вперше діагностованою ГЦК спостерігалися протягом 8,3 років у середньому за період спостереження. Споживання алкоголю від легкого до помірного підвищувало ризик ГЦК при всіх глікемічних станах (нормоглікемія: ВШ 1,06; 95% ДІ, 1,02–1,10; переддіабет: ВШ, 1,14; 95% ДІ, 1,09–1,20 і діабет.: ВШ, 1,23; 95% ДІ, 1,17–1,29). Зловживання алкоголем також підвищувало ризик розвитку ГЦК при всіх глікемічних станах (нормоглікемія: ВШ 1,39; 95% ДІ 1,32–1,44; предіабет: ВШ 1,60; 95% ДІ 1,51–1,71 та діабет: ВШ 1,51–1,71). Підвищений ризик при помірному або тяжкому споживанні алкоголю був найвищим у групі діабету, за якою слідували предіабет та нормоглікемія ($P < 0,001$) [26].

Особливе місце зайняла так звана «пісна» НАЖХП, яка може мати місце у худих. Серед 220-пацієнтів з НАЖХП без ожиріння у 62 (28,1%) було виявлено фіброз печінки (F1, 20,5%; F2, 4,1%; F3, 2,5%) та велике коло талії, артеріальну гіпертензію та діабет, порівняно з

пацієнтами без фіброзу. Логістичний регресійний аналіз показав, що чоловіча стать (ВШ = 2,328), діабет (ВШ = 3,928) та рівень АСТ (ВШ = 1,051) були значною мірою пов'язані з фіброзом. У пацієнтів з НАЖХП без ожиріння та діабетом була висока поширеність фіброзу печінки (52,5% проти 28,4%). Високий індекс FIB-4 (>1,30) спостерігався у багатьох пацієнтів з НАЖХП з ожирінням та фіброзом (F1, 26,2%; S2, 16,7%; S3, 55,6%; $P = 0,002$), але у пацієнтів із НАЖХП без ожиріння (F1, 33,3 %; F2 22,2%; F3 28,6%; $P = 0,267$). НАЖХП була у 29,1% пацієнтів без ожиріння, а фіброз був у 28,1% пацієнтів з НАЖХП без ожиріння. НАЖХП без ожиріння була значною мірою пов'язана з метаболічними порушеннями [27].

Найважливішими факторами прогресування фіброзу при «пісній» НАЖХП є вісцеральне ожиріння, діабет та гіпертонія. Значний фіброз був пов'язаний з метаболічними факторами в багатопараметричному аналізі: вісцеральне ожиріння (ВШ 2,12 при 95% ДІ: 1,45–3,09, $p < 0,001$), цукровий діабет (ВШ 3,19 при 95% ДІ: 2,17–4,68), $p < 0,001$) і гіпертензія (ЗШ 2,91 при 95% ДІ: 2,01–4,22). 40% худорлявих дорослих американців мають НАЖХП на підставі оцінки VCTE. Вік > 40 років, чоловік, ІМТ 25–29,9, HbA1C та рівні тригліцеридів були предикторами НАЖХП серед худорлявих дорослих у США [28].

В дослідженні [29] був встановлений зв'язок між розвитком НАЖХП і субклінічним атеросклерозом. Була виміряна швидкість пульсової хвилі (baPWV) і максимальна товщина інтима-медіа (max-ІМТ) як показників субклінічного артеріосклерозу у 153 пацієнтів з НАЖХП із підтвердженою біопсією. Значимими факторами НАСГ в прогресуванні артеріосклерозу були: baPWV (похилий вік, гіпертензія, виражений фіброз печінки) і max-ІМТ (похилий вік, чоловіча стать і ЦД2).

Дисліпідемія, включаючи холестерин ліпопротеїнів низької щільності, може спричинити резистентність печінки до інсуліну, що сприяє виникненню НАЖХП. Протягом середнього 7,8-річного періоду накопичення подій було зібрано 666 (30,2%) випадків НАЖХП. Захворюваність за 2 роки НАЖХП коливалася від

5,03 до 11,14. Криві Каплана-Мейера показали значно вищий кумулятивний рівень захворюваності НАЖХП у зростаючій групі, ніж у стабільній групі (логарифмічний ранговий критерій $p < 0,001$). Тенденція до збільшення холестерину, відмінного від ЛПВЩ, була позитивно пов'язана з виникненням НАЖХП [30].

В роботі [31] була проведена оцінка параметра контрольованого згасання (CAP) під час транзйентної еластографії з контрольованою вібрацією (VTCE), яка дозволяє неінвазивно оцінити вміст жиру в печінці та наявність жирової хвороби печінки (FLD). Були досліджені 1230 послідовних донорів крові із ознаками метаболічної дисфункції (надмірна вага/ожиріння, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ/високий рівень тригліцеридів), які пройшли кардіометаболічну оцінку. Тяжкість інсулінорезистентності та абдомінальне ожиріння були основними незалежними детермінантами у осіб з метаболічною дисфункцією, які можуть покращити стратифікацію ризику на ранній стадії розвитку.

Нещодавно EASL та AGA запропонували два алгоритми скринінгу пацієнтів з ризиком розвитку НАЖХП та вираженого фіброзу для ухвалення рішення про необхідність направлення до гепатолога. 1572 амбулаторні пацієнти з ЦД2 були систематично обстежені на наявність НАЖХП (стеатоз та/або підвищений рівень АЛТ) і пройшли вимірювання FIB-4 та жорсткості печінки (LSM) за допомогою віброконтрольованої перехідної еластографії (VCTE). Згідно з алгоритмом EASL, пацієнти з FIB-4 $> 1,3$ повинні пройти VCTE, а пацієнти з LSM > 8 кПа мають бути спрямовані до гепатолога. Згідно з алгоритмом AGA, пацієнти з FIB-4 $> 2,67$ або FIB-4 від 1,3 до 2,67 і LSM > 8 кПа повинні бути спрямовані до гепатолога. Було встановлено, що алгоритми EASL і AGA працюють однаково, що дозволяє виявити від 12 до 15% хворих на ЦД2 проміжно-високого ризику, яких необхідно направити до гепатолога. Ці цифри вищі, ніж у загальній популяції, що підкреслює нагальну необхідність скринінгу цих пацієнтів [32].

Для проведення у хворих на ЦД2 діагностики НАЖХП доцільно призначення комбінації

FIB4 (низький рівень $< 1,30$, проміжний 1,30-2,67, високий $> 2,67$) і транзйентної еластографії з контрольованою вібрацією (VCTE [кПа]: низький рівень $< 7,9$, середній 7,9-9,6, високий $> 9,6$). Загалом у 90,7% ($n = 39$) пацієнтів, спрямованих на дослідження, було клінічно діагновано прогресуюче ($n = 24$) або виражене ($n = 15$) ураження печінки. 75% випадків без ідентифікованого або легкого захворювання печінки при обстеженні були спрямовані через високий FIB4 у поєднанні з низьким VCTE. Найбільш частим діагнозом, пов'язаним із печінкою, була НАЖХП у 60,5% ($n = 26$) випадків [33].

При використанні нижнього граничного значення 1,45, показник FIB-4 $< 1,45$ має негативну прогностичну цінність 90% для прогресуючого фіброзу (оцінка фіброзу за Ісхак 4-6, яка включає раннє перехід фіброзу до цирозу). Навпаки, FIB-4 $> 3,25$ матиме 97% специфічність і позитивну прогностичну цінність 65% для прогресуючого фіброзу. У когорті пацієнтів, у яких ця формула була вперше перевірена, принаймні 70% пацієнтів мають значення $< 1,45$ або $> 3,25$. Автори стверджують, що ці люди потенційно могли б уникнути біопсії печінки із загальною точністю 86% [34].

Включення автоматичного розрахунку FIB-4 створило простий для діабетологів шлях клінічної допомоги, що дозволяє швидко виявляти пацієнтів з вираженим фіброзом відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації та сприяти їхньому ранньому напрямку до фахівців для подальшого лікування. Пацієнтів з високим індексом FIB-4 $> 1,3$ та < 65 років або $> 2,0$ і > 65 років вважали прогресуючим фіброзом і направляли до клініки гепатології. Пацієнти з індексом FIB-4 $< 1,3$ та < 65 років або < 2 і < 65 років продовжуватимуть спостерігатися у свого діабетолога та повторно розраховувати FIB-4 через 3-5 років [35].

При аналізі амбулаторних візитів 69225 пацієнтів з ЦД2 типу в 36 університетських лікарнях Великого Парижа було встановлено, що FIB-4 передбачає ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із ЦД2. Ці дані підтверджують доцільність його використання як міру перевірки стану печінки у цій групі пацієнтів [36].

80% пацієнтів із FIB4 «високого ризику»

померли протягом 10 років, а 55% пацієнтів із «невизначеним ризиком» померли протягом 20 років. Навпаки, більшість (93%) осіб із «низьким ризиком» були ще живі в строк до 35 років спостереження. Поточні рекомендації EASL та AASLD припускають, що тих, хто потрапляє до категорії «низького ризику» (FIB-4 <1,30), можна лікувати в умовах первинної медико-санітарної допомоги з рекомендацією повторювати ці тести кожні 2 роки. Отримані результати вказують на те, що у пацієнтів до 50 років з FIB-4 низького ризику навряд чи будуть важкі клінічні результати, пов'язані з печінкою, протягом тривалого періоду спостереження [37].

Вимірювання жорсткості печінки за допомогою транзитornoї еластографії (ТЕ) є найбільш широко використовуваним та перевіреним неінвазивним методом оцінки фіброзу печінки при НАЖХП. Однак наявність ожиріння може вплинути на результат ТЕ. У дослідження було включено 1124 пацієнти з НАЖХП, виражений фіброз (F3-F4) мав місце у 32,8% пацієнтів. У пацієнтів з НАЖХП ожиріння може призвести до переоцінки значення ТЕ та зниження його точності для виявлення вираженого фіброзу [38].

Крім стандартизованих та валідізованих методів оцінки вираженості фіброзу печінки були проведені порівняльні дослідження нового методу LiverPRO у 6032 учасників дослідження. LiverPRO це діагностична модель прогнозування фіброзу печінки, яка розроблена для первинної медико-санітарної допомоги на основі рутинних зразків крові. Аналіз включає витрати, пов'язані з діагностикою, на LiverPRO (21 євро за тест), FIB-4 (7 євро за тест), ELF (67 євро за тест) та FibroScan (253 євро за тест), спрямовані на виявлення значного фіброзу (> F2), визначається як TE>8 кПа. Цей аналіз показує, що використання LiverPRO з наступним FibroScan має найнижчу вартість порівняно з іншими шляхами, включаючи FIB-4 та ELF. У той же час, LiverPRO з наступним FibroScan правильно класифікує 93% пацієнтів зі значним фіброзом. Це помітне збільшення порівняно з шляхами, що використовують FIB-4 та ELF, як початкові тести [39].

Вважаючи на те, що при НАЖХП симптоми жовтяниці з'являються тільки на стадії виражених стадій фіброзу або цирозу печінки, важливою є верифікація ранніх скринінгових симптомів, при наявності яких, пацієнт буде потребувати ретельного клініко-лабораторного обстеження. Одним з таких ранніх симптомів є патологічна втома. В дослідженні було обстежено 92 пацієнти з МАЖХП, у тому числі 44 чоловіки (47,8 %) та 44 пацієнти з ЦД 2 типу (47,8 %). У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу ($p = 0,03$) та з високою еластичністю печінки, сумісною зі стадією F4, спостерігається значне збільшення рівня патологічної слабкості ($p = 0,0078$), незалежно від віку. Слабкість також значно була вищою відповідно до індексу FIB-4 ($p = 0,042$) [40].

Проблема лікування МАЖХП зберігає свою актуальність. Відбуваються клінічні фармакологічні дослідження, щодо ефективності лікарських засобів: етілайкозапентату, обетихолевої кислоти, симтузумабу, лираглутиду, лозартану, сенікрівіроку, арамхолу, тощо [41]. Як етіологічні засоби компенсації ЦД2 та припинення прогресування фіброзу печінки при НАСГ перспективними є гліфлозини (зворотні інгібітори натрій залежного котранспортеру глюкози 2 типу). Порівняно з препаратами сульфонілсечовини гліфлозини (скориговане відношення ризиків підрозподілу [aSHR] 2,15, 1,88–2,47), тіазолідиндіони (aSHR 1,74, 1,47–2,06) та інгібітори ДПП-4 (aSHR 1,58, 1,45–1,72) були пов'язані з вищою регресією НАЖХП. Гліфлозини були значною мірою пов'язані з більш високою регресією НАЖХП, ніж тіазолідиндіони (aSHR 1,38, 1,12–1,71) або інгібітори ДПП-4 (aSHR 1,38, 1,24–1,54), тоді як тіазолідиндіони не показали значних відмінностей від інгібіторів ДПП-4 (aSHR 1,11, 0,95–1,29). Пацієнтам з НАЖХП з ЦД2 може бути віддано перевагу гліфлозинам як пероральним гіпоглікемічним засобам з точки зору регресії НАЖХП [42].

Проведені дослідження були спрямовані на з'ясування ефективності та безпеки перорального прийому семаглутиду у пацієнтів з НАЖХП, ускладненою ЦД2. У аналіз було включено 87 пацієнтів з НАЖХП, які отри-

мували семаглутид перорально для лікування ЦД2. Пероральний семаглутид був розпочатий у дозі 3 мг один раз на день, і доза була поступово збільшена до 7 мг через 4 тижні та 14 мг через 8 тижнів, при цьому постійно контролюючи будь-які небажані явища. У пацієнтів з НАЖХП, ускладненою ЦД2, пероральний семаглутид може покращувати стеатоз/запалення печінки та метаболізм ліпідів у сироватці крові, а також покращувати метаболізм глюкози та знижувати масу тіла [43].

Ланіфібранор також продемонстрував ефективність щодо «гістологічного покращання НАСГ та зменшення фіброзу» та щодо маркерів кардіометаболічного здоров'я (КМЗ) у дослідженні NATIVE фази 2b. NATIVE оцінював ланіфібранор у дозах 800 та 1200 мг/добу у порівнянні з плацебо у 247 пацієнтів з нециротичним НАСГ при тривалості лікування 24 тижні. Маркери КМЗ [адипонектин, резистентність до інсуліну (індекс HOMA-IR), HbA1c, тригліцериди натще, аполіпопротеїни, артеріальний тиск], тести печінки та стеатоз з гістологічної класифікації NASH-CRN/SAF Parameter™ (CAP™ на Fibroscan®) пов'язані з тяжкістю печінкового стеатозу у пацієнтів з НАСГ. Зменшення стеатозу при терапії ланіфібранором значною мірою корелює зі покращенням ліпідного та глікемічного профілів, що підтверджує концепцію про те, що зменшення стеатозу при терапії ланіфібранором може призвести до покращення довгострокових серцево-судинних наслідків [44].

Інгібітор синтази жирних кислот деніфанстат призначений протягом 12 тижнів, індукуює значне зниження вмісту жиру в печінці, активність АЛТ, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і N-кінцевого пропептиду колагену III типу (PRO-C3), поліпшують основні неінвазивні тести печінки у пацієнтів з НАСГ і через 26 тижнів лікування [45].

Перспективним зберігається призначення в якості замісної терапії адеметіоніну. Фермент метіонін-аденозилтрансфераза 1a (MAT1A), який відповідає за біосинтез S-аденозил-L-метіоніна (SAdMe) у печінці, суттєво знижує свою активність при хронічній патології печінки, зокрема при НАЖХП. В експериментальних

дослідженнях у мишей при виключенні активності цього фермента та відсутності адеметіоніну в печінці розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який компенсується замісним введенням SAdMe [46]. Крім того, було доведено, що тривалий дефіцит цієї амінокислоти збільшує ймовірність розвитку метаплазії гепатоцитів із розвитком ГЦК [47].

ВИСНОВОК

Неалкогольна жирова хвороба печінки та новий термін – метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) є печінковими проявами цукрового діабету 2 типу, розповсюдженість якого стрімко збільшується із зростанням кількості випадків неконтрольованої гіперглікемії. Новий термін МАСГ, який приходить замість НАЖХП, підкреслює, що головним етіопатогенетичним фактором розвитку цієї патології печінки є саме цукровий діабет 2 типу. Прогресування фіброзу печінки та розвиток гепатоцелюлярної карциноми при МАСГ може бути обумовлений не тільки високим рівнем глікованого гемоглобіну, а множинними коморбідними факторами, зокрема, аутоімунним гепатитом, алкогольним ураженням печінки, гемохроматозом, тощо.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Michael James, Naheeda Rahman, Melanie Smuk et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and cross-sectional severity of South Asian patients with nonalcoholic fatty liver disease *Journal of Hepatology*. 2023. DOI:10.1016/S0168-8278(23)02118-9.
2. Zülal İstemihan, Fatih Bektaş, Ali Emre Barda et al. The liver worsens in non-alcoholic fatty liver disease patients as diabetes mellitus worsens and lasts longer *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S709.

3. James Paik, Ameeta Kumar, Reem Al-Shabeeb et al. Prevalence and mortality of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in non-diabetics, pre-diabetics, and diabetics in the United States *Journal of Hepatology*. 2023.vol. 78. S614.
4. Emilie Toresson Grip, Helena Skróder, Ying Shang et al. Prevalence of NAFLD and advanced fibrosis in Stockholm, Sweden *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S654
5. Lukas Otero Sanchez, Clara-Yongxiang Zhan, Carolina Gomes Da Silveira Cauduro et al. A machine learning-based classification of adult-onset diabetes identifies patients at risk for liver-related complications *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S621.
6. Stephen Harrison, Julie Dubourg, Sophie Jeannin Megnien et al. Glycated hemoglobin as an independent predictor of hepatocyte ballooning in non-alcoholic steatohepatitis: combined data from multiple clinical trials including more than 5000 patients (in collaboration with NAIL-NIT consortium) *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S619.
7. Zobair Younossi, Yusuf Yilmaz, Mohammed El Kassas et al. Significant knowledge gap about non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in real-world practices: a global survey of hepatologists, gastroenterologists, endocrinologists and primary care physicians *Journal of Hepatology*. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congress™. S440.
8. Jun-Hyuk Lee, Eileen Yoon, Dae Won Jun et al. Non-alcoholic fatty liver disease awareness, misperception, and their association with healthcare access in Korean general population: a nationally representative survey *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S864.
9. Luisa Vonghia, Melania Gaggini, An Verrijken et al. Active non-alcoholic steatohepatitis and severe fibrosis are associated to dysfunctional adipose tissue and worsen with adipose tissue insulin resistance independently of body mass index *Journal of Hepatology*. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congress™ (August 27-29, 2020). S110.
10. Ramy Younes, Chiara Rosso, Gian Paolo Caviglia et al. Insulin secretion is an independent predictor of hepatic ballooning in non-diabetic subjects with non-alcoholic fatty liver disease *Journal of Hepatology*. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congress™. S165.
11. Daria Kartasheva-Ebertz, Jesintha Gaston, Massault Pierre-Philippe et al. The IL-17a and IL-22 cytokines like triggers of human liver fibrosis *Journal of Hepatology*. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congress™. S512.
12. Milessa Silva Afonso, Abhishek Aggarwal, David Lopez et al. An integrated approach on immune cell subtype characterization reveals common inflammatory pathways in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and primary sclerosing cholangitis (PSC) *Journal of Hepatology*. 2021. vol. 75 (2). S401.
13. Dina Tiniakos, Asier Antoranz-Martinez, Trieu My Van et al. Spatial proteotranscriptomics identifies macrophage heterogeneity in patients with at-risk non-alcoholic steatohepatitis *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S85.
14. Ying Shang, Patrik Nasr, Linnea Widman et al. Life expectancy and risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study *Journal of Hepatology*. 2021. vol. 75(2). S251.
15. Tiphaine Vidal-Trecan, Jean-Baptiste Julla Relationship between advanced liver fibrosis using transient elastography ra diabetic complications: data in 820 patients from the angiosafe type 2 diabetic cohort *Hepatology*. Volume 74. AASLD abstracts (Poster). 2021. Number 1 (Suppl). p. 1038A.
16. Sung Won Lee, Daniel Huang, Veeral Ajmera et al. Stratification of liver fat content in non-alcoholic steatohepatitis patients with significant liver fibrosis using the MEFIB-Index and MRI-PDFF and its association with hepatocellular carcinoma, decompensation, and mortality *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S69.
17. Dallas D. Miller, Ria Shah, Laine Carey et al. Impact of glucocorticoid therapy on body mass index in patients with coexisting nonalcoholic fatty liver disease and autoimmune hepatitis *Hepatology*. Volume 74. AASLD abstracts (Poster). 2021. Number 1 (Suppl). p. 423A.
18. Alvaro Urzúa, Daniela Simian, Giselle Arevalo et al. Presence of metabolic associated liver disease in autoimmune hepatitis is associated with advanced liver fibrosis *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S396.
19. Akira Kado, Takia Tsutsumi, Kuji et al. Diagnostic approach of flow cytometry to identify nonalcoholic steatohepatitis with overlapping autoimmune hepatitis in differential patterns of peripheral

- lymphocytes Hepatology. Volume 74. AASLD abstracts (Poster). 2021. Number 1 (Suppl). p. 949A.
20. Castiella Eguzkiza A., Urreta I., Zapata E. et al. H 63 h63d genotype and the h63d allele are associated in patients with hyperferritinemia to the development of metabolic syndrome United European Gastroenterology Journal. 2020. Vol. 8 (8S). P.8-142 (P0847).
 21. Noel Ravindranayagam, Monique Fernandez, Karl Vaz et al. Prevalence of dysmetabolic iron overload syndrome in nonalcoholic fatty liver disease Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S625.
 22. Shuna Myers, Konstantinos Gkouvatsos, Laurent Spahr et al. NAFLD is a rising cause of HCC in women in a prospective populational cohort spanning 24 years (1990-2014) Journal of Hepatology. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congresses™. S160.
 23. Stefan Mauss, Hartwig Klinker, Klaus Boeker et al. Post-treatment elevated gamma-glutamyl transferase is the best predictor for future outcomes in HCV patients achieving sustained virological response-data from the german hepatitis C registry (DHC-R) Abstracts of The International Liver Congress™ 2022 (22-26 June 2022, London, United Kingdom) Journal of hepatology. Volume 77, suppl. 1. July 2022. S4.
 24. Angelo Sangiovanni, Eleonora Alimenti, Riccardo Gattai et al. Usefulness of longitudinal assessment of AFP in DAA cured HCV cirrhotic patients to predict the development of HCC Abstracts of The International Liver Congress™ 2022 (22-26 June 2022, London, United Kingdom) Journal of hepatology. Volume 77, suppl. 1. July 2022. S20-S21.
 25. Deleuran T, Gronbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1336-1342.
 26. Eun Ju Cho, Goh Eun Chung, Jeong-Ju Yoo et al. The association between alcohol consumption and the risk of hepatocellular carcinoma according to glycemic status: a nationwide population-based study Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S510.
 27. Shunsuke Sato, Hidehiko Kawai, Rifa Omu et al. Clinical features of non-obese NAFLD: analysis of health check-up cohort Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S633.
 28. Jae Yoon Jeong, Ju-Yeon Cho, Jung Hee Kim et al. Risk factors for significant fibrosis in non-obese Asian patients with NAFLD Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S637.
 29. Taeang Arai, Masanori Atsukawa, Akihito Tsubota et al. Risk factors associated with subclinical atherosclerosis in the patients with biopsy -proven non-alcoholic fatty liver disease Journal of Hepatology. 2020. Volume 73, supplement 1, Abstracts of the digital international liver congress™. S168.
 30. Jun-Hyuk Lee, Jiyeon Kim, Jung Oh Kim et al. Association of non-high-density lipoprotein cholesterol trajectories with the development of non-alcoholic fatty liver disease Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S662.
 31. Cristiana Bianco, Serena Pelusi, Sara Margarita et al. Abdominal adiposity and insulin resistance are the main predictors of CAP values in individuals with metabolic dysfunction: the liver-bible cohort Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S669.
 32. Laurent Castéra, Tiphaine Vidal-Trecan, Tania Khoury et al. Comparison between EASL and AGA algorithms for hepatology referral in 1572 outpatients with type 2 diabetes and suspected NAFLD seen in a diabetes clinic Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S670.
 33. Naomi Lange, Jonas Schropp, Martin Hilpert et al. Standardized non-invasive screening for non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes identifies a substantial number of individuals with advanced liver disease Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S664.
 34. <https://www.hepatitis-c.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>
 35. Mona Ismail, Lameya Alsheekh, Murtaga Makki et al. Non-alcoholic fatty liver disease made easy for diabetologists: the automated fibrosis-4 index Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S724.
 36. Vincent Mallet, Mathis Collier, Nathanael Beeker et al. FIB-4 predicts the risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: a longitudinal multicentre study Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S656.
 37. Jenny Gallacher, Stuart McPherson, Quentin Anstee et al. Low risk FIB-4 results in patients under 50 years accurately risk assessed patients for adverse liver outcomes over a follow-up of up to 35 years Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S685.
 38. María Del Barrio Azaceta, Paula Iruzubieta, Rebeca Sigüenza et al. Impact of obesity on transient elastography accuracy among patients with non-alcoholic fatty liver disease Journal of Hepatology. 2023. vol. 78. S700.
 39. Katrine Prier Lindvig, Maria Kjærgaard, Katrine Thorhauge et al. A cost-comparison of the LiverPRO

- score with FIB-4, ELF, and FibroScan in 6,032 study participants *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S163.
40. Alexis Goffaux, Guillaume Henin, Audrey Loumaye et al. Frailty in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is related to the presence of diabetes and the severity of liver fibrosis *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S639.
 41. Ratzliff V. Current efforts and trends in the treatment of NASH *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 | S65–S75
 42. Heejoon Jang, Yeonjin Kim, Donghyeon Lee et al. Different class effects of oral hypoglycemic agents on nonalcoholic fatty liver disease regression and clinical outcomes: a nationwide cohort study *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S814.
 43. Tadamichi Kawano, Masanori Atsukawa, Tomomi Okubo et al. Impact of oral semaglutide on liver pathology and glucose metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S818.
 44. Michael Cooreman, Sven Francque, Philippe Huot-Marchand et al. Correlation between severity of hepatic steatosis and markers of cardiometabolic health, and effect of lanifibranor therapy in patients with non-cirrhotic NASH *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S823.
 45. Marie O'Farrell, Katharine Grimmer, Alithea Zetter et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Fatty Acid Synthase (FASN) inhibitor, denifanstat, versus placebo in the treatment of biopsy-proven NASH: A 26-week interim analysis of the FASCINATE-2 Phase 2B trial *Journal of Hepatology*. 2023. vol. 78. S53.
 46. Aaron E Robinson, Aleksandra Binek, Komal Ramani et al. Hyperphosphorylation of hepatic proteome characterizes nonalcoholic fatty liver disease in S-adenosylmethionine deficiency *iScience*. 2023. Jan. 14;26(2):105987. DOI: 10.1016/j.isci. 2023.105987.
 47. Ben Murray, Lucia Barbier-Torres, Wei Fan et al. Methionine adenosyltransferases in liver cancer *Review World J. Gastroenterol*. 2019. Aug 21;25(31).p. 4300-4319. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4300.

Article history: 01.09.2023

Received: 04.09.2023

Revision requested: 14.11.2023

Revision received: 25.11.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 30.12.2023

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PROCEEDINGS OF CONGRESS EASL – 2023

Pinsky L.L.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

PinskyLeonid@gmail.com

Background. The significant increase in the prevalence of type 2 diabetes has led to an increase in the incidence of its hepatic manifestations, in particular non-alcoholic fatty liver disease. A complication of this disease is the asymptomatic progression of fibrosis, the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Aim. To analyze the results of studies on non-alcoholic fatty liver disease that were reviewed at the Congress of the European Association for the Study of the Liver (EASL - 2023).

Materials and methods. Analysis of current data presented in the materials of the Congress of the European Association for the Study of the Liver (EASL - 2023) on the prevalence, pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Conclusion. Non-alcoholic fatty liver disease and the new term metabolic associated steatohepatitis (MASH) are the hepatic manifestations of type 2 diabetes mellitus, the prevalence of which is rapidly increasing with the increasing incidence of uncontrolled hyperglycemia. The new term MASH, which replaced the diagnosis of NAFLD, emphasizes that the main etiopathogenetic factor in the development of this liver pathology is type 2 diabetes mellitus. The progression of liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in MASH can be caused not only by a high level of glycated hemoglobin, but also by multiple comorbid factors, in particular, autoimmune hepatitis, alcoholic and drug-induced liver damage, hemochromatosis, etc.

Key words: metabolically associated steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, hepatitis.

**ДО 70-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВИДАТНОГО ПАТОФІЗІОЛОГА,
ВЧЕНОГО І ПЕДАГОГА ОЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬОВИЧА АТАМАНА**

*Гарбузова В.Ю., Гоженко А.І., Вастьянов Р.С., Клименко М.О.,
Денефіль О.В., Шевченко О.М.*



1 січня 2024 року виповнюється 70 років з дня народження професора, доктора медичних наук, лауреата премії ім. О.О. Богомольця, видатного педагога і науковця Олександра Васильовича Атамана.

Життєвий і наукових шлях Олександра Васильовича був сповнений цікавих подій і важливих здобутків. Професор Атаман О.В. народився в м. Луцьку Волинської області. У 1971 році закінчив з золотою медаллю Луцьку середню школу №10 і вступив до лікувального факультету Київського медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця (нині Національний медичний університет ім. Олександра Богомольця). Після закінчення з відзнакою інституту в 1977 році став аспірантом кафедри патологічної фізіології і під керівництвом члена-кореспондента АМН СРСР М.Н.

Зайка захистив 1980 року кандидатську дисертацію на тему «Експериментальні дані про енергозабезпечення артерій і вен з порушеною іннервацією». З 1979 по 1991 рік працював асистентом, а з 1991 по 1993 рік професором кафедри патологічної фізіології цього ж інституту. 1991 року захистив докторську дисертацію на тему «Енергозабезпечення артерій і вен у зв'язку з їх різною стійкістю до дії ушкоджувальних факторів (експериментальне дослідження)» (наукові консультанти М.Н. Зайко і Ю.В. Биць). У 1993 році прийняв запрошення організувати і очолити кафедру нормальної і патологічної фізіології на новоствореному медичному факультеті Сумського фізико-технологічного інституту (нині Сумський державний університет) і протягом майже 30 років був її беззмінним керівником (теперішня назва – кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології).

Наукова діяльність Атамана Олександра Васильовича була присвячена вивченню метаболізму стінки кровоносних судин за умов норми і патології. Разом із професором Ю. В. Бицем він запропонував «енергодефіцитну» теорію розвитку артеріосклерозу. Професор Атаман О.В. вперше запропонував експериментальну модель кальцинозу венозних судин. У 2003 року Олександр Васильович був удостоєний премії НАН України імені О.О.Богомольця за монографію «Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки». З 2008 року професор Атаман О.В. почав дослідження молекулярно-генетичних механізмів розвитку мальтифакторних хвороб. Він був ініціатором створення у Сумському державному університеті Наукової лабораторії молекулярно-генетичних захворювань. Загалом О.В.Атаман є автором близько 200 наукових публікацій, одного винаходу, під його керівництвом захищено докторську і шість кандидатських дисертацій. Наукові здобутки Олександра Васильовича цінувались всією українською науковою спільнотою. Був віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, членом експертної ради з питань проведення експертизи дисертацій МОН України, експертом Наукової ради МОН України (секція «Біологія, біотехнології, харчування»).



Атаман О.В. на кафедрі фізіології і патофізіології СумДУ, 2002 рік

Професор Атаман О.В. активно займався педагогічною діяльністю. Він вперше в Україні організував і проводив упродовж п'яти років (1999–2003) Всеукраїнську олімпіаду з патофізіології серед студентів. Він був членом авторських колективів підручника з патологічної фізіології за редакцією М.Н. Зайка і Ю.В. Биця (2-ге і 3-тє видання), «Руководства к практическим занятиям по патологической физиологии» за редакцією М.Н. Зайка і Л.Я. Данілової. Він – автор популярного серед студентів і викладачів навчального посібника «Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях», який витримав шість видань. А підручник «Патофізіологія» (у 2-х томах), за яким навчаються всі студенти медичних ЗВО України, витримав 3 видання.

На честь свого вчителя професор Атаман ініціював проведення у Сумах наукових Читань ім. М.Н. Зайка. За 11 років доповідачами на заході були такі знані науковці проф. Досенко В.Є.,



Кафедра фізіології і патофізіології 1995 рік

(1 ряд зліва направо: доц. В.І Кіндя, доц. Г.В. Янчик проф. О.В. Атаман, проф. А.С. Павлов;
2 ряд зліва направо: ас. Л.Ю. Литовченко, ас. Г.Ю. Пишов, ас. Т.В. Коршняк, преп. О.А. Охрименко,
лаб. Ю.В. Сенецька, ас. В.Ю. Гарбузова, лаб. О.В. Авраменко, ас. Т.І. Михайлова)

член-кор. НАН і АМН України Резніков А.Г., проф. Гоженко А.І., член-кор. НАН України Сагач В.Ф., проф. Клименко М.О., член-кор. НАН України Суходуб Л.Ф., проф. Дяченко А.Г., проф. Шандра О.А.

Професор Атаман О.В. проводив активну громадську діяльність. Він обирався депутатом Сумської міської ради IV скликання (2002-2006 рр.), з травня 2003 по січень 2005 року працював на посаді секретаря Сумської міської ради. Ним був створений Статут міста Суми.

Напередодні ювідею видатного вченого і педагога колеги згадують про нього з повагою і вдячністю.

Спогади Президента Українського наукового товариства патофізіологів, д.м.н., проф., заслуженого діяча науки і техніки України Гоженко А.І

Десь більше як 40 років я вперше познайомився з колективом кафедри патофізіології Київського медичного інституту. На той час цей колектив був лідером в патофізіології України. Безумовно, це в першу чергу було пов'язано з особистістю лідера – чл.-кор. АМН СРСР Зайка Миколи Никифоровича, котрий очолював не тільки колектив кафедри, але і всю патологічну фізіологію України. На той час кафедра була дійсно лідером – базова кафедра з викладенням патофізіології, творча наукова лабораторія, з якої вийшли майже всі академіки та лідери патофізіологічної науки. Серед цих видатних постатей мою увагу привернув колега, трохи молодший за мене О.В. Атаман, на тоді асистент кафедри, але вже науковий секретар Українського наукового товариства патофізіологів. Учень М.Н. Зайка та Биця Ю.В., останній і був його науковим керівником.

Вже в ті роки Олександр Васильович був знаний в колах патофізіологів України, на той час він сформувався як досвідчений педагог повністю в традиціях кафедри, послідовник своїх видатних вчителів. Але ще в більшій мірі його талант патофізіолога розкрився, на мій погляд, в період роботи в Сумському університеті.

Треба звернути увагу на те, що напевно і його рішення про переїзд в м. Суми в першу чергу було пов'язано з його бажанням працювати в системі вищої медичної школи і приймати участь в підготовці майбутніх лікарів, викладаючи патологічну фізіологію. Розумію, що якщо би не любов до патофізіології, до педагогічної роботи зручніше було би залишитись у Києві, де йому талановитому професору завжди б знайшлось місце роботи, особливо у науково-дослідних інститутах.



Читання ім. В.В. Підвисоцького, Одеса, 2017 р.

Але він вибирає більш складну життєву долю, аби мати можливість працювати у патофізіології.

За період роботи у м. Суми він зробив дуже багато. По-перше, створив нову кафедру, більш того підготував викладацький склад, налагодив наукову роботу на самому сучасному рівні. Його учні з успіхом захистили докторські і кандидатські дисертації.

Нарешті О.В. Атаман провів величезну роботу по удосконаленню педагогічного процесу у всій Україні. Його підручники, які є результатом величезної роботи та використовуються на всіх кафедрах і користуються визнанням у студентів. Він плідно працював віце-президентом Українського наукового товариства патофізіологів, де відповідав за викладання патофізіології.

Про рівень науково-педагогічного процесу на кафедрі свідчить і те, що на її базі була створена спеціалізована рада по захисту докторських дисертацій із патологічної патофізіології. Особливо хочу підкреслити, що О.В. Атаман був не тільки високопрофесійним патофізіологом, але й



На кафедрі патофізіології НМУ під час наради завідувачів, Київ, 2013 р.



Пленум у Полтаві, 2018 р.

дуже порядною людиною. Мені довелося з ним попрацювати у складі атестаційної комісії МОН, а тому можу відповідально засвідчити, що Олександр Васильович не тільки глибоко аналізував рецензуємі дисертаційні роботи, але твердо відстоював свою професійну позицію, інколи в дуже складних ситуаціях. Приємно було спостерігати як ця порядна, делікатна та ввічлива людина безкомпромісно підтримувала роботи молодих науковців, глибоко вникаючи в наукову новизну та досягнення авторів. Одночасно він уважно прислухався до усіх учасників дискусії. Можу підкреслити, що його робота експертом була спрямована на розвиток науки, підготовку наукових кадрів.

Нарешті, віддаю йому шану за повагу до своїх вчителів, про що свідчать читання імені М.Н. Зайка, які він започаткував на кафедрі в університеті. Наразі на сьогодні це вже традиційні наукові зустрічі, котрі в значній мірі присвячені проблемам викладання патофізіології. Впевнений, що його учні збережуть цю традицію.

Впевнений, що Олександр Васильович, який присвятив своє життя патофізіології, для багатьох, особливо молоді, може вважатися взірцем. Він був дійсно лицарем патофізіології.

Спогади Віце-президента Українського наукового товариства патофізіологів, заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені професора В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету Вастьянова Р.С.

Спалах світла осяяв мене і одночасно ошчасливив лише кілька разів у житті. Одним із таких незабутніх епізодів послужила зустріч, як я потім зрозумів, із чудовою людиною, яка була дуже простою у спілкуванні. Одночасно і простий, і вимогливий, і досить серйозний із іскорками усмішки в очах і дуже мелодійним тембром голосу, який, як я тоді подумав, властивий артистам сцени.

Олександр Васильович професор Атамана і був таким артистом сцени. Високкокваліфікованим лектором, методистом, організатором, вченим, рідкісним за своїми знаннями патофізіологом. Сценою для нього була копітка щоденна робота. Невидима для чужих очей. Дуже копітка і максимально плідна.



З'їзд Всеукраїнського товариства патофізіологів, 2016 р.

Мало хто з нас, які сьогодні живуть і займаються досить широким спектром практичної діяльності на ниві, тотожній такій для Олександра Васильовича, може похвалитися подібними досягненнями! І тут на будь-який смак: якщо взяти викладацький аспект, то це серія чудових підручників з патологічної фізіології, підготовлених для практичних занять, для повного вивчення дисципліни та короткого ознайомлення з нею, рідною мовою та перекладених англійською мовою!.. Творча спадщина Олександра Васильовича зазнала багаторазового перевидання, що є найяскравішим свідченням актуальності та корисності праці невичерпної криниці патофізіологічної науки.

Олександр Васильович Атаман багато зробив для освіти, становлення та прогресивного розвитку медичного факультету Сумського державного університету. Під великим враженням я був на святкуванні 25-річчя кафедри патофізіології Сумського державного університету, яка є ровесником медичного факультету! Становлення кафедри з нуля, її розвиток та досягнення найвищого рівня, гідного найкращих вітчизняних та зарубіжних зразків – превалююча заслуга в цьому саме професора Атамана! І той факт, що після його передчасної смерті кафедра у найскладніших військових умовах не втратила поступального темпу розвитку – свідчення організаційного та творчого таланту Олександра Васильовича!

Наукову складову роботи Олександра Васильовича коментувати марно, бо, певен, подібні здобутки якщо й можна повторити, то перевершити неможливо. Багаторічний експерт Міністерства науки та освіти з фундаментальних дисциплін, керівник спеціалізованої ради з патофізіології, науковий керівник багатьох дисертаційних робіт – такий найкоротший перелік суттєвого впливу Олександра Васильовича на підготовку висококваліфікованих наукових співробітників країни та атестацію кадрів найвищої кваліфікації в Україні.

Повірте, що описи найширшого арсеналу творчості Олександра Васильовича гідні багатьох сторінок. За всім цим неможливо не відзначити людяність, щирість, життєлюбність та інтелігентність професора. Багатьом порадам Олександра Васильовича ми вдячні напередодні VII національного з'їзду патофізіологів у Харкові, на якому Президентом товариства патофізіологів було обрано професора О.І. Гоженка. Найцікавішими були навіть короткі історії Олександра Васильовича, які передували його тостам на дружніх зустрічах під час Пленумів та наукових конференцій. А доповіді професора Атамана завжди гарантували незабутнє задоволення від



Святкування 25-річчя кафедри фізіології і патофізіології СумДУ, 2018 р.

професійного викладу проблем у науці, у викладанні патологічної фізіології та водночас – шляхів їхнього реального подолання.

Відповідальність Олександра Васильовича та вірність даному слову, вміння і, що важливіше, бажання позитивно завершити розпочату справу допомогло одного разу особисто мені в епізоді, коли провокатори намагалися здійснити рейдерське захоплення однієї докторської дисертації, яка захищалася у Сумській спеціалізованій вченій раді. Чітке розуміння наукової складової цієї складної наукової роботи, професійне проведення засідання спеціалізованої вченої ради та подальша її допомога в післязахисних процедурах допомогли отримати необхідний результат!

Вірність професора Атамана традиціям та повага до вчителів виявилася в організацію ним регулярних патофізіологічних читань імені Миколи Никифоровича Зайка – таким унікальним чином він обезсмертив ім'я та справи свого Вчителя та наставника. Зазначу, що ідея створення подібної збірки спогадів, присвячених Олександрові Васильовичу Атаману, належить його обдарованій учениці, професору Гарбузовій І.Ю.: як у цьому випадку чітко простежується наступність ідей та спадщина людяності Олександра Васильовича!

Попередники казали, що немає незамінних людей. Можливо, це правда. Але дозволю собі зауважити, що в такому разі точно є незабутні люди. Їхні таланти, їхні майстерності, їхні вміння, їх допомоги неможливо як забути, так і неможливо повторити. З часом, що пройшов після катастрофічної звістки про смерть Олександра Васильовича, яскравіше і багатогранніше вимальовуються контури всеосяжного таланту цієї всебічно розвиненої особистості, все гостріше народжується розуміння неповторності втрати і в той же час поступово проявляється почуття подяки Долі, Колегам, Богу за той факт свого життя, що в мене було знайомство та співпраця з професором Атаманом!

«...Велике бачиться з відривом» – так писав класик. І це справжня серм'яжна правда. На відстані з урахуванням майбутнього Ювілею нашого Колеги та Вчителя чіткіше можна оцінити його велич, його внесок у нашу спільну фундаментальну науку, у дружбу та професійну співпрацю патофізіологів країни, у те, що все буде гаразд!

Впевнений, що Олександр Васильович Атаман зараз разом із багатьма моїми колегами. Його тихий і приємний голос виринає у складних ситуаціях і, безсумнівно, радить вчинити винятково позитивно та виключно вірно! Підручник Олександра Васильовича знаходиться на моєму робочому столі, спадщина Метра жваво! І в цьому полягає впевненість у нашій Перемозі, у нашому прогресивному розвитку, у нашій Людності та професіоналізмі.

Спогади доктора медичних наук, професора, проректора з науково-педагогічної роботи та питань розвитку Чорноморського національного університету ім. Петра Могили Клименко М.О.

Вперше побачилися ми з Олександром Васильовичем у вересні 1977 року, коли я приїхав на кафедру патофізіології Київського медичного інституту до Миколи Никифоровича Зайка подавати до спецради свою кандидатську дисертацію. На той час спецради лише нещодавно ввели і взагалі не було такої кількості спецрад, як стало вже потім за часів незалежної України. Здається, спецрада на всю Україну була лише в Києві. Але в будь-якому разі було дуже престижно та почесно захищатися у «самого» легендарного Миколи Никифоровича Зайка. Я про це вже згадував у нарисі, присвяченому пам'яті Миколи Никифоровича, у книзі виданій його видатним учнем Юрієм Вікторовичем Бицем*. Тоді ж я познайомився і з незабутнім Юрієм Вікторовичем, якого Микола Никифорович призначив моїм опонентом.

Стоячи під кабінетом Миколи Никифоровича, очікуючи його з лекції, я побачив Олександра Васильовича, який, проходячи мимо, співчутливо усміхався. Думаю, що перебуваючи на кафедрі Миколи Никифоровича він вже досить надивився на приїжджих дисертантів. Він був у білому халаті та з ниркоподібним тазиком, наповненим інструментами, прикритими марлею,

в руках. Очевидно він прямував зі стерильними інструментами від автоклаву чи сухожарової шафи до аспірантської, де якраз ставив досліди.

Ми познайомилися. Я тоді закінчував аспірантуру, а О.В. – розпочинав. У нас різниця у віці трохи більше 2 років, у навчальних роках – 3 роки.

Ближче ми познайомилися у 1978 р., коли я скоро після захисту 2,5 місяці перебував на курсах підвищення кваліфікації викладачів у Київському медичному інституті. Тоді на кафедрі патофізіології в Харкові була така традиція, що якнайшвидше після захисту недавнього аспіранта та починаючого асистента спрямовували на факультет підвищення кваліфікації продовжувати набиратися педагогічних навичок.

Наступний раз ми зустрілися у 1979 році на конференції в Полтаві. З'їзди патофізіологів тоді були всесоюзні, а на рівні республік – наукові конференції республіканських товариств патофізіологів. Тоді ж Олександр Васильович був обраний головним ученим секретарем Наукового товариства патофізіологів України. Під керівництвом М.Н. Зайка він безпосередньо організовував участь патофізіологів України у Всесоюзних з'їздах патофізіологів у Тбілісі (1982), Кишиневі (1989); конференції республіканського товариства патофізіологів у Запоріжжі (1985), Чернівцях (1987), а після смерті Миколи Никифоровича, яка сталася у 1991 р., вже під керівництвом Юрія Вікторовича Биця, який був заступником голови товариства патофізіологів, а потім Олексія Олексійовича Мойбенка (якого обрали головою товариства у Дніпропетровську) – конференції у Дніпропетровську (1992) та Львові (1993). У 1992 р. у Дніпропетровську це вже була наукова конференція патофізіологів України, яка потім стала вважатися I Конгресом патофізіологів України, у 1993 р. у Львові – Пленум науково-медичного товариства патофізіологів України.

Наступні зустрічі з Олександром Васильовичем відбувалися під час наших конгресів та пленумів. Слід зазначити, що керівництво нашого товариства патофізіологів, незважаючи ні на які скрутні часи, завжди працювало бездоганно, і конгреси та пленуми чергувалися кожні 2 роки.

У 1993 р. Олександр Васильович переїхав до Сум, де тоді відкрився медичний факультет у Сумському фізико-технологічному інституті (який згодом став дуже відомим авторитетним Сумським державним університетом), де організував та очолив кафедру нормальної і патологічної фізіології, яка потім, у зв'язку з новими назвами навчальних дисциплін у сучасних навчальних програмах, стала називатися кафедрою фізіології та патофізіології з курсом медичної біології. Цією кафедрою Олександр Васильович надзвичайно успішно та плідно керував до кінця свого життя, майже 30 років. Олександр Васильович увійшов в історію як фундатор, перший та довгочасний завідувач кафедри фізіології та патофізіології Сумського державного університету, засновник сумської наукової школи патофізіологів, гідний продовжувач видатної київської наукової школи патофізіологів, видатний учень своїх видатних вчителів – Миколи Никифоровича Зайка та Юрія Вікторовича Биця. А ще, звісно, Олександр Васильович увійшов в історію своїми чудовими підручниками та посібниками, науковими працями.

Я мав честь та задоволення бути науковим керівником, а потім і консультантом сина Олександра Васильовича – талановитого, порядного, людяного, скромного, як і тато, Юрія Олександровича Атамана. У 2008 р. Юрій Олександрович захистив у нашій харківській спецраді кандидатську дисертацію, а в 2013 р. у тодішньому українському Луганську – докторську дисертацію. Обидві роботи були найвищого, як я тоді жартував, «атаманівського», рівня. Мені дуже імпонувала та була близькою тематика цих досліджень – роль активних форм кисню, які загалом є головними медіаторами запалення, у розвитку уражень судин, а атеросклероз, артеріосклероз, як і інші хронічні неінфекційні захворювання, на той час стали розглядати як хронічне запалення.

У 2013 р. Олександр Васильович запросив мене до Сумського державного університету на наукові читання імені Миколи Никифоровича Зайка в якості доповідача. Для мене це була велика честь, тим більше, що то був ювілейний рік – 105 років від дня народження Миколи Никифоровича Зайка та 20 років з часу заснування кафедри фізіології та патофізіології Сумського дер-

жавного університету Сам Олександр Васильович зробив чудову доповідь, присвячену своєму вчителю, кафедрі, показав багато цікавих та унікальних фотографій. Моя доповідь стосувалася сучасних поглядів на роль запалення в патології. Особливо запам'яталася неймовірна наукова та людська атмосфера під час читань, яку створювали Олександр Васильович та його кафедра, зацікавленість слухачів, палаючі очі студентів, цікаві запитання після доповіді.

У 2014-2015 рр., після втрати спецрад з патофізіології у Донецьку та Луганську, у нас з Олександром Васильовичем виникла ідея відкрити спецраду в Сумах. Ми її часто подовгу обговорювали, а потім почали реалізовувати. Олександр Васильович попросив мене порекомендувати до складу ради харківських патофізіологів, і ми запросили професорів Надію Миколаївну Кононенко та Тетяну Іванівну Тюпку з Національного фармацевтичного університету та Олександра Миколайовича Шевченка з Харківського національного медичного університету. У 2015 р. спецрада з нормальної анатомії та патологічної фізіології відкрилась в Сумському державному університеті. Для мене було почесно, що до цієї спецради, починаючи з першого її засідання, мене багато разів запрошували опонентом, та в ній захищали свої докторські дисертації мої учні Ірина Юріївна Багмут (2015) та Сергій Борисович Павлов (2017).

У 2016 р. черговий VII Національний конгрес патофізіологів України відбувся в Харкові на базі Національного фармацевтичного університету. На ньому Олександр Васильович був обраний членом Президії та віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, відповідальним за навчально-методичну діяльність. На наших конгресах та пленумах Олександр Васильович завжди виступав з доповідями про стан та проблеми викладання патофізіології. Він неперевершено доповідав. На ці доповіді збиралися всі делегати, з великою цікавістю слухали, було дуже багато запитань та велика дискусія.

Ми з Олександром Васильовичем часто подовгу розмовляли, обговорювали різноманітні освітні, наукові, суспільно-політичні проблеми. Він був дуже цікавим співбесідником, бо дуже багато знав і дуже добре оповідав та, будучи видатним педагогом та лектором, надзвичайно гарно доносив матеріал до слухача. Якось я запитав Олександра Васильовича про його «похід у владу». Очевидно, що Олександр Васильович був дуже непересічною особистістю, раз його, приїжджу людину, сумчани обрали до Сумської міської ради, і він деякий час був навіть секретарем міськради. Олександр Васильович говорив, що на той час він вважав, що правильно було зробити так, хоча з часом він оцінював це як певну втрату часу. Ми зійшлися на тому, що життя – це постійне набуття знань і досвіду та передача їх наступним поколінням, які замінюють нас, і це і є життя в цілому.

Як людина розумна та високоосвічена, Олександр Васильович на все мав власну думку, надавав критичну, об'єктивну та точну оцінку подіям та фактам, часто в алегоричній та жартівливій формі; він мав чудове почуття гумору. Пам'ятаю, їду я якось маршрутною з Харкова до Сум, він телефонує: «Як справи?». А дорога тоді була жахливою, та ще й після зими. Маршрутку підкидало щомиті. «Та їду. Але не впевнений, що доїду живий». Олександр Васильович відразу здогадався: «Так а ти хіба шолома не вдягнув?!» (щоб не боляче й без пошкоджень було битися головою об дах маршрутки). Я уявив себе в шоломі у маршрутці і далі, сміючись, непомітно й доїхав.

Ми завжди вітали одне одного зі святами, днями народження. Так, ввечері 31 грудня вітали одне одного з Новим роком, а вже наступного дня я телефонував, щоб привітати його з днем народження.

Олександр Васильович був дуже здібний (він і школу закінчив із золотою медаллю та інститут з відзнакою), дуже талановитий, освічений, відданий справі, відповідальний, організований, працелюбний. Дуже багато працював. Підручники та посібники вимагали дуже багато кропіткої праці. Коли я дивувався, як він все встигає, розповідав мені, що, щоб працювати над підручниками, щосуботи йшов на роботу, там його у вихідний день ніхто не відволікав, і за день вдавалося зробити багато.

Також Олександр Васильович був дуже вихований, дружній, чуйний, скромний, дуже дбайливий сім'янин. Захоплювався подорожами, фотографуванням. Багато фотографій, які в мене є, - це завдяки Олександру Васильовичу.

Я вдячний долі за те, що мав щастя товаришувати з незабутнім Олександром Васильовичем. Це неймовірна видатна людина. Світла та вічна йому пам'ять!

Спогади завідувачки кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського професора О.В.Денефіль.

Професор Олександр Васильович Атаман запам'ятався нам як талановитий вчений з багатогранною ерудицією, видатний педагог вищої школи, всебічно освітчена інтелігентна людина, громадський діяч, надійний колега. Будучи не ординарним фахівцем в галузі медичної науки, він до останньої миті свого життя вивчав глибинні фундаментальні процеси, що лежать в основі найбільш розповсюджених у всьому світі захворювань, залишивши при цьому наступним поколінням вагомі і перспективні здобутки. Перед усім вони стосуються поглядів на механізми розвитку патологічних процесів, зокрема, метаболізму стінки кровоносних судин за умов норми і патології як артерій, так і вен. Досліджуючи механізми різної резистентності артерій і вен до розвитку склеротичних уражень, він уперше запропонував експериментальну модель кальцинозу венозних судин. З цього розпочиналися його перші кроки у фундаментальній науці. Дана патологія широко розповсюджена в клінічній практиці і стосується не тільки стінки судин, але й інших органів.

Згодом, на основі результатів досліджень разом із проф. Бицем Ю.В. була сформульована нетрадиційна «енергодефіцитна» концепція розвитку артеріосклерозу, що була викладена в ряді оригінальних статей і монографій.

Численні наукові праці Олександра Васильовича збагатили теоретичну медицину оригінальними науковими розробками, відомими не тільки в Україні, а й далеко за її межами. Вони відкрили перспективу клінічного застосування венотропних і венодинамічних чинників, які вибірково впливають на обмін речовин і тонус венозної стінки і таким чином здатні втручатись у перебіг процесів життєдіяльності нормальних і уражених судин. Заслужують на увагу важливі наукові розробки, які стосуються кальцинозу судинної стінки, що робить її функціонально обмеженою та сприяє розвитку склеротичних і дегенеративних змін. У цьому сенсі і нині важливим напрямком є вивчення механізмів розвитку уражень кровоносних судин як при гіпо-, так і гіпервітамінозних станах, пов'язаних з вітаміном-гормоном D3 (1,25-(OH)₂ – вітамін-D). Він підняв на новий рівень також дещо забуту проблему ураження судинної стінки, зокрема артеріосклероз Менкеберга.

Усі дослідження проф. Атамана О.В. у цьому напрямку передували сучасній концепції ендотеліальної дисфункції і її ролі в судинній патології, що знайшла широке втілення як у теоретичну, так і практичну медицину. За розробку даного напрямку та монографію «Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки» у 2003 році він став лауреатом премії НАН України імені О.О.Богомольця.

З плином часу ми все більше і більше надаємо належної оцінки його відданих праці також і в плані підготовки студентів-медиків та науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації. Високоякісні підручники, посібники та інші методичні матеріали і програми, видані Олександром Васильовичем, лягли в основу сучасної системи підготовки кадрів з медичної галузі знань. На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України шанують і зберігають багатогранну наукову та навчальну спадщину вченого-авангардиста, який вніс вагомий здобуток у розбудову сучасної національної школи патофізіологів України. Олександр Васильович Атаман є одноосібним автором навчального посібника і підручника з патофізіології для студентів вищих медичних навчальних закладів. У 2000 році вийшов з друку навчальний посібник «Патологічна фізіологія в запитаннях і

відповідях», а у 2021 році побачило світ 6-те його видання. Підручник «Патофізіологія» (у 2-х томах) витримав 3 видання. Вони містять глибоко продуману за змістом і суттю поданого матеріалу навчальну інформацію, оригінальним методичним підходом, що не поступається перед іншими виданнями, у тому числі іноземних авторів. Студенти широко використовують їх при підготовці до єдиного державного кваліфікаційного іспиту (ЄДКІ), що запроваджений для здобувачів ступеня вищої освіти магістр за спеціальностями галузі знань «22 Охорона здоров'я», у складі якого передбачено тестовий іспит Крок-1.

Спогади доктор медичних наук, професора Шевченко О.М.

Людина з великої літери – це людина, яка надихає інших людей, ділячись своєю любов'ю до життя. Любити життя, незважаючи на всі його проблеми, дуже нелегко, але деяким людям з глибокою душею це вдається. Такою людиною був Олександр Васильович Атаман, український учений, педагог, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, віце-президент Наукового товариства патофізіологів України.

Пам'ятаю, коли вперше мене познайомив з Олександром Васильовичем мій учитель Клименко Микола Олексійович, і все моє професійне життя було пов'язане з цією видатною особистістю.

Мене завжди вражало вміння Олександра Васильовича позитивно спілкуватися з людьми, його велике прагнення допомагати у вирішенні проблем усім, хто потребував його допомоги та поради. Він завжди бути ввічливою, привітною, доброзичливою людиною.

Мене захоплювало його вміння глибоко мислити і аналізувати інформацію, вирішувати складні завдання, коли від його рішень залежить доля інших людей.

Важко переоцінити внесок Олександра Васильовича у розвиток української науки й освіти. Він був організатором кафедри фундаментальної підготовки студентів-медиків з фізіології та патофізіології, віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, створив потужну і знану в країні та за її межами школу патофізіологів, був автором унікального підручника з патофізіології, за яким навчаються сьогодні вітчизняні та іноземні студенти. Під його керівництвом захищені численні кандидатські та докторські дисертації.

Особливістю Олександра Васильовича як керівника був його справжній демократизм, простота, доступність, вміння розпізнавати в науковцях найкращі здібності.

Олександр Васильович Атаман був лідером у галузі патологічної фізіології як основного напрямку медичної науки, що створює її міцний фундамент. Світла пам'ять про людину, яка чесно і гідно прожила своє життя, залишивши по собі плоди своїх добрих справ, завжди буде в наших серцях.