

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2024. Т. 20, № 3
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024>
Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ МЕДИЦИНА		CONTENT MEDICINE
Марушко Є. Ю., Маньковський Г. Б., Джунь Я. Ю. Мікрovasкулярна стенокардія як причина ішемічної хвороби серця при відсутності значимого атеросклеротичного ураження коронарних артерій	4	Marushko E. Yu., Mankovsky G.B., Dzhun Ya.Yu Microvascular angina in patients with non-stenotic coronary lesions
Годік О.С. Дистальний спленоренальний шунт при хірургічному лікуванні портальної гіпертензії у дітей	9	Godik O. S. Distal splenorenal shunt in surgical treatment of portal hypertension in children
Кубрак М. А., Завгородній С. М., Данилюк М. Б. Використання ендоскопічних методів у комплексі лікування пацієнтів з ускладненими формами раку товстого кишківника	16	Kubrak M. A., Zavgorodnii S. M., Danilyk M. B. Using of endoscopic methods in the treatment of patients with complicated forms of colon cancer
Романюк О.Т., СклярOVA О.Є., Тютюник О.О., Фоменко І.С., СклярOV Є.Я., Кобилінська Л.І., Варі Ш.Ж. Роль адипокінів: адипонектину, вісфатину та ірисину в патогенезі та лікуванні артеріальної гіпертензії	24	Romaniuk O.T., Sklyarova H.E., Tiutiunnyk O.O., Fomenko I.S., Sklyarov E.Y., Kobylinska L.I., VariShandor G The role of adiponectin, visfatin and irisin in the pathogenesis and treatment of arterial hypertension
Сук С.А. Особливості розвитку і клінічного перебігу діабетичного макулярного набряку легкого ступеня тяжкості при цукровому діабеті 2 типу	34	Suk S.A. Features of the development and clinical course of mild diabetic macular edema in type 2 diabetes
Соколенко М.О. Неспецифічний протиінфекційний захист у хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів, тяжкості захворювання і коморбідної патології	44	Sokolenko M.O. Nonspecific antiinfective protection in patients with COVID-19 depending on gene polymorphism, disease severity and comorbidity
Ряба О.В., Чалий К.О., Голубовська О.А. Оцінка ризиків летальності від захворювання на COVID-19 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання в залежності від віку	53	Riaba O.V., Chalyy K.O. Golubovska O.A Assessment of mortality risks from COVID-19 in hospitalised vaccinated patients and patients after a previous illness depending on age

ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Марушко Ю.В., Костинська Н.Г. Оцінка ефективності саплементції хрому у дітей шкільного віку з ожирінням та поєднанням ожиріння з артеріальною гіпертензією	64	Marushko Yu.V., Kostynska N.G. Evaluation of the effectiveness of chromium supplementation in school-age children with obesity and the combination of obesity with arterial hypertension
СТОМАТОЛОГІЯ		DENTISTRY
Прощенко А.М. Оцінка клініко-рентгенологічних ознак корпусного зміщення нижньої щелепи у пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу при атрикуляційно-оклюзійних порушеннях	75	Proshchenko A.M. Evaluation of clinical and x-ray signs of body displacement of the lower jaw in patients with tmj dysfunction in articulation-occlusive disorders
Філоненко В.В. Принципи ортодонтичного лікування пацієнтів із вродженими однобічними незрощенням верхньої губи та піднебіння: біомеханічне обґрунтування	82	Filonenko V.V. Principles of orthodontic treatment of patients with congenital unilateral cleft upper lip and palate: biomechanical justification
ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я		PUBLIC HEALTH
Денисюк Л. І., Медведовська Н. В. Медико-соціальні аспекти офтальмологічної патології: різносторонній погляд на проблему	93	Denisyuk L. I., Medvedovska N. V. Medical-social aspects of ophthalmological pathology: a various view of the problem
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Копчак О.В., Дмитрашко В.В., Новіков Р.А., Яковець О.В. Особливості етіопатогенезу карієсу та пародонтиту у військовослужбовців: вплив стресових та генетичних чинників	102	Kopchak O.V., Dmytrashko V.V., Novikov R.A., Yakovets O.V. Features of etiopathogenesis of caries and periodontitis in military personnel: influence of stress and genetic factors
Любарєць Т. Ф., Сич О. Г. Роль тромбоцитарного фактора росту PDGF як предиктора фібротичних змін при патології легень	112	Liubarets T. F., Sych O. G. The role of platelet growth factor PDGF as a predictor of fibrotic changes in lung pathology
Тарамбула С.Ю. Роль генетичного поліморфізму у розвитку та прогресуванні міопії	123	Tarambula S.Yu. The role of genetic polymorphism in the development and progress of myopia
Біляков А.М., Франчук В.В., Ванчуляк О.Я. Використання віртопсії при судово-медичній експертизі повішення	132	Bilyakov A.M., V.V. Franchuk V.V., Vanchuliak O.Ya. The using of virtopsia in forensic medical examination of hanging
Темірова О.А., Христич К.П. Вплив мелатоніну на якість сну	140	Temirova O.A., Khrystych K.P. Influence of melatonin on sleep quality

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ		CLINICAL CASES
Діпак Чаулагайн, Володимир Смоланка, Андрій Смоланка, Тарас Гаврилів Клінічна корисність мультимодальної візуалізації та нейромоніторингу при краніотомії у стані неспання для гліоми низького ступеня: звіт про випадок та огляд літератури	152	<i>Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka, Taras Havryliv</i> Clinical utility of multimodal imaging and neuro-monitoring in awake craniotomy for low-grade glioma: a case report and literature review
Мальчевська Т.Й., Лук'янчук В.А. Прогресуюча венозна тромбоемболія та варфарин-індукційний некроз шкіри на фоні цукрового діабету 2 типу в поєднанні із супутнім захворюванням: клінічний випадок	160	<i>Malchevska T.Y., Lukianchuk V.A.</i> Progressive venous thromboembolism and warfarin-induced skin necrosis on background diabetes mellitus type 2 in combination with accompanied disease: a clinical case
ЛИСТ ДО РЕДАКЦІЇ		LETTER TO THE EDITOR
Vitorino M. dos Santos, Taciana A.M. Sugai, Lister A.M. dos Santos Криптококоз та ВІЛ-інфекція/СНІД	169	<i>Vitorino M. dos Santos, Taciana A.M. Sugai, Lister A.M. dos Santos</i> Cryptococcosis and HIV-infection/AIDS

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ ЯК ПРИЧИНА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ВІДСУТНОСТІ ЗНАЧИМОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Марушко Є. Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Маньковський Г. Б. <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

Джунь Я. Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0343-5002>

ДУ «Науково-практичний медичний центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України»,
Київ, Україна

ievgen.marushko@gmail.com

Актуальність. За різними джерелами літератури, у від 1/3 до 1/2 пацієнтів, у яких спостерігаються скарги, що свідчать про стенокардію, не виявляють обструктивного ураження вінцевих судин під час проведення інвазивної коронарографії. Ці пацієнти відносяться до категорії INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries). Основною патогенетичною причиною цього є коронарна мікрovasкулярна дисфункція (КМД), яка проявляється порушенням резерву коронарної вазодилатації.

Ціль: аналіз резерву коронарної вазодилатації та виявлення ехокардіографічних ознак ішемії міокарду у пацієнтів із стенокардією напруги та нестенозуючим атеросклерозом вінцевих судин на основі даних інвазивної коронарографії.

Матеріали та методи. У рамках дослідження було проаналізовано 321 пацієнтів з діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема стенокардією напруги, яким проведено інвазивну коронарографію. У цій групі пацієнтів були виявлені інтактні коронарні артерії або з нестенозуючими атеросклероз. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція, підтверджена зниженим індексом резистентності коронарного кровотоку (іРКК), була виявлена у 78.2% хворих з ІХС, у яких не було гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. У даних пацієнтів спостерігалось значиме зниження показника GLS $-15,2 \pm 0,5\%$ порівняно із вихідними $-20,5 \pm 0,4\%$ за рахунок переважно сегментарних розладів – ознаки ішемії міокарду.

Висновок. Стрес-ехокардіографія із застосуванням strain imaging в поєднанні із внутрішньовенним введенням дипіридамола була ефективним методом для одночасного виявлення порушення резерву коронарної вазодилатації та підтвердження ішемії міокарду. Даний підхід може розглядатися як допоміжний у виявленні та оцінці стану пацієнтів з ІХС, дозволяючи більш точно встановити діагноз та обрати належне лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, мікрovasкулярна стенокардія, коронарна мікрovasкулярна дисфункція, стрес-ехокардіографія, індекс резерву коронарного кровотоку.

Актуальність. На сьогоднішній день ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням, а її ускладнення (гострий інфаркт міокарду, ішемічна кардіоміопатія) залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації [1]. Не зважаючи на те, що основним патогенетичним механізмом ішемії міокарду є обмеження кровотоку в серцевому м'язі внаслідок стенозування просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усуненим шляхом

реваскуляризації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [2]. Зокрема була виділена окрема нозологія – INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries).

Згідно з різними джерелами літератури, близько 1/2 – 1/3 пацієнтів, скарги яких відповідають типовій картині стенокардії, при проведенні інвазивної коронарографії не

мають обструктивного ураження коронарних артерій (стеноз просвіту по діаметру $\geq 50\%$) [3, 4, 5, 6]. При об'єктивно підтвердженій ішемії міокарду (тест з фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографія або стрес-MPT серця) ці пацієнти відносяться до групи INOCA. Головним патогенетичним механізмом даної проблеми є коронарна мікроваскулярна дисфункція (КМД), яка проявляється недостатньою вазодилатацією або парадоксальним вазоспазмом вінцевих артерійол в момент підвищення потреби міокарду в кисні та клінічно відповідає стенокардії напруги [3, 6]. Жінки частіше від чоловіків страждають INOCA [3, 5, 6, 7]. В реальній клінічній практиці частіше за все після негативних результатів коронарографії, симптоми цієї групи пацієнтів визначаються як «несерцеві», а хворі відправляються до суміжних спеціалістів (невропатолог, гастроентеролог тощо), основна проблема у яких залишається не діагностованою.

Відомо, що хворі із КМД мають високий ризик виникнення великих серцево-судинних подій, такі як інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність та підвищену загальну смертність [2, 8, 9]. Тому вчасна і правильна діагностика й лікування даного стану є важливим у пацієнтів із ІХС. У діагностиці ІХС при підозрі на КМД необхідно провести комплексне оцінювання стану коронарного кровообігу, включаючи об'єктивне підтвердження ішемії міокарду (для відсортування групи хворих із справді некардіальною патологією) та визначення коронарного вазодилаторного резерву.

Ціль: аналіз резерву коронарної вазодилатації та виявлення ехокардіографічних ознак ішемії міокарду у пацієнтів із стенокардією напруги та нестенозуючим атеросклерозом вінцевих судин на основі даних інвазивної коронарографії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У період із 2016 по 2019 роки, дослідження проводилося у Клініці для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр

кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Після отримання інформованої згоди, було обстежено 321 пацієнтів із клінічним діагнозом ІХС, яким проводили інвазивну коронарографію. Критерії включення включали клінічний діагноз стенокардії напруги, підтверджену ішемію міокарда на ЕКГ або ехокардіографії, позитивний або сумнівний результат ЕКГ тесту з фізичним навантаженням, а також відсутність значущих стенозів у коронарних артеріях за даними коронарографії.

До критеріїв виключення віднесено наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда, серйозні порушення клапанів серця та стеноз коронарних артерій $\geq 50\%$ за даними коронарографії. Ехокардіографія (Ехо-КГ) виконувалася з використанням ультразвукового сканера Vivid iQ та трансторакального секторального датчика X5-1. Протокол дослідження включав різноманітні виміри та оцінки, в тому числі оцінку кінезу стінок лівого шлуночка для виявлення ішемії міокарда.

Strain imaging під час ехокардіографії було проведено за стандартним протоколом на апараті Vivid iQ з електрокардіографічною синхронізацією фазованим трансдьюсером з частотою 2–4 МГц. Оцінювання глобального та сегментарного strain було важливим у виявленні сегментарних аномалій та гіпокінезії. Глобальний повздовжній strain розглядався як середнє посегментарних значень ЛШ. Оцінки на рівні від 0 до -17 вважались патологічними.

Ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамола. Тест проводився під моніторингом артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. В лежачому положенні на лівому боці проводилися вихідні заміри показників strain, оцінювали сегментарну скоротливість ЛШ та проводили виміри резерву коронарного резерву кровотоку (описано нижче). Дипіридабол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, надалі інфузію зупиняли на 4 хвилини і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини після чого проводили повторні

заміри вказаних вище величин. У випадку розвитку побічних ефектів від дипіридамолу в/в вводився амінофілін в дозі 120-240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двохкамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу.

Коронарний резерв кровотоку визначали як:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0} \quad (1),$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, $iPKK$ – індекс резерву коронарного кровотоку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 321 пацієнтів, що відповідали критеріям включення та не мали критерії виключення чоловіків було 103 (32,1%), жінок – 218 (67,9%). Середній вік хворих становив $58,2 \pm 3,3$ роки. Всім пацієнтам у зв'язку із клінічною симптоматикою стенокардії напруги та позитивними або сумнівними результатами тесту з фізичним навантаженням було проведено інвазивну коронарографію. В 61 (19,0%) випадках коронарні артерії були інтактними, тоді як у інших 260 (81,0%) пацієнтів був виявлений нестенозуючий атеросклероз коронарних артерій.

Частота виявлення патологічних значень індексу резерву коронарного кровотоку серед пацієнтів зі стенокардією напруги та відсутністю гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій представлена в таблиці 1.

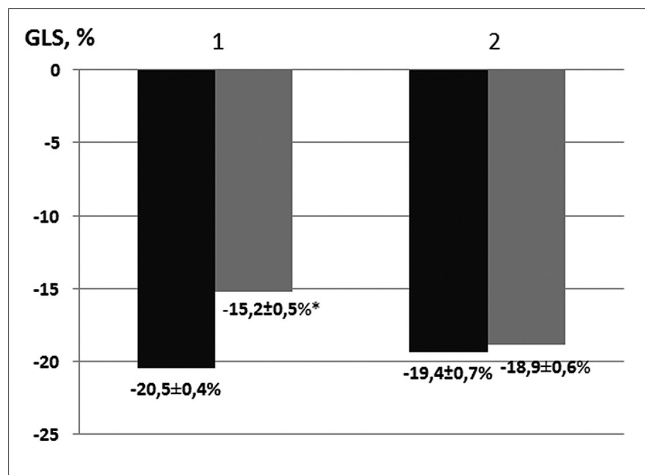
Як видно із даних таблиці 1, коронарна мікроvasкулярна дисфункція (знижений показник $iPKK$) мала місце більш ніж у $\frac{3}{4}$ хворих з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Пацієнти надалі були розподілені на 2 групи: з коронарною

мікроvasкулярною дисфункцією ($n=251$) та без неї ($n=70$). Під час введення дипіридамолу вивчалися показники global longitudinal strain (GLS), зниження якого розцінювалося як ознака ішемії міокарду. Дані представлені на малюнку 1.

Таблиця 1

Частота виявлення патологічних значень індексу резерву коронарного кровотоку серед пацієнтів зі стенокардією напруги та відсутністю гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій

$iPKK$	Хворі зі стенокардією напруги та відсутністю значимих стенозів вінцевих судин ($n = 321$)	
	N	%
≥ 2	70	21,8
< 2	251	78,2



Мал. 1. Динаміка середніх значень global longitudinal strain (GLS) в групах хворих з (1) та без (2) КМД

Примітки: * – $p < 0,05$ (згідно даних t-критерію перевірки гіпотез).

Достовірна різниця в середніх показниках до та після введення дипіридамолу; 1 – група хворих з КМД ($n=251$); 2 – група хворих без КМД ($n=70$).

Як видно із даних мал. 1, в групах пацієнтів, що мали та не мали КМД вихідні показники GLS були статистично порівнянними, тоді як на фоні в/в введення дипіридамолу в першій групі на відміну від другої спостерігалася достовірне зниження середнього показника GLS. Це було інтерпретовано нами, як ішемію

міокарду внаслідок мікроваскулярної стенокардії. При цьому, хоча статистично вивчався інтегральний показник (GLS), його зниження як правило спостерігалось за рахунок сегментарних порушень в ділянці верхівки перегородки та передньої стінки ЛШ (мал. 2).

Таким чином, у 78,2% хворих зі стенокардією та відсутністю гемодинамічно значимих уражень вінцевих судин було виявлено КМД, в даній групі хворих під час стрес-ехокардіографії мали місце ультразвукові ознаки ішемії міокарду. Ці пацієнти були класифіковані, як такі, що мають ІХС: мікроваскулярну стенокардію, внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції.

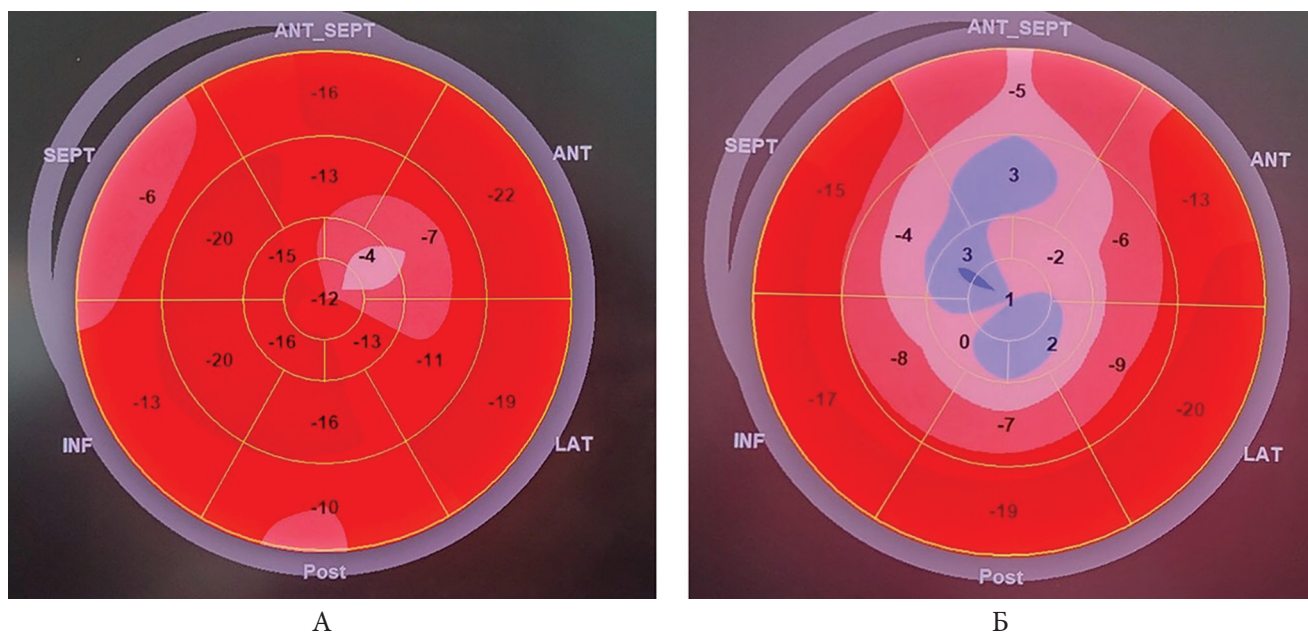
ВИСНОВКИ

1. У 78,2% хворих зі стенокардією та відсутністю гемодинамічно значимих уражень вінцевих за даними інвазивної коронарографії мала місце мікроваскулярна стенокардія.
2. Стрес-ехокардіографія зі strain imaging на фоні внутрішньовенного введення дипіридамола є ефективним методом одночасного виявлення порушення резерву коронарної вазодилатації та підтвердження ішемії міокарду, яку вона викликає.

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

REFERENCES

1. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020;41(37):3504-3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
2. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J. 2012;33(6):734-744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
3. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of



Мал. 2. Вихідна діаграма bull-eye у пацієнта КМД до введення дипіридамола (А) та сегментарні порушення переважно у верхівкових та передніх відділах ЛШ на фоні введення дипіридамола (Б).

- diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018; 250:16-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068
4. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol.* 2018;41(2):185-193. DOI: 10.1002/clc.22894
 5. Tjoe B, Barsky L, Wei J, Samuels B, Azarbal B, et al. Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(10):561-571. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20140
 6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 7. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(4):856-870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006
 8. Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. Classification, Diagnosis, and Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med.* 2022 Aug 8;11(15):4610. DOI: 10.3390/jcm11154610
 9. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018; 39(10): 840-849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721

Article history:

Received: 12.07.2024

Revision requested: 15.07.2024

Revision received: 25.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

MICROVASCULAR ANGINA IN PATIENTS WITH NON-STENOTIC CORONARY LESIONS

Marushko E. Yu., Mankovsky G.B., Dzhun Ya. Yu.

Government Institution The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ievgen.marushko@gmail.com

Background. According to various literature data, from 1/3 to 1/2 of patients whose complaints correspond to a typical picture of angina pectoris do not have obstructive lesions of the coronary vessels during invasive coronary angiography. These patients belong to the INOCA group. The main pathogenic mechanism of this problem is coronary microvascular dysfunction (CMD), which manifests as a violation of the coronary vasodilation reserve.

Aim: to evaluate reserve of coronary vasodilatation and to determine the echocardiographic signs of myocardial ischemia in patients with angina pectoris and non-stenotic atherosclerosis of the coronary vessels according to the data of invasive coronary angiography.

Materials and methods. We included 311 patients with a clinical diagnosis of «CAD: angina pectoris» who underwent invasive coronary angiography and who had intact coronary arteries or non-stenotic lesions were consecutively examined. Coronary microvascular dysfunction (reduced iCFR index) occurred in 78.1% of patients with coronary heart disease without hemodynamically significant lesions of the coronary arteries. In those patients, a significant decrease in the GLS indicator was observed $-15.2 \pm 0.5\%$ compared to the baseline $-20.5 \pm 0.4\%$ mainly due to segmental disorders - signs of myocardial ischemia.

Conclusion. Stress echocardiography with strain imaging during intravenous dipyridamole was an effective method for simultaneously detecting violation of the coronary vasodilatation reserve and confirming the myocardial ischemia.

Key words: coronary heart disease, microvascular angina, coronary microvascular dysfunction, stress echocardiography, coronary blood flow reserve index.

DISTAL SPLENORENAL SHUNT IN SURGICAL TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Godik O. S. <https://orcid.org/0000-0002-1084-9484>

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;
National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt", Kyiv, Ukraine*

ogodik@gmail.com

Background. Management of pediatric patients with portal hypertension (PH) has evolved considerably in recent years. Physiologic shunts and successful liver transplant has changed the paradigm of portal hypertension surgery. However, pediatric patients with noncirrhotic causes of PH and unfavorable anatomy, and patients with cirrhotic causes require other radical surgical approaches. There is a lack of publications on pediatric cohorts in which other surgical procedures, including DSRS, was performed.

Aim: to analyze effectiveness of DSRS in treatment of most dangerous PH symptoms: esophageal varices grade and bleeding episodes recurrence, splenomegaly, thrombocytopenia and anemia, and to assess DSRS survival in different groups of patients.

Materials and methods. A single-center retrospective study was performed. In 37 children underwent distal splenorenal shunt (DSRS) was performed in the period from January 2011 to January 2022. The mean follow-up period was 55.4±6.1 months.

Results. Patients of the study group (n=37,100%) were divided into two groups according to etiological factor, that caused PH: 29 (78.3%) were diagnosed EHPVO, and 8 (21.7%) – HPH. Comparison showed difference in spleen volume (p=0.009) and follow-up duration (p=0.001). DSRS resolved thrombocytopenia, anemia and decreased the spleen size in all the patients, platelets count increase in patients of both EHPVO (p=0.009) and HPH patients (p=0.021) and hemoglobin level increase in EHPVO patients (p=0.037). Varices grade comparison showed involution in both groups (p<0,001). However, DSRS dysfunction was observed in 8 (28.5%) patients from EHPVO group and in 1(12.5%) in HPH group. DSRS survival in EHPVO patients was assessed 0.309 (95%CI 0.0186-0.708) with no difference in overall shunt survival between groups.

Conclusion. DSRS showed good results in resolving dangerous symptoms of PH in both study groups with non-cirrhotic (EHPVO) and cirrhotic (HPH) causes of PH, with significant thrombocyte count increase and varices grade involution. However, despite no difference was found in DSRS survival between study groups, DSRS survival in patients with EHPVO reached median survival by 136 months.

Key words: portal hypertension, distal splenorenal shunt, shunt dysfunction, recurrent variceal bleeding, children.

Background. Management of pediatric patients with portal hypertension (PH) has evolved considerably in recent years. Development of physiologic shunts (meso-Rex bypass) and successful liver transplant has changed the paradigm of portal hypertension surgery. [1]. Surgical treatment is typically reserved for those patients who have failed medical and endoscopic measures, or who have significant sequela of portal venous hypertension, including significant splenomegaly [2]. While it is world-wide accepted, that children with extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) and PH that results from it are to be investigated and, if suitable, offered the mesenteric-to-left portal vein bypass [3,4], for children with hepatic form of portal

hypertension (HPH), other words it is in the setting of decompensated liver disease it is mostly offered to manage medically (via endoscopy) or radiologically (via transjugular intrahepatic portosystemic shunt) with the aim to offer liver transplant after this initial treatment [1,2,5]. There is a lack of publications on pediatric cohorts in which other surgical procedures, including DSRS, was performed.

Aim: to analyze effectiveness of DSRS in treatment of most dangerous PH symptoms: esophageal varices grade and bleeding episodes recurrence, splenomegaly, thrombocytopenia and anemia, and to assess DSRS survival in different groups of patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients data were collected from case-records retrospectively. 308 case histories of children diagnosed portal hypertension were analyzed, in the period from January 2011 to January 2022, 226 (73.3%) out of which underwent surgical treatment. In 37 (16.4%) children distal splenorenal shunt (DSRS) was performed. The mean follow-up period was 55.4 ± 6.1 months.

For all patients, the following criteria were analyzed: gender, age of disease debut, variceal bleeding as initial symptom, underlying pathology, basic laboratory (thrombocytes count and hemoglobin level) and ultrasound results (initial and following spleen volume), endoscopic examination results (initial and following varices grade), recurrent bleeding episodes, shunt dysfunction. Examination was as follows: CBC with thrombocytes count, ultrasonography (US) in gray scale with spleen volume measurement (using the standard prolate ellipsoid formula: $\text{length} \times \text{width} \times \text{depth} \times 0.523$), color Doppler, and spectral Doppler tracings, using Samsung RS80A-UA, convex transducer (mean frequencies 1–7 MHz). Endoscopy was performed using endoscopes GIF-H185, GIF-Q150, GIF-XQ260, Olympus LTD, Japan. Esophageal varices grade was assessed according to Japanese Research Society for Portal Hypertension [6]. DSRS was performed according to a standard method [7] by the same surgeon.

Statistical analysis was preformed using IBM SPSS for Windows version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and EZR Statistical Software, v.1.6 (The R Foundation for Statistical Computing). Data distributions were compared (for different surgical methods) using the paired Student's t-test or Wilcoxon criteria. Kaplan-Meier estimator was used to assess shunt survival. Scheffé's test, Kruskal-Wallis and dispersion analysis were used for multiple comparisons, and Dunn test were used to compare the endoscopic follow-up results. Chi-square test was used to assess nonparametric data analysis for varices regression assessment. A P-value <0.05 was considered statistically significant.

The Committee on Clinical Investigation

of Bogomolets National Medical University approved this study (Protocol №141 27.01.2021). All the studies were conducted according to implemented guidelines in consideration of GCP-ICH, Declaration of Helsinki and declaration of Istanbul. The written informed consent of all participants' parents/guardians was achieved.

RESULTS

Patients of the study group ($n=37, 100\%$) were divided into two groups according to etiological factor, that caused PH: 29 (78.3%) were diagnosed EHPVO, and 8 (21.7%) – HPH. The EHPVO was confirmed in all patients by ultrasound with a sonographic Doppler study of the portal system and computed tomography. Underlying liver disease when suspected was confirmed by liver biopsy before the surgery.

In EHPVO group 13(35.1%) had umbilical catheter in anamnesis because of complicated labor and delivery, that required following treatment within neonatal intensive care unit. In 24(64.9%) patients EHPVO was considered idiopathic.

In PH group biopsy showed idiopathic fibrosis in 4(50%) patients. Other diagnoses included Polycystic kidney disease accompanied by liver fibrosis ($n=2$; 25%), cystic fibrosis ($n=1$; 12.5%), and autoimmune hepatitis ($n=1$; 12.5%).

Comparison of the study groups' homogeneity according to the primary clinical, ultrasound, laboratory and endoscopic examination at initial admission are represented in Table 1.

As it is seen, no significant difference revealed between groups except the spleen volume which was greater in PHP patients ($p=0.009$) and the general follow-up of the EHPVO patients is longer ($p=0.001$). In general, most patients of both groups presented symptoms of OH, such as splenomegaly, hypersplenism (here – thrombocytopenia), anemia, high grade varices and variceal bleeding episodes.

The indications to operation were high grade (II-III), manifestation of preoperative recurrent bleeding episodes, significant splenomegaly with thrombocytopenia progression. All the patients from PHP group were additionally assessed by standard scales for end stage liver diseases [8,9] to

Table 1

Comparison of the study groups' homogeneity according to the primary clinical, ultrasound, laboratory and endoscopic data

Variable	Patients with EHPVO	Patients with HPH	P value
Sex (%) Male Female	19 (67.8%) / 9 (32.2%)	4 (50%) / 4 (50%)	0.620 ¹
Age at diagnosis (median (Q1÷Q3))	5 (3÷9)	11 (7÷16)	0.250 ²
Platelets count per mm ³ (median (Q1÷Q3))	81 (65÷121)	56 (48÷86)	0.052 ²
Hemoglobin level g/l (median (Q1÷Q3))	93.5 (82÷110)	97 (85÷106)	0.924 ²
Spleen volume (cm ³) (median (Q1÷Q3))	384 (276÷420)	863 (420÷1104)	0,009 ²
Esophageal varices grade II-III (%)	25 (89.2%) / 3 (10.8%)	6 (75%) / 2 (25%)	0.670 ³
Variceal bleeding as a debut sign(%) YesNo	19 (67.8%) / 9 (32.2%)	3 (37.5%) / 5 (62.5%)	0,266 ¹
Preoperative recurrent bleeding episodes (%) YesNo	6 (21.4%) / 22 (78.6%)	2 (25%) / 6 (75%)	0.789 ¹
DSRS dysfunction (%) YesNo	8 (28.5%) / 20 (71.5%)	1 (12.5) / 7 (87.5%)	0.634 ¹
Follow up, months (mean±SD)	61.79±7.4	30.38±4.95	0,001 ⁴

assess the stage of pathogenic process in dynamics, and surgery was considered only when the patients was assessed, as stable, with scores not more than 10 in both scales. Early postoperative period was uneventful in all patients.

DSRS dysfunction was observed in 8 (28.5%) patients from EHPVO group; shunt thrombosis, accompanied by a recurrent bleeding and splenomegaly with thrombocytopenia progression occurred in a period from 1 week to 136 months

after surgery. All patients with DSRS dysfunction underwent repeated surgeries, among which . In HPH group (n=1,12.5%) patient manifested recurrent bleeding 24 months after initial shunting procedure. DSRS thrombosis was diagnosed and splenectomy with complete portoazygos disconnection.

Kaplan-Meyer survival analysis was performed to estimate and compare DSRS survival in both groups of patients (Fig. 1).

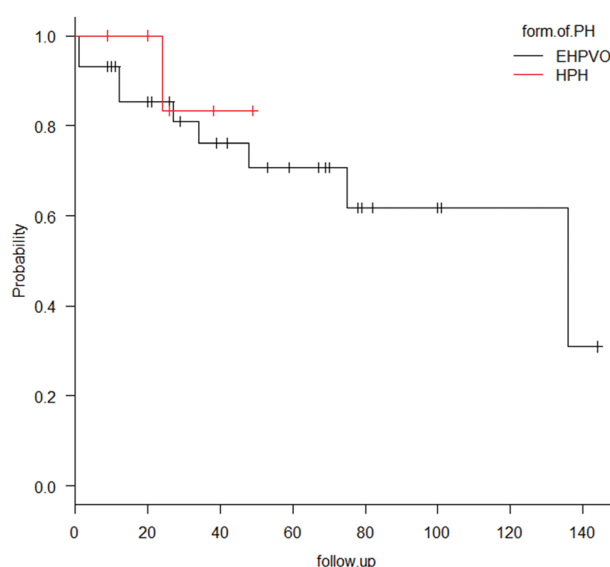


Fig. 1. Shunt survival (Kaplan-Meier curve) for DSRS in patients with HPH (red uniform line) 0.833 95%CI(0.237-0.975), versus DSRS in patients with EHPVO (black uniform line) 0.309 95%CI(0.0186-0.708)

Median overall shunt survival was not reached by the patients of the HPH group. No difference was found in the survival between two groups ($p=0.631$).

The dynamics in laboratory tests, spleen volume, between initial admission, the first postoperative month after DSRS and the end of study period (long-term follow up) is shown in Table 2. The results were compared in pure DSRS ($n=20$ in EHPVO group and $n=7$ in HPH group), patients after repeated surgical interventions are excluded from the comparison.

Notes: 1 Kruskal-Wallis test; 2 multiple comparison, dispersion analysis; 3 Scheffe test.

DSRS resolved thrombocytopenia, anemia and decreased the spleen size in all the patients, with significant difference achieved in platelets count increase in patients of both EHPVO and HPH groups ($p=0.009$ and $p=0.021$ correspondingly) and in hemoglobin level increase in EHPVO patients ($p=0.037$).

As the first endoscopy is performed not earlier than 6 months after the surgery, endoscopy results were not included into the Table 2. By the time the study was completed, the decrease in varices grade was observed in most patients, grade I varices were registered in 14(65,5%) patients of EHPVO group and in 7(100%) in HPH group. Chi-square

test was used to analyze the varices involution and revealed the difference $p<0,001$ between initial and long-term endoscopic results in both EHPVO and HPH patients.

There was zero mortality in both study groups.

DISCUSSION

Symptomatic PH in pediatric patients manifests with life-threatening symptoms, such as variceal, and others, such as splenomegaly, hypersplenism, anemia, ascites [2,3,6,10]. bleeding EHPVO in pediatric patients is the main cause of portal hypertension [1,9]. Despite the successful development of endoscopic treatment methods, where band ligation showed its effectiveness in primary bleeding prophylaxis in pediatric patients [6], the method is temporal and does not influence the portal pressure as is [1,6,11,12], while the mortality from variceal bleeding in pediatric population remains high, assessed up to 19% [12]. Against the background of the lack of worldwide standardized surgical approaches to the PH treatment in children, all prominent clinics and authors agreed Rex(mesoportal) shunt to be the golden standard of PH surgical treatment [1-4,13,14], though since its first description it was clear favorable anatomy is required for Rex-shunt to be feasible [2,4,14].

Table 2

Comparison of the experimental groups' primary, postoperative and final US and laboratory results

Variable		Primary results	Postoperative	Final results	p-value
Spleen volume	EHPVO	540 (275÷689)	401 (330÷481)	386 (228÷545)	0.250 ¹
(cm ³) (median (Q1÷Q3))	PHP	774.4 (420.4÷1128)	494.1 (274.7÷713.5)	436.7 (256.5÷616.9)	0.084 ¹
Platelets count per mm ³ (median (Q1÷Q3)) (mean±SD)	EHPVO	79.5 (55÷102)	93.5 (78÷156)	122 (96÷168)	0,009 ¹
	PHP	67±9.8	142.1±24.4	158±27..7	0.021 ² 0.03 ³
Hemoglobin g/l (mean±SD)	EHPVO	94.8±5.4	99.25±3.7	110.1±3.08	0.037 ² 0.04 ³
	PHP	97.0±4.3	115.7±8.6	116.3±9.8	0.161 ²

Moreover, the so called “golden standard” of PH surgical treatment cannot be used in patient with HPH, as their portal vein is safe, and the shunting would not influence the resistance of liver parenchyma, and therefore, would not decrease the portal pressure [2,5,6,15]. Other surgical options are to be thought of in EHPVO patients with unfavorable anatomy and for HPH patients. In one of the earliest publications, in 1978 Maksoud et. al. described the group of 7 pediatric patients with cirrhosis and symptomatic PH, in which DSRS, end-to-side anastomosis, was considered safe and effective for leaving the intestinal portal inflow into the liver without changes [16].

Nevertheless, two of seven described shunts developed thrombosis. In later publication by Moon et. al. [17] we find a group of 10 EHPVO and 5 cirrhotic pediatric patients, in which indication to DSRS was severe thrombocytopenia, successfully treated by the shunting procedure. In general, most described groups are relatively small, with relatively short follow up period. The indications for DSRS in EHPVO patients of our study were based on peculiarities of vascular anatomy and vessels patency. As for HPH patients, DSRS is called the “bridge” to transplantation by some authors [17,18], not causing the major changes in vascular anatomy and having more positive results regarding encephalopathy in comparison to TIPS. In our study the HPH patients were selected for DSRS considering mentioned details, and their continuous liver function stability according to accepted liver end stage diseases scales. The results of current study confirmed the results of previous smaller groups regarding the ability of DSRS to resolve varices, and signs of cytopenia.

Moreover, in both groups insignificant spleen volume decrease was observed, and hemoglobin level increase, significant in EHPVO patients. At the same time, DSRS survival is to be discussed separately: in EHPVO group it was assessed 0.309 95%CI 0.0186-0.708, with 9(32.2%) cases of shunt thrombosis occurred. Authors hypothesis is – the surgical approach results into the division of the portal system into the “left” (splenic) and “right” (splanchnic), with following portal pressure increasement within the left one, and new

collaterals around spleen and pancreas appearance to compensate the high portal pressure again.

Thus it might reduce the flow within DSRS, the shunt becomes deserted and thrombosis develops. As a PH treatment option, DSRS must be considered effective in thrombocytopenia resolving and varices involution.

CONCLUSION

1. DSRS showed appropriate results in resolving dangerous symptoms of PH in both study groups with non-cirrhotic (EHPVO) and cirrhotic (HPH) causes of PH, with significant thrombocyte count increase in both groups ($p=0.009$ in EHPVO patients and $p=0.021$ in HPH patients).
2. Varices grade involution was also significant in both study groups ($p<0,001$). However, despite no difference was found in DSRS survival between study groups, DSRS survival in patients with EHPVO was 0.309 95%CI 0.0186-0.708, reaching median survival by 136 months, which might result from division of portal system into “left” and “right” with following portal pressure increasement and new collaterals appearance; thus shunt becomes deserted and thrombosis develops. Further studies are required to prove this hypothesis.

Sources of funding. The present study was supported by the Ministry of Health of Ukraine (project no. 0122U001363 “Experimental justification of portal hypertension surgical treatment method in children according to molecular, morphological, and functional changes in liver”).

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

Acknowledgments. The author would like to thank anonymous reviewers for their useful comments and suggestions for improving the manuscript.

Consent to publish and contributions. Author conceived the study, performed experiments and analyzed the data, drafted the manuscript, revised it, critically reviewed and approved the final manuscript.

REFERENCES

- Scholz S, Sharif K. Surgery for portal hypertension in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 Jun;13(3):279-85. DOI: 10.1007/s11894-011-0186-8. PMID: 21424236.
- Young V, Rajeswaran S. Management of Portal Hypertension in the Pediatric Population: A Primer for the Interventional Radiologist. *Semin Intervent Radiol.* 2018 Aug;35(3):160-164. DOI: 10.1055/s-0038-1660794. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30087518; PMCID: PMC6078695.
- Jhang J, Li L. Rex Shunt for Extra-Hepatic Portal Venous Obstruction in Children. *Children (Basel).* 2022;9(2): 297. DOI: 10.3390/children9020297.
- Wang RY, Wang JF, Sun XG et al. Evaluation of Rex shunt on cavernous transformation of the portal vein in children. *World J Surg.* 2017;41:1134-1142. DOI:10.1007/s00268-016-3838-x.
- Raissi D, Brahmabhatt S, Yu Q, Jiang L, Liu C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for pediatric portal hypertension: A meta-analysis. *J Clin Imaging Sci.* 2023 Jun 26; 13:18. DOI: 10.25259/JCIS_36_2023. PMID: 37405364; PMCID: PMC10316155.
- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, Lorenz JM, Squires RH, Superina RA, Thompson AE, Mazariegos GV; expert panel of the Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant.* 2012 Aug;16(5):426-37. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01652.x.
- Mitchell RL, Ignatius JA. Distal splenorenal shunt: standard procedure for elective and emergency treatment of bleeding esophageal varices. *Am J Surg.* 1988 Sep;156(3 Pt 1):169-72. DOI: 10.1016/s0002-9610(88)80057-6
- Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Fukuzato Y, Fujita S, Nishi T. Evaluation of the PELD risk score as a severity index of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2003 Jul;38(7):1001-4. DOI: 10.1016/s0022-3468(03)00179-9.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):91-6. DOI: 10.1053/gast.2003.50016.
- Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Rouassant SH, Nares-Cisneros J, Zárate-Mondragón F, González-Ortiz B, Chávez-Barrera JA, Vázquez-Frías R, Martínez-Marín EJ, Marín-Rentería N, Bojórquez-Ramos MDC, De León YAC, Ortiz-Galván RC, Varela-Fascinetto G. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol.* 2013 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-S24. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6.
- Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* 2017 Feb;66(2):320-327. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.006. Epub 2016 Sep 20.
- dos Santos JM, Ferreira AR, Fagundes ED, Ferreira AP, Ferreira LS, Magalhães MC, Bittencourt PF, Carvalho SD, Figueiredo Filho PP, Penna FJ. Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jan;56(1):93-8. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318267c334.
- Bambini DA, Superina R, Almond PS et al. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *Journal of Pediatric Surgery.* 2000; 35(1): 13-8. DOI: 10.1016/s0022-3468(00)80005-6.
- Carollo V, Marrone G, Cortis K et al. Multimodality imaging of the Meso-Rex bypass. *Abdominal Radiology.* 2019;44(4):1379-1394. DOI:10.1007/s00261-018-1836-1.
- Vogel CB. Pediatric portal hypertension: A review for primary care. *Nurse Pract.* 2017 May 12;42(5):35-42. DOI: 10.1097/01.NPR.0000515427.91649.91.
- Maksoud JG, Miles S, Pinto VC. Distal splenorenal shunt in children. *J Pediatr Surg.* 1978 Jun;13(3):335-40. DOI: 10.1016/s0022-3468(78)80410-2.

17. Moon SB, Jung SE, Ha JW, Park KW, Seo JK, Kim WK. The usefulness of distal splenorenal shunt in children with portal hypertension for the treatment of severe thrombocytopenia and leukopenia. *World J Surg.* 2008 Mar;32(3):483-7. DOI: 10.1007/s00268-007-9356-0.
18. Pomposelli J, Tongyoo A, Jenkins R, Akoad M, Lewis W, Pomfret E. Distal Splenorenal Shunt (DSRS): A Durable Bridge to Liver Transplantation [abstract]. *Am J Transplant.* 2015; 15 (suppl 3).

Article history:**Received: 10.06.2024****Revision requested: 15.06.2024****Revision received: 25.07.2024****Accepted: 25.09.2024****Published: 30.09.2024**

ДИСТАЛЬНИЙ СПЛЕНОРЕНАЛЬНИЙ ШУНТ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ

Годік О.С.

Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна
Національна спеціалізована дитяча лікарня «Охматдит», Київ, Україна

ogodik@gmail.com

Актуальність. За останні роки лікування дітей із портальною гіпертензією (ПГ) значно вдосконалилося. Фізіологічне шунтування та успіхи в трансплантації печінки змінили парадигму хірургії портальної гіпертензії. Проте діти з нециротичними причинами ПГ і несприятливою анатомією, а також пацієнти з циротичними причинами потребують інших радикальних хірургічних підходів. Публікацій про педіатричні когорти, яким виконувалися інші хірургічні втручання, у тому числі дистальне спленоренальне шунтування (ДСРШ), недостатньо.

Ціль: проаналізувати ефективність ДСРШ у лікуванні найбільш небезпечних симптомів ПГ: рецидивів кровотечі з варикозного розширення вен стравоходу, спленоменгальї, тромбоцитопенії та анемії, а також оцінити виживаність при ДСРШ у різних групах пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове ретроспективне дослідження. 37 дітям у період з січня 2011 р. по січень 2022 р. виконано ДСРШ. Період спостереження склав $55,4 \pm 6,1$ міс. **Conclusion.** Stress echocardiography with strain imaging during intravenous dipyridamole was an effective method for simultaneously detecting violation of the coronary vasodilatation reserve and confirming the myocardial ischemia.

Результати. Пацієнти ($n=37$ 100%) були розподілені на дві групи за етіологічним фактором, що спричинив ПГ: у 29 (78,3%) діагностовано допечінкову (ДфПГ), у 8 (21,7%) – печінкову (ПфПГ) форму ПГ. Порівняння груп показало різницю в об'ємі селезінки ($p=0,009$) і тривалості спостереження ($p=0,001$). ДСРШ усунула тромбоцитопенію, анемію та зменшила розмір селезінки в усіх пацієнтів, збільшилася кількість тромбоцитів у пацієнтів як з ДфПГ ($p=0,009$), так і з ПфПГ ($p=0,021$), а також підвищився рівень гемоглобіну у пацієнтів з ДфПГ ($p=0,037$). Порівняння ступеня варикозу показало інволюцію в обох групах ($p<0,001$). Дисфункція ДСРШ спостерігалась у 8 (28,5 %) пацієнтів групи ДфПГ та у 1 (12,5 %) пацієнтів групи ПфПГ. Виживаність ДСРШ у пацієнтів з ДфПГ оцінена як 0,309 (95% ДІ 0,0186-0,708) без різниці в загальній виживаності шунта між групами.

Висновок. ДСРШ продемонструвало добрі результати у розрішенні небезпечних симптомів ЛГ в обох групах дослідження з нециротичною (ДфПГ) і циротичною (ПфПГ) причинами ПГ, зі значним збільшенням кількості тромбоцитів і інволюцією варикозного розширення вен. Однак, незважаючи на відсутність різниці у виживаності ДСРШ між групами дослідження, виживаність ДСРШ у пацієнтів з ЕНРВО досягла медіани виживання в 136 місяців.

Ключові слова: портальна гіпертензія, дистальне спленоренальне шунтування, дисфункція шунту, рецидив кровотечі з варикозних вен, діти.

ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОСКОПІЧНИХ МЕТОДІВ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ТОВСТОГО КИШКІВНИКА

Кубрак М. А. <https://orcid.org/0000-0003-4051-9336>
Завгородній С. М. <https://orcid.org/0000-0003-3082-3406>
Данилюк М. Б. <https://orcid.org/0000-0003-4515-7522>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

braviorio@gmail.com

Актуальність. Залишається дискусійним питання щодо можливостей використання ендоскопічного тунелювання та стентування пухлини у хворих з ускладненими формами раку товстого кишечника як доопераційного методу лікування ускладнення та етапу підготовки хворого до радикального хірургічного втручання.

Ціль: провести аналіз результатів використання ендоскопічних методів у лікувально-діагностичному комплексі хворих з ускладненими формами злоякісних захворювань товстого кишечника.

Матеріали та методи. В групу дослідження увійшло 109 (100 %) хворих з ускладненими формами раку товстого кишечника: жінки – 57 (52,29 %), чоловіки – (47,71 %), середній вік хворих – $69,78 \pm 16,37$ років. Серед ускладнень злоякісної патології ободової кишки, у 74 (67,89 %) пацієнтів виявлено пухлину товстого кишечника з гострою кишковою непрохідністю, у 21 (19,27 %) – з перфорацією пухлини, у 6 (5,50 %) пацієнтів була наявною гостра кишкова кровотеча, у 3 (2,75 %) мало місце поєднання гострої кишкової непрохідності з перфорацією пухлини та у 5 (4,59 %) – з кишковою кровотечею. Колоноскопія проводилася за допомогою ендоскопічних апаратів OLYMPUS EVIS EXERA III (190) (США) та HUGER GVE-2600 (Китай).

Результати дослідження. Колоноскопія була проведена 83 (76,15 %) пацієнтам. У 7 (8,43 %) хворих, у яких була наявна гостра шлункова кровотеча, вдалося досягти стійкого гемостазу, ще у 2 (2,41 %) пацієнтів відмічалася незначне капілярне підтікання крові з пухлини після коагуляції. У 31 (37,35 %) онкохворого з ГКН вдалося успішно виконати тунелізацію пухлини, у 7 (8,43 %) хворих встановлено саморозширюючий металевий стент. Ще у 9 (10,84 %) пацієнтів досягнуто мінімального результату після дилатації та тунелізації пухлини. У 15 (18,07 %) хворих не вдалося досягти відновлення пасажу по товстому кишечнику. У 12 (14,46 %) пацієнтів лікувально-діагностична колоноскопія завершилася розвитком ускладнення – перфорації товстого кишечника в зоні пухлинного процесу.

Висновк. Використання колоноскопії якості первинного лікувально-діагностичного комплексу є перспективним методом усунення ускладнень (гострої obturaційної товстокишкової непрохідності та гострої товстокишкової кровотечі) при злоякісних новоутвореннях ободової кишки. Застосування ендоскопічного дослідження товстого кишечника дало змогу у 67,47 % хворих повністю чи частково усунути явища ГКН та кровотечі та підготувати цих пацієнтів для проведення радикального одноетапного онкохірургічного втручання. Проведення тунелізації та стентування пухлини товстого кишечника є ефективним та безпечним методом усунення гострої кишкової непрохідності, рівень ускладнень при якому склав 14,46 %, що повністю відповідає даним світової літератури.

Ключові слова: рак, товстий кишечник, діагностика, ускладнення, ендоскопія.

Актуальність. Злоякісні захворювання товстого кишечника займають 4 місце серед жінок та 3 місце серед чоловіків у структурі онкопатології в Україні та світі [1].

В Україні, кожен другий пацієнт з раком ободової кишки оперується з приводу появи різного роду ускладнень в умовах загальнохірургічного стаціонару [2].

Враховуючи наявність у хворих ускладнень, що можуть призвести до летального на-

слідку та важкість стану пацієнтів, більшість онкохворих оперуються у невідкладному чи ургентному порядку без повноцінного інструментального обстеження [3].

Ендоскопічні методи діагностики посіли досить вагоме місце в діагностичному алгоритмі пацієнтів зі злоякісними захворюваннями товстого кишечника [4].

Проте, досить мало уваги приділяється даному методу діагностики у випадку ускладне-

ного онкопроцесу ободової кишки і ще рідше ендоскопія застосовуються в якості способу лікування чи підготовки хворого до відтерміновано оперативного втручання, яке може бути виконано після стабілізації вітальних функцій пацієнта [5, 6].

Серед численних рекомендацій, розроблених провідними світовими асоціаціями невідкладних хірургів (World Society of Emergency Surgery), ендоскопістів (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, American Association of Endoscopy), онкологів (National Comprehensive Cancer Network) до сих пір дискутується можливість використання ендоскопії як методу лікування чи проміжного етапу перед оперативним втручанням – «ендоскопія як міст до хірургії» [7-10].

Тому дослідження, направлені на оцінку можливостей ендоскопічних методів в лікуванні хворих з ускладненими формами раку товстого кишечника є актуальними в сьогочасній ургентній хірургії та онкохірургії.

Ціль: провести аналіз результатів використання ендоскопічних методів у лікувально-діагностичному комплексі хворих з ускладненими формами злоякісних захворювань товстого кишечника.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне когортне дослідження на базі хірургічних відділень КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР в період з 2020 по 2023 роки. В групу дослідження ввійшло 109 (100 %) хворих з ускладненими формами раку товстого кишечника.

У статевій структурі групи дослідження переважали пацієнти жіночої статі - 57 (52,29 %), чоловіків було 52 (47,71 %). Середній вік хворих склав $69,78 \pm 16,37$ років.

На етапі госпіталізації пацієнти були обстежені згідно існуючих протоколів діагностики та лікування ускладнених форм колоректального раку. Інструментальні методи діагностики включали ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревин-

ного простору, оглядову рентгеноскопію грудної та черевної порожнини, колоноскопію, комп'ютерну томографію органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням. Лабораторна діагностика складалася з визначення показників загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові, коагулограми.

На етапі госпіталізації всім 109 (100 %) хворим проводилася оцінка стану за шкалою qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) [11].

У випадку оцінки < 2 балів, стан пацієнта оцінювався як стабільний, з низьким рівнем доопераційної летальності. При оцінці за шкалою ≥ 2 балів – стан розцінювався як загрозливий, з високим ризиком летальності, що диктувало необхідність проведення мінімально об'єму обстежень та проведення невідкладного лікування.

В структурі онкопатології, пухлина сліпої кишки діагностована у 13 (11,93 %) пацієнтів, висхідної ободової кишки – у 12 (11,01 %), печінкового кута – у 8 (7,34 %) хворих, поперечної ободової кишки – у 4 (3,67 %), селезінкового кута – у 2 (1,83 %), низхідної ободової кишки – у 12 (11,01 %) прооперованих, сигмоподібної – у 43 (39,45 %), ректосигмоїдного відділу товстої кишки – у 13 (11,93 %) госпіталізованих.

Серед ускладнень злоякісної патології ободової кишки, у 74 (67,89 %) пацієнтів виявлено пухлину товстого кишечника з гострою кишковою непрохідністю (ГКН), у 21 (19,27 %) – з перфорацією пухлини, у 6 (5,50 %) пацієнтів була наявною гостра кишкова кровотеча (ГКК), у 3 (2,75 %) - мало місце поєднання гострої кишкової непрохідності з перфорацією пухлини та у 5 (4,59 %) - з кишковою кровотечею.

Колоноскопія проводилася за допомогою ендоскопічних апаратів OLYMPUS EVIS EXERA III (190) (США) та HUGER GVE-2600 (Китай).

Підготовка до колоноскопії виконувалася з використанням очисних клізм без застосування пероральних осмотичних препаратів для очистки кишечника.

Під час ендоскопічного дослідження використовувалися одноразові інструменти (петлі, ножі, щипці) та одноразові балони для дилатації розмірами 6-18 мм виробництва OLYMPUS та STRYKER.

У 7 (7,53 %) хворих з групи дослідження використано саморозширюючі металеві стенти (з покриттям та без) виробництва OLYMPUS та BOSTON SCIENTIFIC, діаметрами 22 та 25 мм, довжиною 60 та 90 мм.

Коагуляція та тунелізація пухлини проводилася за допомогою апарату ERBE VIO 300D з використанням режимів монополярної та біполярної коагуляції.

Всі процедури, що були використані в дослідженнях, проводилися зі згоди пацієнтів та відповідали етичним стандартам інституційного дослідницького комітету Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також Гельсінкської декларації 1964 року і її більш пізнім змінам або порівнянням етичним стандартам.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404). Дані в тексті представлені у вигляді $M \pm m$ (середнього арифметичного $\pm$ стандартне відхилення), абсолютних значень (n) та їх відносної частки (%).

РЕЗУЛЬТАТИ

Колоноскопія була проведена 83 (76,15 %) пацієнтам, які знаходилися у стабільному стані (оцінка за шкалою qSOFA на момент госпіталізації ≥ 2 балів) з наявними клінічними та інструментальними ознаками гострої кишкової непрохідності, гострої кишкової кровотечі або поєднання цих патологій. Решті хворим колоноскопія не проводилася у зв'язку з наявним загрозливим станом (оцінка за шкалою qSOFA на момент госпіталізації ≥ 2 балів) – 7 (6,42 %) пацієнтів чи клінічною картиною перитоніту на фоні перфорації пухлини – 19 (17,43 %).

У всіх 83 (100 %) пацієнтів ендоскопічне обстеження товстого кишківника проводило-

ся не лише з діагностичною, а й з лікувальною метою.

У 7 (8,43 %) хворих, у яких була наявна гостра кишкова кровотеча, вдалося досягти стійкого гемостазу шляхом проведення коагуляції пухлини. Ще у 2 (2,41 %) пацієнтів відмічалася незначне капілярне підтікання крові з пухлини після коагуляції.

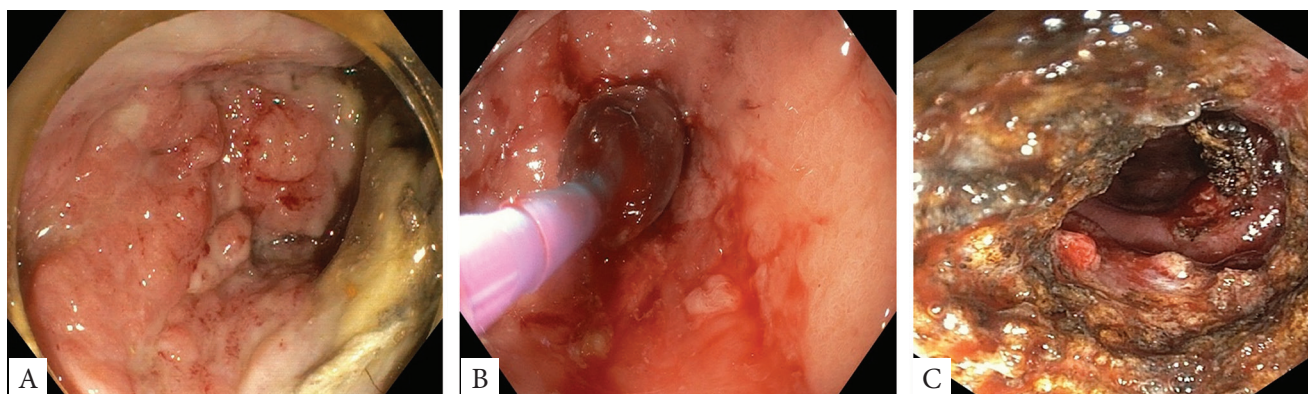
У 31 (37,35 %) онкохворого з наявною гострою товстокишковою непрохідністю вдалося успішно виконати тунелізацію пухлини шляхом парціальної балонної дилатації товстого кишківника в зоні онкопроцесу та коагуляційної деструкції тканини пухлини (мал. 1).

У 7 (8,43 %) хворих після часткової тунелізації пухлини та отримання мінімального просвіту (до 5 мм) встановлено саморозширюючий металевий стент (мал. 2).

Ще у 9 (10,84 %) пацієнтів досягнуто мінімального результату після дилатації та тунелізації пухлини – отримано розширення просвіту до 5 мм з частковим відновленням пасажу (виділення газів та рідких випорожнень в незначній кількості).

У 15 (18,07 %) хворих не вдалося досягти відновлення пасажу по товстому кишківнику. Це було пов'язано перш за все з вираженою протяжністю онкопроцесу товстого кишківника (понад 5 см) та ризиком появи ускладнення під час лікувально-діагностичної колоноскопії у зв'язку зі складнощами верифікації кишкової стінки.

У 12 (14,46 %) пацієнтів лікувально-діагностична колоноскопія завершилася розвитком ускладнення – перфорації товстого кишківника в зоні пухлинного процесу, що стало причиною проведення оперативного втручання в ургентному порядку (мал. 3).

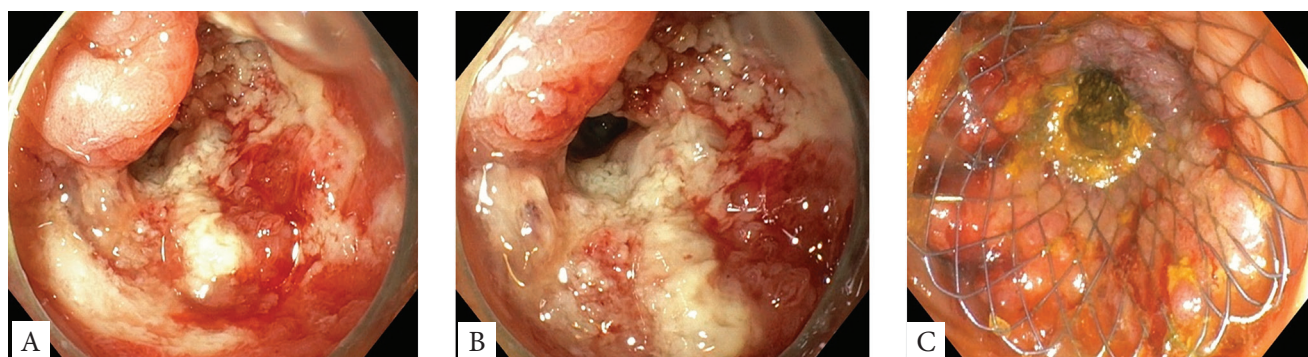


Мал. 1. Ендоскопічна картина обтураючої злоякісної пухлини сигмоподібної кишки на різних етапах лікувально-діагностичної колоноскопії.

А – ендоскопічна картина обтураючої пухлини сигмоподібної кишки;

В – ендоскопічна парціальна балонна дилатація сигмоподібної кишки в зоні онкопроцесу;

С – вигляд сигмоподібної кишки після коагуляційної тунелізації пухлини та відновлення прохідності сигмоподібної кишки.

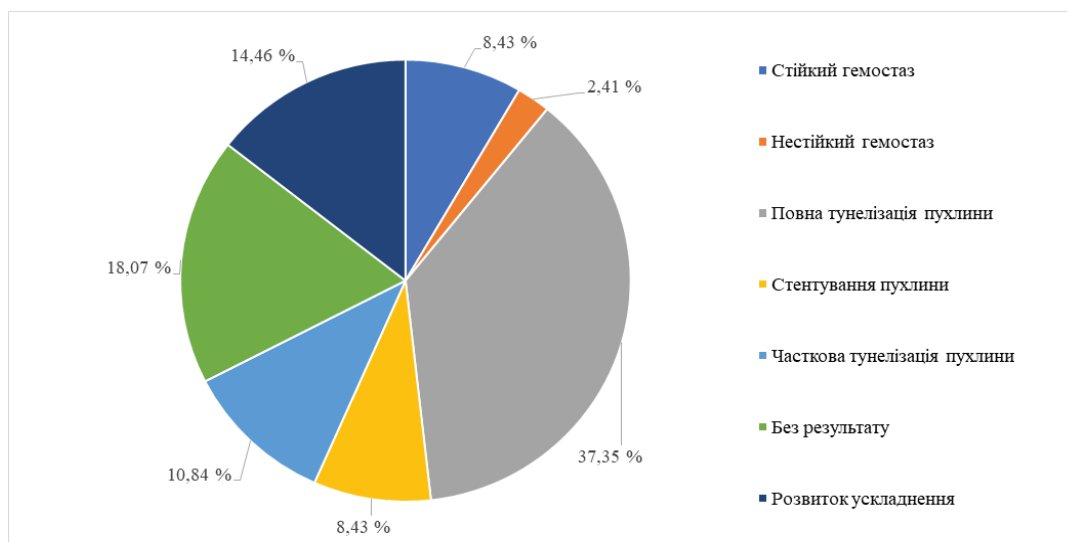


Мал. 2. Ендоскопічна картина обтураючої злоякісної пухлини нисхідної ободової кишки на різних етапах лікувально-діагностичної колоноскопії.

А – ендоскопічна картина злоякісного новоутворення нисхідної ободової кишки, що викликає гостру обтураційну кишкову непрохідність;

В – ендоскопічна картина пухлини після проведення парціальної балонної дилатації з отриманням мінімального просвіту (близько 5 мм);

С – вигляд нисхідної ободової кишки після встановлення в зону пухлини непокритого саморозширюючого металевго стента 25 x 60 мм.



Мал. 3. Структура лікувально-діагностичної колоноскопії у хворих з ускладненими формами раку ободової кишки (n = 83)

ОБГОВОРЕННЯ

Ускладнені форми раку товстого кишківника, особливо з гострою obturaційною кишковою непрохідністю, є актуальною та невирішеною хірургічною та онкологічною проблемою [12].

Широке розповсюдження та удосконалення ендоскопічних методів дало змогу перетворити їх з діагностичних процедур на лікувально-діагностичний комплекс, використання якого дає змогу усунути ряд ускладнень злоякісних захворювань товстого кишківника без використання операційних методик [13].

Багатьма авторами описано можливості колоноскопії при obturaційній пухлинній товстокишковій непрохідності, які дають змогу відновити пасаж по кишківнику та підготувати хворого до проведення одноетапного радикального оперативного втручання [14, 15].

Проте, як і будь-які методи, даний вид лікування також не позбавлений недоліків. Ряд авторів наголошує, що проведення колоноскопічного дослідження та агресивний вплив на пухлину призводить до пухлинної дисемінації та збільшення ризику віддаленого метастазування у хворих у віддаленому післяопераційному періоді [16, 17].

Інші ж дослідники говорять про те, що стентування та тунелізація пухлини є факторами розвитку ускладнень у вигляді перфорації кишки в зоні пухлини, яка сягає від 3,00 до 25,00 % і є причиною проведення ургентного хірургічного втручання та збільшує ризики летальності в ранньому периопераційному періоді [18]. Kondo A. та співавтори вказують на низьку ефективність стентування, наводячи дані, що лише у 4 (9,00 %) з 44 хворих вдалося досягти відновлення пасажу по товстому кишківнику [19]. На G. W. та співавтори у своєму метааналізі навпаки показали, що ендоскопічне лікування з використанням саморозправляючих металевих стентів є безпечним та ефективним методом в лікуванні пухлин ободової кишки, ускладнених товстокишковою непрохідністю. Рівень ефективності вказується авторами як 90,0%, а частота перфорації – до 3,0% [20].

Наше дослідження показало, що коагуляція, тунелізація та стентування пухлини дало змогу усунути ускладнення у 67,47 % пацієнтів групи дослідження, при цьому показник ускладнень склав 14,46 %.

Враховуючи дискусійність питань щодо використання ендоскопічних методів в якості першого етапу лікування хворих з ускладненими формами раку ободової кишки, необхідним є продовження роботи в даному напрямку.

ВИСНОВКИ

1. Використання колоноскопії в якості первинного лікувально-діагностичного комплексу є перспективним методом усунення ускладнень (гострої obturaційної товстокишкової непрохідності та гострої товстокишкової кровотечі) при злоякісних новоутвореннях ободової кишки.
2. Застосування ендоскопічного дослідження товстого кишківника дало змогу у 67,47 % хворих повністю чи частково усунути явища ГKN та кровотечі та підготувати цих пацієнтів для проведення радикального одноетапного онкохірургічного втручання.
3. Проведення тунелізації та стентування пухлини товстого кишківника є ефективним та безпечним методом усунення гострої кишкової непрохідності, рівень ускладнень при якому склав 14,46 %, що повністю відповідає даним світової літератури.

Інформація щодо фінансування. Стаття є частиною дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук доцента кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ННПО ЗДМФУ Кубрака Михайла Анатолійовича. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ННПО ЗДМФУ «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп в мирний та військовий час», № 0122U201230 (2022 – 2026 рр.).

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

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bielikova IV, Khorosh MV, Radchenko NR, Lyakhova NA. State of organization of providing oncological medical care to the population of Ukraine. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(6):638-645. DOI: 10.36740/Merkur202306110
3. Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol*. 2019 Dec;23(12):1141-1161. DOI: 10.1007/s10151-019-02110-x
4. Itonaga S, Hamada S, Ihara E, Honma H, Fukuya H, Ookubo A, Sasaki T, Yoshimura D, Nakamuta M, Sumida Y, Harada N. Importance of preoperative total colonoscopy and endoscopic resection after self-expandable metallic stent placement for obstructive colorectal cancer as a bridge-to-surgery. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jul 24;23(1):251. DOI: 10.1186/s12876-023-02888-z
5. Spannenburg L, Sanchez Gonzalez M, Brooks A, Wei S, Li X, Liang X, Gao W, Wang H. Surgical outcomes of colonic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colorectal obstruction: A systematic review and meta-analysis of high quality prospective and randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Aug;46(8):1404-1414. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.04.052
6. Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. Management of obstructed colorectal carcinoma in an emergency setting: An update. *World J Gastrointest Oncol*. 2024 Mar 15;16(3):598-613. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i3.598
7. van Hooft JE, Veld JV, Arnold D, Beets-Tan RGH, Everett S, Götz M, van Halsema EE, Hill J, Manes G, Meisner S, Rodrigues-Pinto E, Sabbagh C, Vandervoort J, Tanis PJ, Vanbiervliet G, Arezzo A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 May;52(5):389-407. DOI: 10.1055/a-1140-3017
8. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, Thorsen AJ, Weiser MR, Chang GJ, Lightner AL, Feingold DL, Paquette IM. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022 Feb 1;65(2):148-177. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002323
9. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291-1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
10. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):329-359. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012
11. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):290-300. DOI: 10.1001/jama.2016.20328
12. Balciscueta I, Balciscueta Z, Uribe N, García-Granero E. Perineural invasion is increased in

- patients receiving colonic stenting as a bridge to surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2021 Feb;25(2):167-176. DOI: 10.1007/s10151-020-02350-2
13. Zeng K, Zhang F, Yang H, Zha X, Fang S. Laparoscopic versus open surgery in obstructive colorectal cancer patients following stents placement: a comprehensive meta-analysis of cohort studies. *Surgical Endoscopy.* 2024 March 05;38(4):1740-1757. DOI: 10.1007/s00464-024-10710-4
 14. Mauro A, Scalvini D, Borgetto S, Fugazzola P, Mazza S, Perretti I, Gallotti A, Pagani A, Ansaloni L, Anderloni A. Malignant Acute Colonic Obstruction: Multidisciplinary Approach for Endoscopic Management. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 18;16(4):821. DOI: 10.3390/cancers16040821
 15. Seo SY, Kim SW. Endoscopic Management of Malignant Colonic Obstruction. *Clin Endosc.* 2020 Jan;53(1):9-17. DOI: 10.5946/ce.2019.051
 16. Russo S, Conigliaro R, Coppini F, Dell'Aquila E, Grande G, Pigò F, Mangiafico S, Lupo M, Marocchi M, Bertani H, Cocca S. Acute left-sided malignant colonic obstruction: Is there a role for endoscopic stenting? *World J Clin Oncol.* 2023 May 24;14(5):190-197. DOI: 10.5306/wjco.v14.i5.190
 17. Sarani B, Paspulati RM, Hambley J, Efron D, Martinez J, Perez A, Bowles-Cintron R, Yi F, Hill S, Meyer D, Maykel J, Attalla S, Kochman M, Steele S. A multidisciplinary approach to diagnosis and management of bowel obstruction. *Curr Probl Surg.* 2018 Oct;55(10):394-438. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2018.09.001
 18. Cao Y, Gu J, Deng S, Li J, Wu K, Cai K. Long-term tumour outcomes of self-expanding metal stents as 'bridge to surgery' for the treatment of colorectal cancer with malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Nov;34(11):1827-1838. DOI: 10.1007/s00384-019-03372-5
 19. Kondo A, Kumamoto K, Kobara H, Nagahara T, Wato M, Shibatoge M, Minato T, Masaki T, Okano K; Kagawa Gastroenterology Forum. Outcomes of Patients with Left-Sided Obstructive Colorectal Cancer: Comparison between Self-Expandable Metallic Stent and Other Treatment Methods. *Dig Surg.* 2022;39(2-3):117-124. DOI: 10.1159/000524645
 20. Ha GW, Lee MR. Short-term and long-term oncologic outcomes of self-expandable metallic stent compared with tube decompression for obstructive colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2024 Feb;106(2):93-105. DOI: 10.4174/astr.2024.106.2.93

Article history:

Received: 05.07.2024

Revision requested: 08.07.2024

Revision received: 21.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

USING OF ENDOSCOPIC METHODS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF COLON CANCER

Kubrak M. A., Zavgorodnii S. M., Danilyk M. B.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

braviorio@gmail.com

Background. The question of the possibility of using endoscopic tunneling and tumor stenting in patients with complicated forms of colon cancer as a preoperative method of treating complications and a stage of preparation of the patient for radical surgery remains controversial.

Aim: to analyze the results of the use of endoscopic methods in the treatment and diagnostic complex of patients with complicated forms of malignant diseases of the large intestine.

Materials and methods. The study group included 109 (100 %) patients with complicated forms of colon cancer: women - 57 (52.29 %), men - (47.71 %), the average age of patients was 69.78 ± 16.37 years. Among the complications of malignant pathology of the colon, 74 (67.89 %) patients were diagnosed with a colon tumor with acute intestinal obstruction, 21 (19.27 %) - with tumor perforation, 6 (5.50 %) patients had acute intestinal bleeding, 3 (2.75 %) - a combination of acute intestinal obstruction with tumor perforation and 5 (4.59 %) - with intestinal bleeding. Colonoscopy was performed using endoscopic devices OLYMPUS EVIS EXERA III (190) (USA) and HUGER GVE-2600 (China).

Results. Colonoscopy was performed in 83 (76.15 %) patients underwent colonoscopy. In 7 (8.43 %) patients with acute gastric bleeding, stable hemostasis was achieved, and in 2 (2.41 %) patients, minor capillary leakage of blood from the tumor after coagulation was noted. In 31 (37.35 %) cancer patients with colon obstruction were successfully treated with tumor tunneling, in 7 (8.43 %) patients had a self-expanding metal stent implanted. In another 9 (10.84 %) patients had minimal results after dilatation and tumor tunneling. In 15 (18.07 %) patients, it was not possible to restore passage through the large intestine. In 12 (14.46 %) patients, therapeutic and diagnostic colonoscopy resulted in the development of a complication - perforation of the large intestine in the area of the tumor process.

Conclusion. The use of colonoscopy as a primary therapeutic and diagnostic complex is a promising method of eliminating complications (acute colon obstruction and acute colon bleeding) in malignant neoplasms of the colon. The use of endoscopic examination of the large intestine made it possible to completely or partially eliminate acute colon obstruction and acute colon bleeding in 67.47 % of patients, which made it possible to prepare these patients for a radical one-stage oncological surgery. Tunneling and stenting of the colon tumor is an effective and safe method of eliminating acute intestinal obstruction, the complication rate of which was 14.46 %, which is fully consistent with the world literature.

Key words: cancer, colon, diagnosis, complications, endoscopy.

РОЛЬ АДИПОКІНІВ: АДИПОНЕКТИНУ, ВІСФАТИНУ ТА ІРИСИНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

¹ Романюк О.Т. <https://orcid.org/0000-0003-2922-7797>

² Склярова О.Є. <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

¹ Тютюнник О.О.

² Фоменко І.С. <https://orcid.org/0000-0002-5479-0525>

² Скляров Є.Я. <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

² Кобилінська Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

³ Варі Ш.Ж. <https://orcid.org/0000-0003-2962-2017>

¹ Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання Львова, Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Міжнародний центр дослідження та інновацій в медичній програмі, Седар-Сінай медичний центр, Лос-Анджелес, Каліфорнія, Сполучені Штати Америки

elena505skl@gmail.com

Актуальність. Патогенез АГ до кінця не розкритий, хоча основні механізми регуляції артеріального тиску в цілому окреслені. Важливу роль в патогенезі АГ, окрім загальновідомих чинників, відіграє надмірна експресія прозапальних цитокінів, які продукуються жировою тканиною. **Ціль:** провести аналіз результатів використання ендоскопічних методів у лікувально-діагностичному комплексі хворих з ускладненими формами злоякісних захворювань товстого кишківника.

Ціль: визначити роль адипонектину, вісфатину та ірисину в патогенезі й лікуванні артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У рандомізований спосіб обстежено 70 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група - 33 пацієнти з контрольованим рівнем артеріального тиску та 2 група - 37 осіб з підвищеним рівнем артеріального тиску. Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд з вимірюванням артеріального тиску (АТ), антропометричні вимірювання з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), проведення загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, а також імуноферментний аналіз для визначення рівня адипонектину, вісфатину й ірисину сироватці крові та лімфоцитах. Додатково проводили ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ).

Результати. У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі рівні концентрації адипонектину ($p < 0,01$) та ірисину ($p < 0,05$) в сироватці крові, а також достовірно нижчі показники вісфатину в сироватці крові ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами другої групи. Натомість в лімфоцитах не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину та вісфатину між пацієнтами першої та другої груп. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем вісфатину у лімфоцитах та віком ($r=0,308$; $p < 0,05$), фібриногеном ($r=0,472$; $p < 0,01$) й МНО ($r=0,551$; $p < 0,01$), а також достовірно позитивну кореляцію вісфатину в сироватці крові та рівнем САТ ($r=0,331$; $p < 0,05$). Встановлений позитивний зв'язок між адипонектином у сироватці та лімфоцитах і МНО ($r=0,303$; $p < 0,05$) й обернений взаємозв'язок між показниками ірисину сироватки та протромбіновим індексом ($r=-0,359$; $p < 0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, адипонектин, вісфатин, ірисин.

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідною причиною інвалідизації та смертності серед старших вікових груп населення через розвиток таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульти, серцевої та ниркової недостатності [1]. Приблизно 46% пацієнтів з АГ не підозрюють в себе підвищеного артеріального тиску та не проводять своєчасного лікування та лише кожний п'ятий пацієнт з АГ контролює свій артеріальний тиск [2,3]. Більше половини пацієнтів з АГ мають додаткові серцево-судинні ризики, серед яких найважливішими є дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, гіперурикемія, а також такі шкідливі звички, як куріння, надмірне споживання алкоголю та малорухомий спосіб життя [4].

Патогенез АГ до кінця не розкритий, хоча основні механізми регуляції артеріального тиску в цілому окреслені. Важливу роль в патогенезі АГ відіграють інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, симпато-адреналова, калікреїн-кінінова та ренін-ангіотензинова системи, передсердний натрій уретичний пептид, простагландини, запалення низької інтенсивності та надмірна експресія прозапальних цитокінів, які продукуються жировою тканиною [5,6,7].

За останні два десятиліття погляд на жирову тканину радикально змінився від інертного сховища енергії до найбільшого ендокринного органу організму [8]. Жирова тканина виділяє прозапальні та захисні адипоцитокіни, зокрема лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, ірисин, адропін, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкіни, які в цілому визначають перебіг патологічного процесу [9]. Серед вищезазначених адипокінів адипонектин чинить вплив на такі стани як: резистентність до інсуліну, гіпертензію, атеросклероз та ішемічну хворобу серця [10,11]. Зокрема, адипонектин пригнічує атерогенез, інгібуючи адгезію моноцитів та їх фагоцитарну активність, зменшує накопичення модифікованих ліпопротеїнів у стінці судин [12]. Крім того, адипонектин знижує експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин) в ендотеліальних клітинах, пригнічує секрецію цитокінів (зокрема, TNF- α), стимулює продукцію NO та впливає на аку-

муляцію ліпідів у макрофагах [9]. Також багато досліджень повідомляють, що у пацієнтів з низьким рівнем адипонектину спостерігають високий вміст тригліцеридів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), апопротеїнів Apo-A1 та Apo-B [13,14]. Адипонектин належить до родини C1q/TNF та володіє структурною гомологією з фактором некрозу пухлин альфа (TNF- α). На противагу TNF- α адипонектин чинить протизапальну дію, головним чином, на імунні клітини, зокрема лімфоцити [15]. Окрім того, адипонектин тісно пов'язаний з метаболізмом глюкози, регуляцією артеріального тиску, пригніченні ренін-ангіотензинової системи [16].

Серед адипокінів особливу увагу привертає вісфатин, також відомий як нікотинамід фосфорибозилтрансфераза (NAMPT). Він демонструє плейотропні ефекти, будучи цитокіном, гормоном та ферментом, має як внутрішньо-, так і позаклітинні функції, бере участь у синтезі нікотинамідів [17]. Вісфатин може впливати на зниження рівня глюкози, шляхом підвищення її поглинання та ліпогенезу, а також впливати на зниження утворення глюкози у печінці [18]. Прозапальна дія вісфатину полягає у підвищенні експресії запальних та адгезивних молекул, зокрема, IL-6, MMP-3, CAMs, ICAM-1 та VCAM-1 [17]. У пацієнтів з метаболічними захворюваннями вісфатин може виступати як маркер запалення та ендотеліальної дисфункції [18,19]. Підвищений вміст вісфатину сприяє проліферації гладком'язових клітин судин і фібробластів, а також бере участь у фіброзі міокарда та ремоделюванні серця [19]. Також, клінічні дослідження доводять, що концентрація вісфатину в плазмі вища у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та інсультом [20].

Ірисин – інформативний біомаркер метаболічних порушень, концентрація якого підвищується за наявності ожиріння і знижується у пацієнтів з цукровим діабетом та позитивно корелює із підвищеною чутливістю до інсуліну [21,22,23]. Ірисин є продуктом розщеплення поліпептиду з фібронектину типу III, який містить 5 (FNDC5), трансмембранного білка скелетних м'язів [24]. Ірисин знижує артеріальний тиск шляхом моделювання активності

ендотеліальної NO-синтази (eNOS) також регулює функції макрофагів, пригнічує оксидативний стрес, нормалізує вміст ліпідів крові, сприяє протизапальній дії, зменшує клітинне пошкодження і відновлює функцію ендотелію і таким чином володіє антиатерогенною активністю [25,26]. Враховуючи те, що ірисин позитивно впливає на профілактику і лікування ключових патологічних процесів при атеросклерозі, він може бути важливим прогностичним маркером серцево-судинних захворювань [25,27].

Ціль: визначити роль адипонектину, вісфатину та ірисину в патогенезі й лікуванні артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Перед початком проведення обстеження усі пацієнти підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, які були затверджені комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 21.02.2022). Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, прийнятої у 1964 р. та переглянутої 59 Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 р.

У рандомізований спосіб обстежено 70 пацієнтів, які перебували на лікуванні у центрі терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» й мали встановлений діагноз артеріальної гіпертензії. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 33 пацієнти з контрольованим рівнем артеріального тиску та 2 група – 37 осіб з підвищеним рівнем артеріального тиску.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів 40-75 років з діагнозом артеріальна гіпертензія; підписання добровільною згоди пацієнта. Із дослідження були виключені пацієнти з некомпенсованими супутніми захворюваннями, психічними розладами, з

алкогольною та наркотичною залежностями, відмовою підписання добровільної згоди на участь у дослідженні.

Після підписання згоди на участь у дослідженні усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд з вимірюванням артеріального тиску (АТ), антропометричні вимірювання з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), проведення загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, а також імуноферментний аналіз для визначення рівня адипонектину, вісфатину й ірисину сироватці крові та лімфоцитах з використанням Human Adiponectin ELISA Kit (Abcam, Cambridge, UK), Human Visfatin ELISA Kit (Clode-Clone Corp., USA), Human Irisin ELISA Kit. Додатково проводили ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) з визначенням товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), розміром камер лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), лівого шлуночка (ЛШ), та відносною товщиною стінки ЛШ (ВТС).

Діагноз АГ встановлювали у пацієнтів при АТ більше 140/90 мм рт.ст., а також у осіб з попередньо встановленим діагнозом, які отримували антигіпертензивні препарати.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010) та GraphPad Prism 8.01.1. Усі дані представлені як середні величини з середнім квадратичним відхиленням, а також як медіана та процентилі, відповідно до правильності розподілу, яка визначалась за правилом трьох сигм. З метою встановлення достовірності міжгрупової різниці використовували t-критерій Стюдента, U-критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона. Достовірність розцінювали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні фізикального обстеження та аналізі анамнезу захворювання та життя пацієнтів не встановлено різниці за ґендерним, віковим складом, антропометричними показниками. Встановлено, що систолічний (САТ)

та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) були достовірно вищі в осіб 2 групи з АГ ($p<0,05$) (табл. 1).

Встановлено, що показники загального аналізу крові, коагулограми та біохімічного аналізу крові достовірно не відрізнялися у двох групах (табл. 2).

Таблиця 1

Порівняння ґендерно-вікових та фізикальних даних пацієнтів обстежених груп з АГ

Групи		Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	Р
Параметри	Стать			
	Чоловіча, %	57,6 (19)	56,8 (21)	$>0,05$
	Жіноча, %	42, 4 (14)	43,2 (16)	$>0,05$
Вік, роки		$61,21 \pm 1,94$	$62,33 \pm 1,27$	$>0,05$
ІМТ, кг/м ²		$26,82 \pm 2,69$	$27,03 \pm 1,11$	$>0,05$
ЧСС, ударів/хв		$84,25 \pm 4,08$	$84,70 \pm 2,23$	$>0,05$
САТ, мм рт.ст.		$129,64 \pm 2,21$	$168,78 \pm 2,24$	$<0,01$
ДАТ, мм рт.ст.		$80,54 \pm 1,37$	$93,75 \pm 1,27$	$<0,01$

Таблиця 2

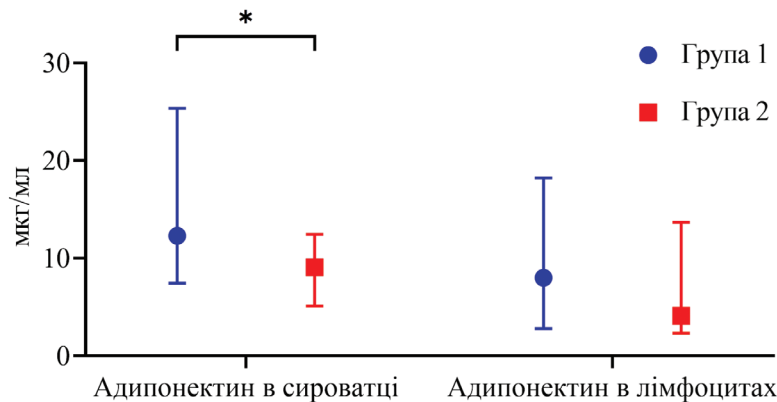
Порівняння результатів лабораторних обстежень обстежених груп пацієнтів АГ

Групи		Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	Р
Параметри	Стать			
	Чоловіча, %	57,6 (19)	56,8 (21)	$>0,05$
	Жіноча, %	42, 4 (14)	43,2 (16)	$>0,05$
Вік, роки		$61,21 \pm 1,94$	$62,33 \pm 1,27$	$>0,05$
ІМТ, кг/м ²		$26,82 \pm 2,69$	$27,03 \pm 1,11$	$>0,05$
ЧСС, ударів/хв		$84,25 \pm 4,08$	$84,70 \pm 2,23$	$>0,05$
САТ, мм рт.ст.		$129,64 \pm 2,21$	$168,78 \pm 2,24$	$<0,01$
ДАТ, мм рт.ст.		$80,54 \pm 1,37$	$93,75 \pm 1,27$	$<0,01$

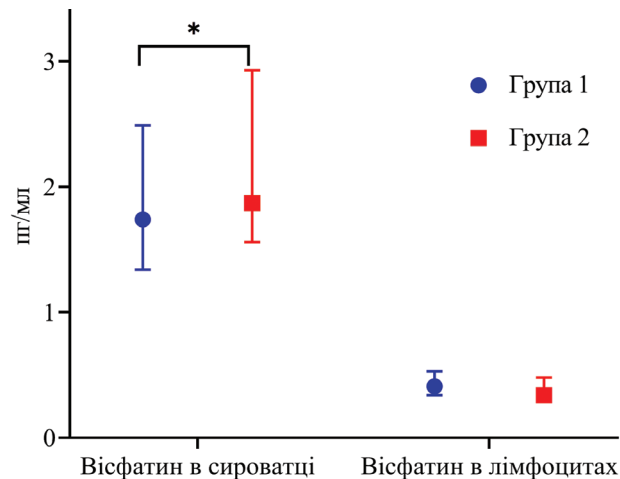
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,37 \pm 0,15$	$4,47 \pm 0,13$	$>0,05$
Гемоглобін, г/л	$123,3 \pm 5,21$	$134,20 \pm 4,05$	$>0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$7,53 \pm 0,49$	$7,17 \pm 0,48$	$>0,05$
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	$235,56 \pm 18,96$	$255,96 \pm 16,25$	$>0,05$
Протромбіновий час, с	$13,10 \pm 0,70$	$12,63 \pm 0,25$	$>0,05$
Протромбіновий індекс, %	$101,75 \pm 4,60$	$96,21 \pm 4,23$	$>0,05$
Фібриноген, г/л	4,2(3,4;5,7)	3,85(3,23;5,35)	$>0,05$
МНО	1,03(0,97;1,2)	$1,03 \pm 0,03$	$>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	5,95(4,58;7,83)	5,3(4,03;7,65)	$>0,05$
АлАТ, од/л	25,7(14,9;50,55)	17,6(12,55;26,7)	$>0,05$
АсАТ, од/л	25,45(15,63;44,25)	21(16,1;28,4)	$>0,05$
Креатинін, ммоль/л	98(86;113)	$96,13 \pm 3,34$	$>0,05$
Сечовина, ммоль/л	6,9(5,13;9,1)	$7,41 \pm 0,43$	$>0,05$
Загальний білірубін, ммоль/л	10(7;15,05)	10(8,11;15,3)	$>0,05$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,48 \pm 0,67$	$5,23 \pm 0,90$	$<0,01$
ТГ, ммоль/л	$1,73 \pm 0,72$	$1,82 \pm 0,60$	$>0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,17 \pm 0,28$	$1,16 \pm 0,25$	$>0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,39 \pm 0,78$	$3,27 \pm 0,89$	$<0,01$

У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі рівні концентрації адипонектину ($p<0,01$) та ірисину ($p<0,05$) в сироватці крові, а також достовірно нижчі показники вісфатину в сироватці крові

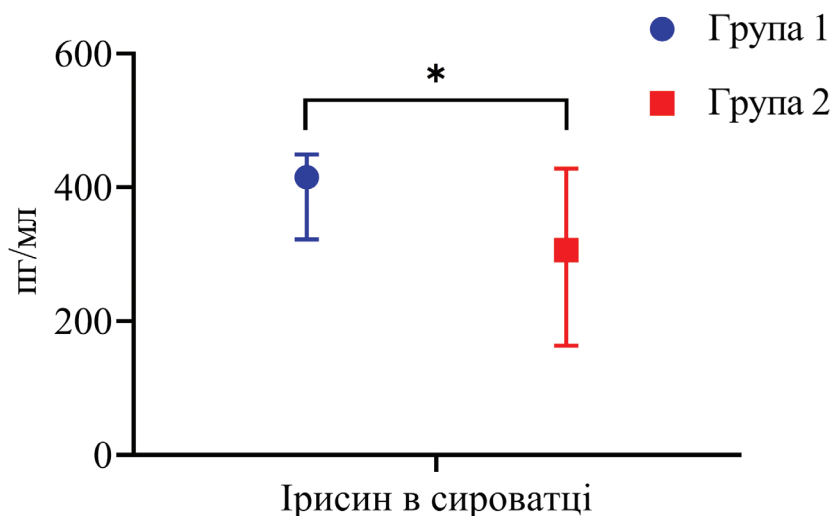
($p<0,05$) порівняно з пацієнтами другої групи (мал. 1, 2, 3). Натомість в лімфоцитах не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину та вісфатину між пацієнтами першої та другої груп.



Мал. 1. Концентрація адипонектину (мкг/мл) в сироватці крові та лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)



Мал. 2. Концентрація вісфатину (пг/мл) в сироватці крові та лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)



Мал. 3. Концентрація ірисину (пг/мл) в сироватці крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)

Достовірного зв'язку між показниками у сироватці крові вісфатину, адипонектину та ірисину з віком та індексом маси тіла не було виявлено, проте виявлено позитивну кореляцію між рівнем вісфатину у лімфоцитах та віком ($r=0,308$; $p<0,05$). Встановлено достовірно позитивну кореляцію вісфатину в сироватці крові та рівнем САТ ($r=0,331$; $p<0,05$), суттєвого зв'язку між рівнем адипонектину та ірисину з рівнем САТ і ДАТ не було виявлено. Також не було виявлено достовірної кореляції адипонектину, вісфатину та ірисину з рівнем глюкози, проте у пацієнтів з вищим рівнем вісфатину була тенденція до нижчого рівня глюкози. Встановлено позитивну кореляцію вісфатину у лімфоцитах з фібриногеном ($r=0,472$; $p<0,01$) та МНО ($r=0,551$; $p<0,01$) та позитивну

кореляцію адипонектину у лімфоцитах з МНО ($r=0,303$; $p<0,05$). На додаток, встановлений обернений взаємозв'язок між показниками ірисину сироватки та протромбіновим індексом ($r=-0,359$; $p<0,05$).

Структурно-функціональні зміни міокарда є характерними для тривалого перебігу АГ, що характеризується гіпертрофією міокарда. Розміри ЛП були достовірно вищі у другій групі пацієнтів ($p<0,05$), також в цій групі було встановлено достовірно більшу товщину МШП ($p<0,05$), а також тенденцію до збільшення розмірів ПШ. Фракція викиду ЛШ мала тенденцію до зниження у пацієнтів двох груп, але була достовірно нижчою у другій групі пацієнтів ($p<0,05$).

Таблиця 3

Достовірні взаємозв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, ірисину та іншими фізикальними і лабораторними даними в усіх обстежених осіб

Параметри 1	Параметри 2	R	P
Адипонектин (сироватка)	МНО	0,397	<0,01
Адипонектин (лімфоцити)	МНО	0,303	<0,05
Вісфатин (сироватка)	САТ	0,331	<0,05
Вісфатин (лімфоцити)	вік	0,308	<0,05
Вісфатин (лімфоцити)	МНО	0,551	<0,01
Вісфатин (лімфоцити)	фібриноген	0,472	<0,01
Ірисин (сироватка)	Протромбіновий індекс	-0,360	<0,05

Таблиця 4

Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів обстежуваних груп

Групи Параметри	Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	P
ЛП, см	3,87 ± 0,07	4,31 ± 0,11	<0,05
ЛШ, см	4,61 ± 0,11	5,13 ± 0,16	>0,05
МШП, см	1,12 ± 0,03	1,23 ± 0,04	<0,05
ЗСЛШ, см	1,04 ± 0,02	1,09 ± 0,02	>0,05
ПШ, см	2,50 ± 0,06	2,70 ± 0,08	>0,05
ФВ ЛШ, %	49,45 ± 3,71	45,82 ± 3,76	<0,05

Окрім того, не було виявлено достовірних взаємозв'язків між структурно-функціональним змінами міокарда та рівнем вісфатину, адипонектину та ірисину. Проте, спостерігалась негативна кореляція між показниками вісфатину у сироватці крові та лімфоцитах із ФВ ($p < 0,05$).

Сьогодні вивчення взаємозв'язків між адипоцитокінами та ризиком розвитку серцево-судинних уражень є предметом сучасних досліджень. Доведено, що у пацієнтів з АГ, які досягли цільового рівня АТ спостерігаються вищі показники адипонектину, ніж у пацієнтів із високими показниками АТ, що може підтверджувати етіологічну роль цього адипоцитокіну в регуляції артеріального тиску. Достовірні низькі рівні адипонектину у пацієнтів із високим тиском також можуть бути наслідком несуттєво вищого значення ІМТ серед хворих 2 групи. Однак, питання щодо ролі адипонектину як терапевтичної мішені та його зв'язку з іншими адипоцитокінами в регуляції АТ залишається відкритим.

В численних дослідженнях встановлені підвищені рівні вісфатину у пацієнтів з гіпертензією, однак залишається неясною його роль в патогенезі АГ. У пацієнтів з АГ, які не досягли цільового АТ спостерігалось суттєве підвищення показників сироваткового вісфатину, що може бути наслідком окиснення ХС-ЛПНЩ, який підвищує експресію вісфатину в культивованих моноцитах [28]. Крім того, встановлений прямий достовірний зв'язок між показниками вісфатину сироватки і значеннями САТ, а також позитивні кореляції між рівнем вісфатину в лімфоцитах і віком, МНО та фібриногеном на фоні негативної асоціації із фракцією викиду. Такі взаємозв'язки підтверджують дисрегуляторний вплив вісфатину на фактори згортання крові [29], а також його можливу участь в фіброзі та ремоделюванні серця [19].

Припускають, що ірисин відіграє важливу роль в контролі АТ, діючи як кофактор для модулювання судинної функції, а тому його збалансований рівень в сироватці крові є необхідним для підтримки тону судин [30]. Експериментальними дослідженнями було

показано, що застосування ірисину знижує рівень гіпертрофії кардіоміоцитів, що була індукована ангіотензином II [31], а також, що лікування ірисином мишей з індукованою поперечним аортальним стисканням гіпертрофією серця, *in vivo*, значно пригнічувало гіпертрофію та фіброз серця за рахунок фосфорилування AMPK (Thr172) та інгібування фосфорилування mTOR (Ser2448) [24]. Було доведено, що ірисин чинить кардіопротекторні ефекти за рахунок інгібування NLRP3-залежного піроптозу [31].

Встановлення оберненої кореляції між показниками ірисину сироватки і протромбінним індексом може свідчити про супутню дисфункцію печінки у пацієнтів, зокрема за наявності надваги або ожиріння.

В цьому аспекті необхідні подальші дослідження щодо підбору антигіпертензивних препаратів, які б могли усувати дисбаланс між захисними адипоцитокінами та вісфатином з метою як профілактики прогресування захворювань та ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів, які досягли цільових показників АТ на тлі низьких концентрацій загального холестеролу, ЛПНЩ і вісфатину в сироватці крові, вміст адипонектину виявився достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами II групи, у яких вищий АТ гірше контролювався за допомогою антигіпертензивних засобів.
2. У пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину на тлі достовірно знижених показників адипонектину та ірисину.

Подяка. Автори висловлюють вдячність міжнародній програмі з досліджень та інновацій у медицині медичного центру Cedars-Sinai та асоціації з регіональної співпраці в галузі здоров'я, науки та технологій (RECOOP HST Association) за підтримку цього дослідження та придбання необхідних реагентів (наборів для ІФА).

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час

виконання дослідження та написання рукопису відсутній

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження проводилося за підтримки медичного центру Cedars-Sinai та асоціації з регіональної співпраці в галузі здоров'я, науки та технологій (RECOOP HST Association).

REFERENCES

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
2. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factor for stroke. Diabetes Metab Syndr. 2018 Jul;12(4):577-584. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.
3. Gutierrez J, Alloubani A, Mari M, Alzaatreh M. Cardiovascular Disease Risk Factors: Hypertension, Diabetes Mellitus and Obesity among Tabuk Citizens in Saudi Arabia. Open Cardiovasc Med J. 2018; 12:41-49. DOI: 10.2174/1874192401812010041.
4. Wyszńska J, Łuszczki E, Sobek G, Mazur A, Dereń K. Association and Risk Factors for Hypertension and Dyslipidemia in Young Adults from Poland. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2):982. DOI:10.3390/ijerph20020982.
5. Maksymets T, Sklyarova H. The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients with cardiovascular disease treated by statins. Med. Sci. of Ukr. [Internet]. 2023 Sep.30 [cited 2024 Mar.18];19(3):23-0. Available from: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/537>.
6. Denysenko NV, Horbey AT, Biletska LP, Fomenko IS, Sklyarova OY, Bychkov MA, Sklyarov YY, Kobylinska LI. Peculiarities of the cytokine profile in patients hospitalized due to a combination of coronavirus disease and arterial hypertension. Experimental and clinical physiology and biochemistry. 2023;96(1/2):18-29. DOI:10.25040/ecpb2023.01-02.018.
7. Hamid S, Rhaleb IA, Kassem KM, Rhaleb N-E. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. Pharmaceuticals. 2020; 13(11):347. DOI: 10.3390/ph13110347.
8. Monsalve FA, Delgado-López F, Fernández-Tapia B, González DR. Adipose Tissue, Non-Communicable Diseases, and Physical Exercise: An Imperfect Triangle. Int J Mol Sci. 2023;24(24):17168. DOI:10.3390/ijms242417168.
9. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. Biomedicines. 2023;11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290.
10. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3228. DOI: 10.3390/ijms20133228
11. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R (2024) Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. Pharmacia 71: 1-8. DOI: 10.3897/pharmacia.71.e114863.
12. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, Anido-Varela L, Tarazón E, Roselló-Lletí E, Portolés M, Moscoso I, Gualillo O, González-Juanatey JR, et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(20):7711. DOI: 10.3390/ijms21207711.
13. Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Lee YB, Roh JM, Ahn CW, Jee SH, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC. Adiponectin is independently associated with apolipoprotein B to A-1 ratio in Koreans. Metabolism. 2010 May;59(5):677-82. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.09.013.
14. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms

- and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(5):1190. DOI: 10.3390/ijms20051190/
15. Begum M, Choubey M, Tirumalasetty MB, et al. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2213. DOI: 10.3390/life13112213.
 16. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis*. 2022;10(4):1525-1536. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.018.
 17. Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(30):10840-10851. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i30.10840.
 18. Dakroub A, A Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovascular-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020;9(11):2444. DOI: 10.3390/cells9112444.
 19. Erten M. Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(5):464-472. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B.
 20. Yu PL, Wang C, Li W, Zhang FX. Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(4):220-229. DOI: 10.1055/a-0867-1333.
 21. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res*. 2023 Mar;51(3):3000605231164548. DOI: 10.1177/03000605231164548.
 22. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-337. DOI: 10.1038/nrendo.2016.221.
 23. Song R, Zhao X, Cao R, Liang Y, Zhang DQ, Wang R. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells. *Gene*. 2021; 769:145209. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145209.
 24. Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells*. 2021 Aug 16;10(8):2103. DOI: 10.3390/cells10082103.
 25. Cheng ZB, Huang L, Xiao X, Sun JX, Zou ZK, Jiang JF, Lu C, Zhang HY, Zhang C. Irisin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2021; 522:158-166. DOI: 10.1016/j.cca.2021.08.022.
 26. Fu J, Li F, Tang Y, Cai L, Zeng C, Yang Y, Yang J. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20):e022453. DOI: 10.1161/JAHA.121.022453.
 27. Byun K, Lee S. The Potential Role of Irisin in Vascular Function and Atherosclerosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7184. DOI: 10.3390/ijms21197184.
 28. Shafeeq NK. Visfatin, PON-1 Levels in Iraqi Hyperthyroidism Patient's with Dyslipidemia. *Indian J Clin Biochem*. 2019 Jan;34(1):101-107. DOI: 10.1007/s12291-017-0717-7.
 29. Koch A, Weiskirchen R, Krusch A, et al. Visfatin Serum Levels Predict Mortality in Critically Ill Patients. *Dis Markers*. 2018; 2018:7315356. Published 2018 Aug 26. DOI: 10.1155/2018/7315356.
 30. Almeida González D, Rodríguez-Pérez MDC, Fuentes Ferrer M, Cuevas Fernández FJ, Marcelino Rodríguez I, Cabrera de León A. Irisin, in women and men: blood pressure, heart rate, obesity and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 28; 14:1193110. DOI: 10.3389/fendo.2023.1193110.
 31. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 26; 13:962968. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968.

Article history:

Received: 09.06.2024

Revision requested: 12.06.2024

Revision received: 23.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

THE ROLE OF ADIPONECTIN, VISFATIN AND IRISIN IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Romaniuk O.T., ² Sklyarova H.E., ¹ Tiutiunnyk O.O., ² Fomenko I.S.,
² Sklyarov E.Y., ² Kobylinska L.I., ³ VariShandor G

¹ Saint Panteleimon Hospital of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ International Research and Innovation in Medicine Program, Cedars-Sinai Medical Center,
Los-Angeles, CA, USA

elena505skl@gmail.com

Background. The pathogenesis of arterial hypertension is not fully understood, although the main mechanisms of blood pressure regulation are generally outlined. An important role in the pathogenesis of hypertension, in addition to the well-known factors, is played by excessive expression of pro-inflammatory cytokines, which are produced by adipose tissue.

Aim: to determine the role of adiponectin, visfatin and irisin in the pathogenesis and treatment of arterial hypertension.

Materials and methods. 70 patients with arterial hypertension were examined in a randomized manner. Patients were divided into two groups: group 1 – 33 patients with controlled blood pressure and group 2 – 37 people with elevated blood pressure. All study participants underwent a thorough collection of disease and life anamnesis, a general physical examination with measurement of blood pressure (BP), anthropometric measurements with calculation of body mass index (BMI), complete blood count, coagulation test, blood chemistry test, as well as, enzyme-linked immunosorbent assay to determine the level of adiponectin, visfatin, irisin in blood serum and lymphocytes. An echocardiographic examination (EchoCG) was additionally performed.

Results. Patients of the first group with normal blood pressure had significantly higher levels of adiponectin ($p<0.01$) and irisin ($p<0.05$) in blood serum, as well as significantly lower levels of visfatin in blood serum ($p<0.05$) compared to the patients of the second group. On the other hand, in lymphocytes, no significant difference was found between the indicators of adiponectin and visfatin between patients of the first and second groups. A positive correlation was found between the level of visfatin in lymphocytes and age ($r=0.308$; $p<0.05$), fibrinogen ($r=0.472$; $p<0.01$) and INR ($r=0.551$; $p<0.01$), as well as significantly positive correlation of visfatin in blood serum and SBP level ($r=0.331$; $p<0.05$). A positive relationship was established between adiponectin in serum and in lymphocytes and INR ($r=0.303$; $p<0.05$) and an inverse relationship between serum irisin indicators and the prothrombin index ($r=-0.359$; $p<0.05$).

Conclusion. In patients who achieved the target BP range on the background of low concentrations of total cholesterol and LDL cholesterol, serum visfatin, the content of adiponectin was significantly higher compared with patients of group II, in whom higher BP was worse controlled by antihypertensive drugs. Accordingly, patients who did not reach the target BP range had significantly higher levels of visfatin against a background of significantly lower levels of adiponectin and irisin.

Key words: arterial hypertension, adiponectin, visfatin, irisin.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Сук С.А. <https://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», Київ, Україна

sasuk1972@gmail.com

Актуальність. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) може виникнути на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДР), будучи основною причиною втрати центрального зору у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД). Своєчасне виявлення ДМН з метою попередження втрати зору є надзвичайно важливим. Розуміння патогенезу та особливостей клінічного перебігу ДМН мають важливе значення для його профілактики та розробки нових цільових методів лікування.

Ціль: дослідити особливості розвитку і клінічного перебігу діабетичного макулярного набряку легкого ступеня тяжкості при цукровому діабеті 2 типу.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 680 пацієнтів (1296 очей) української популяції з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували характер і частоту розвитку ДМН. ДМН 0 було діагностовано на 720 очах (55,56%), ДМН 1 на 194 очах (14,97%), ДМН 2 на 196 очах (15,12%), ДМН 3 на 186 очах (14,35%). Із цієї групи пацієнтів 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії діабетичного макулярного набряку. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося за відмовою пацієнта, із цієї групи було виділено очі з діабетичним макулярним набряком легкого ступеня тяжкості (ДМН1), саме ця група пацієнтів була метою нашого дослідження.

Результати. Через 6 місяців ДМН 1 було зафіксовано на 56 очах (15,56%). НКГЗ у цих пацієнтів в середньому складала $0,39 \pm 0,01$. МКГЗ в середньому складала $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався складав $8,4 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому складав $8,61 \pm 0,02\%$. ІМТ в середньому складав $31,91 \pm 0,04$ кг/м². За даними оптичної когерентної томографії Central sector складала $220,09 \pm 0,3$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $122,98 \pm 0,2$ мкм. При проведенні ОКТ-ангіографії площа фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні в середньому складала $0,276 \pm 0,015$ мм². Середня щільність поверхневого капілярного сплетіння – $52,02 \pm 0,4\%$. Середня щільність глибокого капілярного сплетіння – $53,32 \pm 0,5\%$.

Висновки. У пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу частота ДМН 1 в середньому складала 15,0%. Встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Зафіксовано достеменний зв'язок гостроти зору із середньою товщиною сітківки у центрі макули ($p < 0,01$), середньої сумою товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ($p < 0,01$) за даними ОКТ через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. Встановлено статистично значущий зв'язок гостроти зору із середньою площею фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні ($p < 0,01$) за даними ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетичний макулярний набряк, оптична когерентна томографія, ангіооптична когерентна томографія.

Актуальність. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) може виникнути на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДР), будучи основною причиною втрати центрального зору у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) [1]. Своєчасне виявлення ДМН з метою попередження втрати зору є надзвичайно важливим. Розуміння патогенезу та особливостей клінічного перебігу ДМН мають важливе значення для його профілактики та розробки нових цільових методів лікування [2]. Оптична когерентна томографія (ОКТ) показує зображення мікроstruktur сітківки в поперечному зрізі, що дозволяє вимірювати товщину сітківки та ідентифікувати ДМН до його клінічного прояву [3]. ОКТ-ангіографія (ангіо-ОКТ) є неінвазивною методикою, яка дозволяє пошарово візуалізувати судинні сплетення сітківки, кількісно визначити параметри мікросудинних змін та порівнювати їх із функціональними та морфологічними даними [4]. Дуже важливим є дослідження спрямовані на виявлення ранніх доклінічних біомаркерів мікросудинних аномалій сітківки у пацієнтів з ЦД, враховуючи той факт, що раннє лікування пов'язане з прогностично кращим результатом [5].

Ціль: дослідити особливості розвитку і клінічного перебігу діабетичного макулярного набряку легкого ступеня тяжкості при цукровому діабеті 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 680 пацієнтів (1296 очей) української популяції з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2 типу. У цих пацієнтів досліджували характер і частоту розвитку ДМН. ДМН 0 було діагностовано на 720 очах (55,56%), ДМН 1 на 194 очах (14,97%), ДМН 2 на 196 очах (15,12%), ДМН 3 на 186 очах (14,35%). Із цієї групи пацієнтів 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії набряку. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося через відмову пацієнтів, із цієї групи було виділено очі з діабетичним макулярним набряком легкого ступеня тяж-

кості (ДМН1), саме ця група пацієнтів була метою нашого дослідження.

Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690.

Пацієнти, дані яких використовували у дисертаційному дослідженні, давали інформовану згоду.

Всім пацієнтам проводилося дослідження некоригованої гостроти зору, максимально коригованої гостроти зору, показників ОКТ та ангіо-ОКТ при зверненні, через 3 та 6 місяців.

При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Статистичні характеристики кількісних ознак представлені у вигляді медіанного значення (Me), значення першого (QI) та третього квартилю (QIII), мінімального та максимального значення. При порівнянні 3-х і більше груп для виявлення відмінності у випадку кількісних ознак використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала-Уолліса, якщо були відмінності закону розподілу від нормального). Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Термін спостереження – 6 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При зверненні ДМН 1 було зафіксовано на 54 очах (15,0%) очах. Некоригована гострота зору (НКГЗ) у цих пацієнтів в середньому складала $0,4 \pm 0,0$. Максимально коригована гострота зору (МКГЗ) в середньому складала $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще складав $8,22 \pm 0,1$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому

складав $8,63 \pm 0,01\%$. ІМТ в середньому складав $30,12 \pm 0,5$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії середня товщина сітківки у центрі макули (Central sector) складала $220,17 \pm 0,4$ мкм, середній об'єм сітківки в квадранті 6*6 (Volume) – $8,54 \pm 0,01$ мм³, сума середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL+GCL+IPL average) – $123,07 \pm 0,2$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії площа безсудинної зони центральної ямки в середньому складала $0,276 \pm 0,017$ мм². Середня щільність поверхневого капілярного сплетіння – $53,15 \pm 0,4\%$. Середня щільність глибокого капілярного сплетіння – $53,13 \pm 0,5\%$.

Через 3 місяці ДМН 1 було зафіксовано на 56 очах (15,56%) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу. НКГЗ у цих пацієнтів в середньому складала $0,38 \pm 0,01$. МКГЗ в середньому складала $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався складав $8,59 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому складав $8,67 \pm 0,01\%$. ІМТ в середньому складав $32,0 \pm 0,0$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії Central sector складала $220,09 \pm 0,3$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $122,98 \pm 0,2$ мкм,

При проведенні ОКТ-ангіографії безсудинна зона центральної ямки в середньому складала $0,276 \pm 0,016$ мм². Середня щільність поверхневого капілярного сплетіння – $52,16 \pm 0,4\%$. Середня щільність глибокого капілярного сплетіння – $53,43 \pm 0,5\%$.

Через 6 місяців ДМН 1 було зафіксовано на 56 очах (15,56%). НКГЗ у цих пацієнтів в середньому складала $0,39 \pm 0,01$. МКГЗ в середньому складала $0,48 \pm 0,01$. Середній рівень глюкози венозної плазми натще коливався складав $8,4 \pm 0,05$ ммоль/л, вміст глікованого гемоглобіну в середньому складав $8,61 \pm 0,02\%$. ІМТ в середньому складав $31,91 \pm 0,04$ кг/м².

За даними оптичної когерентної томографії Central sector складала $220,09 \pm 0,3$ мкм, Volume – $8,54 \pm 0,01$ мм³, NFL+GCL+IPL average – $122,98 \pm 0,2$ мкм.

При проведенні ОКТ-ангіографії безсудинна зона центральної ямки в середньому складала $0,276 \pm 0,015$ мм². Середня щільність поверхневого капілярного сплетіння – $52,02 \pm 0,4\%$. Середня щільність глибокого капілярного сплетіння – $53,32 \pm 0,5\%$.

В таблиці 1 представлено залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2.

Як видно із табл. 1, встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

В таблиці 2 представлено залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

Як видно із табл. 2, встановлено статистично значущий зв'язок між МКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

В таблиці 3 представлено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

Як видно із табл. 3, виявлено статистично значущий зв'язок гостроти зору із середньою товщиною сітківки у центрі макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень ($p < 0,01$).

В таблиці 4 представлено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

Як видно із табл. 4, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору в залежності від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень ($p = 1,0$).

Таблиця 1

Залежність НКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=54)	0,4 [0,4; 0,4]	8,4 [7,2; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	30,5 [28,0; 32,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	8,45 [8,4; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2}=0,02; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 6 місяців (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	8,4 [8,0; 8,55]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=0,36;$			

Примітка:

1. Формат відображення даних: Ме [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Таблиця 2

Залежність МКГЗ від рівня глюкози, глікованого гемоглобіну та ІМТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	рівень глюкози, (ммоль/л)	глікований Нв, (%)	ІМТ, (кг/м ²)
	1	2	3	4
При зверненні (n=54)	0,5 [0,4; 0,5]	8,4 [7,2; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	30,5 [28,0; 32,4]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,5 [0,45; 0,5]	8,45 [8,4; 9,0]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 6 місяців (n=56)	0,5 [0,5; 0,5]	8,4 [8,0; 8,55]	8,7 [8,6; 8,7]	32,0 [32,0; 32,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=0,23;$			

Примітка:

1. Формат відображення даних: Ме [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Таблиця 3

Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0,0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	53,0; <0,01
Через 3 місяці (n=56)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	49,03; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	37,4; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
221,0 [218,0; 221,0]	0,4 [0,4; 0,4]	38,16; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	44,27; <0,01

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуєча змінна – показник Central sector, мкм;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 4

Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6*6 при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	0; 1,0
Через 3 місяці (n=56)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,45; 0,5]	0; 1,0
Через 6 місяців (n=56)				
8,58 [8,47; 8,6]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,5; 0,5]	0; 1,0

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуєча змінна – показник Volume, мм³;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

В таблиці 5 представлено залежність гостроти зору від середньої суми товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

Як видно із табл. 5, зафіксовано статистично значущу залежність гостроти зору від середньої суми товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу через 3, 6 місяців спостережень ($p<0,01$).

В таблиці 6 представлено залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

Як видно із табл. 6, встановлено статистично значущий зв'язок НКГЗ із середньою площею фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні через 6 місяців ($p<0,01$) спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу ($p<0,05$).

В таблиці 7 представлено залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

ентів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень.

Як видно із табл. 7, встановлено статистично значущу залежність МКГЗ від середньої площі фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p<0,01$).

Відомо, що ДМН є основною причиною втрати зору у працездатній категорії хворих на ЦД. Поточні дані передбачають, що світова поширеність цього захворювання зростає на 51,9% до 2045 року [6]. Набряк макули є очним ускладненням ЦД, яке виникає внаслідок дисбалансу між накопиченням і виведенням рідини в сітківку та з неї, що є наслідком багатофакторного процесу, який передбачає окислювальний стрес, запалення та дисфункцію гематоретинального бар'єру [7]. Одним із найважливіших наслідків ДМН, за наявності чи відсутності інших очних ускладнень цукрового діабету, є зниження гостроти зору, яке може бути прогресуючим і необоротним [8]. Ангіо-ОКТ є неінвазивним методом дослідження ретинального та хоріоїдального

Таблиця 5

Залежність гостроти зору від середньої суми товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень

NFL+GCL+IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій, р
При зверненні (n=54)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	0; 1,0	0,5 [0,4; 0,5]	7,78; 0,1
Через 3 місяці (n=56)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	45,04; <0,01	0,5 [0,45; 0,5]	41,9; <0,01
Через 6 місяців (n=56)				
123,0 [122,0; 124,0]	0,4 [0,4; 0,4]	41,03; <0,01	0,5 [0,5; 0,5]	42,75; <0,01

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. Н – міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуєча змінна – показник NFL+GCL+IPL average;
3. р – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$).

Таблиця 6

Залежність НКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	Площа фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого капілярного сплетіння, %	Середня щільність судинного малюнка глибокого капілярного сплетіння, %
При зверненні (n=54)	0,4 [0,4; 0,4]	0,27 [0,27; 0,28]	54,0 [53,0; 55,0]	55,0 [51,0; 56,0]
	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=1,0; p_{1-4}=1,0;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,27 [0,27; 0,28]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [53,5; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=0,22; p_{1-4}=0,25;$			
Через 6 місяців (n=56)	0,4 [0,4; 0,4]	0,27 [0,27; 0,28]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=0,19; p_{1-4}=0,67;$			

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Таблиця 7

Залежність МКГЗ від показників ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу протягом 6 місяців спостережень

Терміни спостереження (кількість очей)	МКГЗ	Площа фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні, мм ²	Середня щільність судинного малюнка поверхневого капілярного сплетіння	Середня щільність судинного малюнка глибокого капілярного сплетіння
При зверненні (n=54)	0,5 [0,4; 0,5]	0,27 [0,27; 0,28]	54,0 [53,0; 55,0]	55,0 [51,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=0,9; p_{1-4}=0,06;$			
Через 3 місяці (n=56)	0,5 [0,45; 0,5]	0,27 [0,27; 0,28]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [53,5; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=0,19; p_{1-4}=0,09;$			
Через 6 місяців (n=56)	0,5 [0,5; 0,5]	0,27 [0,27; 0,28]	53,5 [49,0; 55,0]	55,0 [54,0; 56,0]
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}=0,2; p_{1-4}=0,3;$			

Примітка:

1. Формат відображення даних: Me [Q1-Q3];
2. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p<0,05$) розрахована за допомогою H – критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

кровообігу без необхідності внутрішньовенної ін'єкції барвника. Він може надати якісну та кількісну інформацію, стаючи все більш корисним інструментом у клінічній практиці з точки зору діагностики, подальшого спостереження та терапевтичних рішень у пацієнтів із судинними захворюваннями очей. Ангіо-ОКТ може забезпечити тривимірне зображення очного дна, дозволяючи індивідуально оцінити кожне з судинних сплетень сітківки, а також хоріокапіляри та судинну оболонку [9].

Отже, в нашому дослідженні ми вивчали особливості розвитку і клінічного перебігу діабетичного макулярного набряку легкого ступеня тяжкості при непроліферативній ДРП при цукровому діабеті 2 типу. Ми встановили, що частота ДМН 1 складала 15,0%.

При проведенні статистичного аналізу було встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

При проведенні статистичного аналізу даних ОКТ був зафіксований достеменний зв'язок гостроти зору із середньою товщиною сітківки у центрі макули ($p < 0,01$), середньої суми товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

При аналізі показників ангіо-ОКТ встановлено статистично значущий зв'язок гостроти зору із середньою площею фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні ($p < 0,01$) при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу частота ДМН 1 в середньому складала 15,0%.
2. Встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та рівнями глюкози ($p < 0,01$) через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.
3. Зафіксовано достеменний зв'язок гостро-

ти зору із середньою товщиною сітківки у центрі макули ($p < 0,01$), середньою сумою товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару ($p < 0,01$) за даними ОКТ через 3 та 6 місяців спостережень при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу.

4. Встановлено статистично значущий зв'язок гостроти зору із середньою площею фовеолярної аваскулярної зони в поверхневому капілярному сплетенні ($p < 0,01$) за даними ангіо-ОКТ при ДМН 1 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

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

Джерела фінансування. Відсутність фінансової підтримки

REFERENCES

1. Liu S., Wang D., Chen F., Zhang X. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with conbercept in China. BMC Ophthalmology. 2019;19(1):4–9. DOI: 10.1186/s12886-019-1168-0.
2. Daruich A., Matet A., Moulin A., et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. Progress in Retinal and Eye Research. 2018; 63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
3. Daruich A., Matet A., Moulin A., et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. Progress in Retinal and Eye Research. 2018; 63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
4. Tang F. Y., Chan E. O., Sun Z., et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. Eye and Vision. 2020;7(1, article 7) DOI: 10.1186/s40662-019-0173-y.
5. Rosen R. B., Andrade Romo J. S., Krawitz B. D., et al. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence

- tomography angiography perfused capillary density. *American Journal of Ophthalmology*. 2019; 203:103–115. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.012.
6. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N., Bikbov M.M., Wang Y.X., Tang Y., Lu Y., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021; 128:1580–1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
7. Daruich A., Matet A., Moulin A., Kowalczyk L., Nicolas M., Sellam A., Rothschild P.R., Omri S., Gélizé E., Jonet L., et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog. Retin. Eye Res*. 2018; 63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
8. Samara W.A., Shahlaee A., Adam M.K., Khan M.A., Chiang A., Maguire J.I., Hsu J., Ho A.C. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology*. 2017; 124:235–244. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.008.
9. Spaide R.F., Klancnik J.M., Jr., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133:45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616

Article history:

Received:

Revision Received: 10.05.2024

Revision requested: 13.05.2024

Revision received: 25.06.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF MILD DIABETIC MACULAR EDEMA IN TYPE 2 DIABETES

Suk S.A.

*"Center for laser eye treatment methods", Kyiv Clinical Ophthalmological Hospital "Eye Microsurgery
Center of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

sasuk1972@gmail.com

Background. Diabetic macular edema (DME) can occur at any stage of diabetic retinopathy (DR), being a major cause of central vision loss in patients with diabetes mellitus (DM). The study of DME in order to prevent vision loss is extremely important. Understanding and characterizing DME is important for its prevention and development of new targeted therapies.

Aim: to investigate the features of the development and clinical course of mild diabetic macular edema in type 2 diabetes.

Materials and methods. 680 patients (1296 eyes) of the Ukrainian population with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and type 2 diabetes were under observation. In these patients, the nature and frequency of DME development were studied. DME 0 was diagnosed in 720 eyes (55.56%), DME 1 in 194 eyes (14.97%), DME 2 in 196 eyes (15.12%), DME 3 in 186 eyes (14.35%). From this group of patients, 477 patients (936 eyes) underwent various DME treatment according to treatment protocols for a separate stage of edema. 203 patients (360 eyes) with DME were not treated for the patient's care, and eyes with mild diabetic macular edema (DME1) were selected from this group, and this group of patients was the target of our study.

Results. After 6 months, DME 1 was recorded in 56 eyes (15.56%). UCVA in these patients averaged 0.39 ± 0.01 . The ICG average was 0.48 ± 0.01 . The average fasting venous plasma glucose level was 8.4 ± 0.05 mmol/l, the average glycated hemoglobin content was $8.61 \pm 0.02\%$. The average BMI was 31.91 ± 0.04 kg/m². According to optical coherence tomography, Central sector was 220.09 ± 0.3 μ m, Volume – 8.54 ± 0.01 mm³, NFL+GCL+IPL average – 122.98 ± 0.2 μ m. During OCT angiography, the area of foveal avascular zone was 0.276 ± 0.015 mm² on average. The average density of the superficial capillary plexus is $52.02 \pm 0.4\%$. The average density of the deep capillary plexus is $53.32 \pm 0.5\%$. **Conclusions.** In patients with NPDR and type 2 DM, the frequency of DME 1 was on average 15.0%. A statistically significant relationship was established between UCVA, BCVA and glucose levels ($p < 0.01$) after 3 and 6 months of observation in DME 1 in patients with NPDR and type 2 diabetes. There was a pretest correlation between visual acuity and the average thickness of the retina in the center of the macula ($p < 0.01$), the average sum of the thickness of the layer of nerve fibers, the layer of ganglion cells and the internal boundary layer ($p < 0.01$) according to OCT data after 3 and 6 months observations in DME 1 in patients with NPDR and type 2 diabetes. A statistically significant relationship between visual acuity and the average area of foveal avascular zone was established ($p < 0.01$) according to angio-OCT data in DME 1 in patients with NPDR and type 2 diabetes at all follow-up periods ($p < 0.01$).

Key words: type 2 diabetes, diabetic macular edema, optical coherence tomography, angio-optical coherence tomography.

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ І КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Соколенко М.О. <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Актуальність. Рівень протиінфекційного захисту має важливе значення у комплексній оцінці імунного статусу пацієнтів, вивчення якого надасть можливість розробити якісний комплекс терапевтичних та профілактичних заходів для підвищення ефективності надання медичної допомоги хворим на COVID-19.

Ціль: проведення комплексного аналізу рівня неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (С-алель; rs12329760), FGB (G-алель; rs1800790) та eNOS (Т-алель; rs2070744), тяжкості перебігу недуги та поєднання із супутньою патологією.

Матеріали та методи. Обстежено 204 пацієнтів із коронавірусною інфекцією, які були госпіталізовані до інфекційного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня" упродовж 2021-2023 роках, серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків, середній вік пацієнтів – 55,93±8,75 року. У хворих, які брали участь у когортному дослідженні ретроспективно встановлено коморбідність: 82 хворих мали супутню серцево-судинну патологію; у 46 хворих була виявлена ендокринна патологія; у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали у одну групу «Інші супутні захворювання». Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR) у 96 хворих. Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту хворих визначали за показниками: реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, індекс зсуву нейтрофілів, співвідношення нейтрофілів і моноцитів тощо.

Результати. Встановлено, що реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (НГ) вища у хворих на COVID-19 носіїв дикого G-алеля (особливо GG-генотипу) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p=0,007$), TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикого Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується нижчим рівнем клітинної неспецифічної резистентності – на 34,33% ($p<0,001$), неспецифічною реактивністю і реактивною відповіддю – на 45,34% ($p=0,002$) і 15,02%, із гіршою відповіддю організму на ендо- і екзоінтоксикацію за коронавірусної інфекції за меншими лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) на 29,56-41,50% ($p\leq 0,049-0,003$). Супутня патологія значно погіршує клінічний і лабораторний перебіг COVID-19: найнижчу клітинну реактивність із найвищою реактивною відповіддю НГ встановили за коморбідності із серцево-судинною патологією на тлі більш вираженої ендогенної інтоксикації – на 38,60%, ($p<0,001$) і 30,21-40,0% ($p\leq 0,032-0,017$), відповідно.

Висновки. Поліморфізм генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744), тяжкість захворювання і наявність коморбідної патології різноспрямовано впливають на неспецифічний протиінфекційний захист у хворих на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, неспецифічний протиінфекційний захист, гени, супутня патологія.

Актуальність. При першому контакті зі слизовою оболонкою дихальних шляхів коронавіруси, включаючи SARS-Cov-2, проникають у клітини через рецептор ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (АПФ-2) і після транскрипції своєї рибонуклеїнової кислоти (РНК) продукують структурні та неструктурні білки. Серед цих білків N-білок здатний бло-

кувати вироблення інтерферону (IFN) та його вплив на сусідні клітини [1-3]. У перші дні після інфікування вірус підриває початкову вроджену імунну відповідь організму хазяїна, що дозволяє йому розмножуватися непомітно для організму.

Разом із загальним вірусним навантаженням та адаптивною імунною відповіддю

роль вродженої імунної системи в результаті COVID-19 видається надзвичайно важливою [4-5]. Коли клітини вродженого імунітету, природні кілери (NK), макрофаги та нейтрофіли, розпізнають інфіковані вірусом клітини слизової оболонки з самого початку, вони можуть зменшити реплікацію вірусу та знищити інфіковані клітини, і SARS-CoV-2 не зможе розвиватися в організмі – тим більше, якщо адаптивна імунна відповідь розвиватиметься задовільно і подбає про залишки вірусу [6-7].

На більш пізній фазі, коли імунна регуляція зможе краще збалансувати імунну активацію, можна буде уникнути надмірної активації імунітету. Нарешті, вищий рівень антиоксидантів в організмі пацієнта може врівноважити механізми, за допомогою яких коронавірус спричиняє пошкодження ендотелію. На кожному з цих етапів може бути можливість для медикamentозного втручання [8].

Провідна роль у неспецифічному протиінфекційному захисті організму людини належить нейтрофільним гранулоцитам (НГ), які першими надходять до вогнища інтервенції збудника інфекційного запалення [9-11].

Ціль: дослідити неспецифічний протиінфекційний захист організму хворих на COVID-19 шляхом визначення рівня реактивної відповіді НГ за аналітичними показниками залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (С-алель; rs12329760), FGB (G-алель; rs1800790) та eNOS (Т-алель; rs2070744), тяжкості перебігу недуги та супутньої патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У когортному дослідженні взяло участь 204 хворих на COVID-19, які були госпіталізовані до інфекційного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня", упродовж 2021-2023 рр. Встановлення діагнозу COVID-19 лабораторне обстеження та лікування із урахуванням тяжкості перебігу здійснювали відповідно до рекомендацій CDC, ВООЗ, світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [12], діючого національного Протоколу "Надання медичної допомоги для лі-

кування коронавірусної хвороби (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 02.04.2020 року №762 в редакції від 20.09.2021 року №1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від 17.05.2023 № 913) [13], Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 28.03.2020 року №722 у редакції від 17.09.2020 року № 2122) [14]. Серед пацієнтів було 51,97% (106) жінок та 48,03% (98) чоловіків. Середній вік учасників дослідження становив – $55,93 \pm 8,75$ року (від 18 до 80 років). Критерієм включення у дослідження був підтверджений лабораторно (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції) діагноз: ковід-асоційована позалікарняна пневмонія легкого (29,41%), помірного (35,29%) та тяжкого (35,29%) ступенів тяжкості перебігу.

У хворих, які брали участь у когортному дослідженні ретроспективно встановлено коморбідність: 82 хворих мали супутню серцево-судинну патологію (перенесений гострий коронарний синдром в анамнезі понад 6 місяців тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія); у 46 хворих була виявлена ендокринна патологія (супутній компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), тиреоїдит, гіпотиреоз); у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали у одну групу «Інші супутні захворювання» (хронічна патологія ЛОР органів (синусити, риніти, бронхіти)), хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), хронічна хвороба нирок).

Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR, набір для генотипування TaqMan™ SNP Genotyping Assay, S, 300 reactions (4351379) Thermo Fisher Scientific, USA, набір для екстракції ДНК із цільної крові GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit, 50 reactions (K0781) Thermo Fisher Scientific, USA) у 96 хворих.

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту хворих визначали за показниками гематологічних індексів і коефіцієнтів (табл. 1) [15].

Розширений загально-клінічний аналіз крові (ЗАК) виконали на гематологічному Аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник – “Abbott Laboratories”, США). Електронну базу даних створювали в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів наближеному до нормального розраховували за t-критерієм Student, за нерівномірного розподілу – за критерієм U Wilcoxon-Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показники реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих на коронавірусну інфекцію залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) наведено в таблиці 2.

У носіїв AA-генотипу гена FGB (rs1800790) реактивна відповідь НГ нижче, ніж у таких

із GG-генотипом на 37,5% ($p_{AA}=0,007$) на тлі більшого співвідношення лейкоцитів до ШЗЕ – на 26,50% і у 3,75 рази ($p < 0,001$).

За рештою показників односпрямованих змін з урахуванням алельного стану гена FGB (rs1800790) не встановили.

Аналіз поліморфних варіантів гена TMPRSS2 (rs12329760) у хворих на COVID-19 засвідчив, що у гомозиготних власників мутаційного Т-алеля вищі показники неспецифічної реактивності та рівень її підвищення – на 31,33% ($p=0,038$), 10,61-45,13% ($p \leq 0,008-0,001$), реактивної відповіді НГ – на 41,38% ($p=0,012$), співвідношення лейкоцитів до ШЗЕ – на 41,86% ($p=0,028$) та співвідношення НГ до моноцитів – на 10,11% ($p=0,002$) і 11,81% ($p=0,001$) відповідно, ніж у осіб із CC-генотипом, що засвідчує недостатню активність макрофагальної системи захисту у порівнянні з мікрофагальною.

Стосовно гена NOS3 (rs2070744) встановили, що індекс неспецифічної реактивності та рівень її підвищення були найнижчими у осіб із мутаційним CC-генотипом – на 23,0% ($p=0,039$) і 18,74% ($p=0,046$), за вищого співвідношення НГ до моноцитів – на 14,01% ($p=0,004$), що свідчить про перевагу мікрофагального компоненту у неспецифічному протиінфекційному захисті.

Таблиця 1

Гематологічні індекси і коефіцієнти

Назва показника, у.о.	Формула
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів	$(\text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ}) / \text{СЯНГ}$
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	$\text{ЛІМ} \times 10 / (\text{Е} + \text{Б} + \text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ})$
Індекс зсуву лейкоцитів	$(\text{Б} + \text{Е} + \text{НГ}) / (\text{М} + \text{ЛІМ})$
Індекс неспецифічної реактивності	$\text{ЛІМ} \times 100 / \text{СЯНГ}$
Індекс імунологічної резистентності	$\text{ЛІМ} / \text{Вік} \times \text{ЛП}$
Рівень підвищення імунологічної реактивності	$\text{Індекс імунол. реактивності} / \text{індекс імунол. резистентності}$
Співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів	$\text{Л} \times \text{ШОЕ} / 100$
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів	$(\text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ}) / \text{М}$
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	$(\text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ}) / \text{ЛІМ}$

Примітки: ПЯНГ – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, СЯНГ – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, Л – лейкоцити, Б – базофіли, Е – еозинофіли, ММЦ – метамієлоцити, МЦ – мієлоцити, НГ – нейтрофільні гранулоцити, ЛІМ – лімфоцити, М – моноцити; ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Таблиця 2

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760) та ENOS (rs2070744), M+m

Аналітичні показники	ген FGB			ген TMPRSS2			ген eNOS		
	AA (n=11)	AG (n=43)	GG (n=42)	TT (n=9)	CT (n=38)	CC (n=49)	CC (n=19)	CT (n=40)	TT (n=37)
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, уо	1,25±0,14	1,46±0,16	1,47±0,15	1,49±0,16	1,51±0,16	1,40±0,13	1,51±0,16	1,43±0,14	1,45±0,15
Індекс зсуву НГ, уо	0,10±0,02	0,09±0,01	0,10±0,01	0,11±0,02	0,09±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, уо	8,21±0,18	8,78±0,13	8,74±0,21	9,04±0,11	9,18±0,12 PCC=0,001	8,21±0,11 PTT=0,002	9,52±0,21	8,68±0,18	8,35±0,17 PCC=0,004
Індекс зсуву лейкоцитів, уо	1,13±0,12	1,30±0,12	1,29±0,14	1,32±0,12	1,34±0,14	1,24±0,11	1,35±0,14	1,23±0,12	1,24±0,13
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, уо	7,65±2,11	6,59±1,97	6,62±2,01	6,70±1,07	6,39±1,07	7,12±1,12	6,39±1,73	6,77±1,87	6,64±1,14
Співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, уо	1,05±0,11	0,28±0,03 PAA<0,001	0,83±0,09 PAG=0,001	1,22±0,13	0,86±0,09 PTT=0,028	0,93±0,10	0,87±0,09	0,94±0,10	0,95±0,10
Індекс неспецифічної реактивності, уо	12,19±0,81	10,70±0,79	11,48±0,77	11,18±0,67	9,16±0,83	8,97±0,79 PTT=0,038	8,67±0,81	11,26±0,92 PCC=0,039	8,97±0,84 PCT=0,069
Індекс неспецифічної резистентності, уо	0,89±0,10	1,02±0,64	0,75±0,09	0,67±0,10	0,72±0,08	0,78±0,09	0,73±0,08	0,77±0,09	0,75±0,08
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	13,70±1,03	10,55±1,01 PAA=0,034	15,31±1,07 PAG=0,01	16,69±0,37	12,72±0,34 PTT<0,001	11,50±0,29 PTT<0,001 PCT=0,008	11,88±0,93	14,62±0,97 PCC=0,046	11,96±1,02 PCT=0,062
Реактивна відповідь НГ, уо	2,00±0,20	2,61±0,24	3,20±0,27 PAA=0,007	3,69±0,31	2,84±0,33 PTT=0,066	2,61±0,27 PTT=0,012	3,00±0,31	2,89±0,29	2,68±0,27

Примітка: Р – вірогідність відмінностей показника в межах кожного гена окремо з відповідним нижнім індексом (генотипом, з яким проводиться порівняння).

Таким чином, більш ефективний вплив на реактивну відповідь НГ здійснюють дикий G-алель (особливо GG-генотип) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p_{AA}=0,007$), TT-генотип гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикий T-алель гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). У носіїв T-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) та CC-генотипу гена NOS3 (rs2070744) переважає мікрофагальна складова неспецифічного протиінфекційного захисту. Тоді як у осіб із AA-генотипом гена FGB (rs1800790), CC-генотипом гена TMPRSS2 (rs12329760) та диким T-алелем гена NOS3 (rs2070744) домінує макрофагальний компонент, що є передвісником формування специфічного імунного захисту (набутого імунітету) у хворих на COVID-19.

Важливим у процесі розвитку COVID-19 є показник підвищення неспецифічної реактивності організму. Стимульована вірусом SARS-COV-2 реактивна відповідь НГ периферійної крові призводить до збереження рівня неспецифічної резистентності організму та підвищення неспецифічної реактивності пацієнтів із T-алелем гена eNOS (rs2070744) – у 11,96 і 14,62 разів, у власників TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – у 16,69 разу, у осіб із GG-генотипом гена FGB (rs1800790) – у 15,31 разу.

Рівень реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих залежно від тяжкості клінічного перебігу COVID-19 наведено в таблиці 3. Найвищий рівень реактивної відповіді НГ формується за помірного ступеня перебігу

Таблиця 3

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості, $M \pm m$

Аналітичні показники	Тяжкість клінічного перебігу		
	Легкий (n=60)	Помірний (n=72)	Тяжкий (n=72)
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, у.о.	2,23±0,23	3,37±0,31 $P_{\text{лег}}=0,004$	2,93±0,30
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	1,78±0,18	1,83±0,18	1,02±0,21 $P_{\text{лег}}=0,008$ $P_{\text{пом}}=0,005$
Індекс зсуву нейтрофілів, у.о.	0,08±0,01	0,08±0,01	0,13±0,03
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, у.о.	14,07±0,14	7,93±0,80 $P_{\text{лег}}<0,001$	7,04±0,73 $P_{\text{лег}}<0,001$
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,66±0,17	1,53±0,14	1,02±0,21 $P_{\text{лег}}=0,008$ $P_{\text{пом}}=0,007$
Лімфоцитарний-гранулоцитарний індекс, у.о.	5,35±0,27	6,52±0,29	9,55±0,31 $P_{\text{лег}}<0,001$ $P_{\text{пом}}=0,001$
Співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів, у.о.	1,13±0,11	0,80±0,08 $P_{\text{лег}}=0,019$	0,94±0,09
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	7,08±0,63	4,58±0,47 $P_{\text{лег}}=0,011$	7,16±0,72 $P_{\text{пом}}=0,004$
Індекс неспецифічної резистентності, у.о.	0,60±0,06	0,59±0,06	1,11±0,11 $P_{\text{лег}}=0,005$ $P_{\text{пом}}=0,004$
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	11,80±0,89	7,76±0,74 $P_{\text{лег}}=0,008$	6,45±0,62 $P_{\text{лег}}=0,002$

коронавірусної інфекції, що було більше, ніж за легкого і тяжкого – на 51,12% ($p=0,004$) та 15,02% відповідно, і вказує на недостатній рівень антигенної стимуляції. Натомість за легкого і помірного ступенів перебігу встановили домінування активності мікрофагальної ланки імунного захисту за вищим нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом – на 74,51% ($p=0,008$) і 79,41% ($p=0,005$), співвідношенням нейтрофілів до моноцитів – у 2 рази ($p<0,001$), індексу зсуву лейкоцитів – на 82,42% ($p=0,008$) і 68,13% ($p=0,007$), на тлі нижчого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 43,98% ($p<0,001$) і 31,73% ($p=0,001$) відповідно. При цьому за легкого перебігу зростає індекс неспецифічної реактивності – на 41,25% ($p=0,019$), сягаючи найвищого рівня його підвищення у 11,8 разів, що було вище, ніж за помірного і тяжкого перебігу недуги на 52,06% ($p=0,008$) і 82,95% ($p=0,002$).

Неспецифічна резистентність організму хворих на коронавірусну інфекцію суттєво зростає за тяжкого перебігу недуги, переважаючи таку за легкого і помірного – на 85,0% ($p=0,005$) і 88,13% ($p=0,004$).

Таким чином, провідні аналітичні показники неспецифічної резистентності, реактивності, в основі яких лежить реактивна відповідь НГ, змінюються залежно від тяжкості клінічного перебігу коронавірусної інфекції: найвища ефективність цих показників формується за легкого ступеня, найнижча – за тяжкого клінічного перебігу.

Реактивну відповідь НГ периферійної крові хворих на коронавірусну інфекцію асоційовану із супутньою патологією наведено в таблиці 4. Реактивна відповідь НГ найвища у хворих на COVID-19 за поєднання із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і переважала таку в пацієнтів із іншою коморбідністю на 35,04% ($p=0,035$). У хворих на COVID-19 із ендокринопатіями виявили зниження аналітичних показників: нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту – на 29,63% ($p=0,039$), індексу зсуву лейкоцитів – на 31,29% ($p=0,014$) та індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів – на 38,14% ($p=0,004$), що свідчить про переважання мікрофагальної клітини ефекторної імун-

ної відповіді і відносну незрілість специфічного протиінфекційного захисту. У цих же хворих із коморбідними ендокринопатіями виявили більший, ніж за інших супутніх патологій, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс на 35,45% ($p=0,041$) і 43,43% ($p=0,019$), індекс неспецифічної реактивності – на 13,63% ($p<0,001$) і найвищий рівень підвищення неспецифічної реактивності у 14,18 разів, що перевищувало аналогічні показники з іншими супутніми нозологіями на 4,52-40,67% ($p<0,001$), що підтверджує наявність екзогенної та ендогенної інтоксикації і підвищення неспецифічної реактивності і реактивної відповіді НГ у хворих на коронавірусну інфекцію.

Таким чином, розвиток коронавірусної інфекції поєднаної із супутніми захворюваннями, характеризується змінами реактивної відповіді НГ, яка у пацієнтів із поєднаними ССЗ є найвищою і характеризується зростанням неспецифічної реактивності. Тоді як за супутніх ендокринопатій активація НГ сприяє зростанню неспецифічної резистентності та неспецифічної реактивності.

ВИСНОВКИ

1. Реактивна відповідь НГ вища у хворих на COVID-19 носіїв дикого G-алеля (особливо GG-генотипу) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p_{AA}=0,007$), TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикого T-алеля гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). У носіїв T-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) та CC-генотипу гена NOS3 (rs2070744) переважає мікрофагальна складова неспецифічного протиінфекційного захисту. Тоді як у осіб із AA-генотипом гена FGB (rs1800790), CC-генотипом гена TMPRSS2 (rs12329760) та диким T-алелем гена NOS3 (rs2070744) домінує макрофагальний компонент, що є передвісником формування специфічного імунного захисту (набутого імунітету) у хворих на COVID-19.
2. Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується нижчим рівнем НГ на 15,02%, із гіршою відповіддю орга-

Таблиця 4

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 асоційованого із супутньою патологією

Аналітичні показники	Супутні патології		
	Ендокринна (n=46)	Серцево-судинна (n=82)	Інші супутні захворювання (n=76)
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, у.о.	2,77±0,28	3,16±0,31	2,34±0,22 P ₂ =0,035
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	1,14±0,12	1,54±0,14	1,62±0,16 P ₁ =0,02
Індекс зсуву нейтрофілів, у.о.	0,11±0,01	0,10±0,01	0,08±0,01 P ₁ =0,039
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, у.о.	6,86±0,81	8,50±0,83	11,09±0,92 P ₁ =0,008 P ₂ =0,04
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,01±0,10	1,34±0,13	1,47±0,15 P ₁ =0,014
Лімфоцитарний-гранулоцитарний індекс, у.о.	8,52±0,87	6,29±0,62 P ₁ =0,041	5,94±0,60 P ₁ =0,019
Співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів, у.о.	0,86±0,09	0,87±0,08	0,95±0,09
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	11,34±0,12	9,98±0,10 P ₁ <0,001	11,09±0,11
Індекс неспецифічної резистентності, у.о.	0,08±0,01	0,08±0,01	0,11±0,02
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	14,18±0,15	12,48±0,13 P ₁ <0,001	10,08±0,11 P ₁ , P ₂ <0,001

Примітка: P1 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної ендокринної патології; P2 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної серцево-судинної патології.

нізму на ендо- і екзоінтоксикацію. За легкого і помірного ступенів перебігу домінує активність мікрофагальної ланки імунного захисту за вищим нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом – на 74,51% (p=0,008) і 79,41% (p=0,005), співвідношенням нейтрофілів до моноцитів – у 2 рази (p<0,001), індексом зсуву лейкоцитів – на 82,42% (p=0,008) і 68,13% (p=0,007), на тлі нижчого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 43,98% (p<0,001) і 31,73% (p=0,001) відповідно.

- Найвищу реактивну відповідь НГ встановили за коморбідності із ССЗ – на 40,0% (p≤0,017). За супутніх ендокринопатій активація НГ сприяє зростанню неспецифічної резистентності у 14,18 разів, що перевищує

аналогічні показники в порівнянні з іншими супутніми нозологіями на 4,52-40,67% (p<0,001), та неспецифічної клітинної реактивності – на 9,70% (p<0,001), що, однак, на 32,64% (p<0,001) нижче за інші супутні патології у фазі ремісії / компенсації, де рівень клітинної реактивності був найбільшим. Зазначене вище підтверджує наявність екзогенної та ендогенної інтоксикації із підвищенням неспецифічної реактивності і реактивної відповіді НГ у хворих на коронавірусну інфекцію.

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

REFERENCES

1. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V, Cámara RM, Cebadera E, Domínguez L. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods*. 2021 May 14;10(5):1088. DOI: 10.3390/foods10051088.
2. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health*. 2020 Nov;13(11):1619-1629. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.001. Epub 2020 Jul 14.
3. Singh P, Ali SA. Multifunctional Role of S100 Protein Family in the Immune System: An Update. *Cells*. 2022 Jul 23;11(15):2274. DOI: 10.3390/cells11152274.
4. Sydorchuk LP, Syrota BV, Sydorchuk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, Korovenkova OM, Bohdan NS, Skrynychuk OS, Nikyfor LS, Iftoda OM, Ivashchuk SI, Kushnir OV. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union*, 54(1), 89-96. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.1.1
5. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Nov;19(11):1397-1413. DOI: 10.1080/14787210.2021.1915129.
6. Solanki SS, Singh P, Kashyap P, Sansi MS, Ali SA. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microb Pathog*. 2021 Jun; 155:104930. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104930.
7. Alagawany M, Attia YA, Farag MR, Elnesr SS, Nagadi SA, Shafi ME, Khafaga AF, Ohran H, Alaqil AA, Abd El-Hack ME. The Strategy of Boosting the Immune System Under the COVID-19 Pandemic. *Front Vet Sci*. 2021 Jan 8; 7:570748. DOI: 10.3389/fvets.2020.570748.
8. Davido B, Boussaid G, Vaugier I, Lansaman T, Bouchand F, Lawrence C, Alvarez JC, Moine P, Perronne V, Barbot F, Saleh-Mghir A, Perronne C, Annane D, De Truchis P; COVID-19 RPC Team. Impact of medical care, including use of anti-infective agents, on prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106129. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106129.
9. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Y, Kyfiak P, Sydorchuk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Gen Physiol Biophys*. 2023 Mar;42(2):179-190. DOI: 10.4149/gpb_2022060.
10. Quitadamo PA, Comegna L, Cristalli P. Anti-Infective, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Properties of Breast Milk Factors for the Protection of Infants in the Pandemic From COVID-19. *Front Public Health*. 2021 Mar 2; 8:589736. DOI: 10.3389/fpubh.2020.589736.
11. Zhao J, Tian S, Lu D, Yang J, Zeng H, Zhang F, Tu D, Ge G, Zheng Y, Shi T, Xu X, Zhao S, Yang Y, Zhang W. Systems pharmacological study illustrates the immune regulation, anti-infection, anti-inflammation, and multi-organ protection mechanism of Qing-Fei-Pai-Du decoction in the treatment of COVID-19. *Phytomedicine*. 2021 May; 85:153315. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153315.
12. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: saving lives, protecting people. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Last Updated July 6, 2023. [accessed 29 March 2024].
13. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» / Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 17 травня 2023 року № 913). Available on: https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf.
14. Стандарти медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" / Затверджено Наказом Міністерства охорони здо-

ров'я України 28 березня 2020 року № 722.
Available on: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf.

15.Sydorchuk IY, Sydorchuk LI, Levytska SA, Kaspruk NA, Sydorchu, RI, Sydorchuk LP,

Sydorchuk AS. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на гострий бронхіт. Буковинський медичний вісник. 2015;19(2,74): 172-176. DOI: 10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.105.

Article history:

Received: 11.06.2024

Revision requested: 16.06.2024

Revision received: 20.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

NONSPECIFIC ANTIINFECTION PROTECTION IN PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING ON GENE POLYMORPHISM, DISEASE SEVERITY AND COMORBIDITY

Sokolenko M.O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Background. The level of antiinfective protection is important in the comprehensive assessment of the immune status of patients, the study of which will provide an opportunity to develop a high-quality set of therapeutic and preventive measures to improve the effectiveness of medical care for patients with COVID-19.

Aim: to conduct a comprehensive analysis of the level of nonspecific antiinfective protection in patients with COVID-19 depending on the polymorphism of the genes TMPRSS2 (C-allele; rs12329760), FGB (G-allele; rs1800790) and eNOS (T-allele; rs2070744), the severity of the disease and the combination with comorbidities.

Materials and methods. We examined 204 patients with coronavirus infection who were hospitalized in the Infectious Diseases Department of the Uman Central City Hospital during 2021-2023, among the patients there were 51.97% (106) women, 48.03% (98) men, the average age of patients was 55.93 ± 8.75 years. Comorbidity was retrospectively established in patients participating in the cohort study: 82 patients had concomitant cardiovascular disease; 46 patients were diagnosed with endocrine pathology; 76 patients had other comorbidities, which were grouped into one group "Other comorbidities". The polymorphism of the TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) and NOS3 (rs2070744) genes was investigated by real-time polymerase chain reaction (Real Time PCR) in 96 patients. The level of nonspecific antiinfective protection of patients was determined by the following indicators: neutrophil granulocyte response, neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil shift index, neutrophil-monocyte ratio, etc.

Results. It has been established that the reactive response of neutrophil granulocytes (NG) is higher in patients with COVID-19 who carry the wild G-allele (especially the GG genotype) of the FGB gene (rs1800790) - by 60, 0% ($p=0.007$), TT-genotype of the TMPRSS2 gene (rs12329760) - by 41.38% ($p=0.012$) and wild T-allele of the NOS3 gene (rs2070744) - by 29.87% ($p=0.046$). Severe and, to a lesser extent, moderate COVID-19 is accompanied by a lower level of cellular nonspecific resistance - by 34.33% ($p<0.001$), nonspecific reactivity and reactive response - by 45, 34% ($p=0.002$) and 15.02%, with a worse response to endo- and exo-intoxication in coronavirus infection with lower leukocyte intoxication indices (LII) by 29.56-41.50% ($p \leq 0.049-0.003$). Comorbidities significantly worsen the clinical and laboratory course of COVID-19: the lowest cellular reactivity with the highest reactive response of NG was found in comorbidity with cardiovascular disease against the background of more severe endogenous intoxication - by 38.60% ($p<0.001$) and 30.21-40.0% ($p \leq 0.032-0.017$), respectively.

Conclusion. Polymorphism of FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744) genes, disease severity and comorbidities have different effects on nonspecific antiinfective protection in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, non-specific anti-infective defense, genes, comorbidities.

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ ВІД ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ

Ряба О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4573-6858>

Чалий К.О. <https://orcid.org/0000-0001-7077-0324>

Голубовська О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

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

riabaola@gmail.com

Актуальність. Згідно численних досліджень вакцинація є ефективним методом у запобіганні госпіталізації та смертності від COVID-19. Проте, фіксуються також летальні випадки, пов'язані з COVID-19, серед повністю вакцинованих осіб.

Ціль: метою нашої роботи було порівняння ризиків летальності від коронавірусного захворювання 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання, які раніше не були вакциновані, різної статі та різних вікових груп.

Матеріали та методи. Дослідження включало 220 госпіталізованих пацієнтів, які були поділені на дві групи: вакциновані пацієнти (n=129) та пацієнти з перенесеним COVID-19 в анамнезі (n=91). За віковим розподілом усіх пацієнтів було поділено на три групи: ≤ 39 років, 40-69 років, ≥ 70 років. Усі пацієнти були госпіталізовані із лабораторно підтвердженою наявністю SARS-CoV-2 методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу.

Результати. У віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 не зафіксовано. При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (n=36) та вакцинованих пацієнтів (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$). Ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (n=46) та вакцинованих пацієнтів (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,011$). При цьому, ризик в групі перехворілих пацієнтів виявився більшим ніж у групі вакцинованих пацієнтів на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7).

Ключові слова: коронавірусне захворювання 2019, вакцинація, летальність.

Актуальність. Виникнення хвороби, зумовленої коронавірусом 2019 (COVID-19), спричинило глобальну надзвичайну ситуацію в системі охорони здоров'я. У грудні 2019 року спалах респіраторного захворювання, спричинений новим коронавірусом, вперше був виявлений на ринку в китайському місті Ухань і з того часу швидко поширився на понад 150 країн [1].

30 січня 2020 року ВООЗ оголосила надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я міжнародного рівня через глобальний спалах COVID-19 [2], а вже у березні 2020 визнала, що спалах коронавірусного захворювання 2019 став пандемією [3].

За офіційними даними від початку пандемії у світі було зареєстровано понад 600 мільйонів випадків захворювання та понад 6,5 мільйона смертей [4]. Проте, деякі дослідження показують, що лише за період з 1 січня 2020 року по 31 грудня 2021 від коронавірусного захворювання 2019 у світі померло 18,2 мільйона людей [5].

Накопичені літературні дані про вивчення вірусу SARS-CoV-2 свідчать про можливу відсутність тривалого рівня захисних антитіл в крові, тому виникають невирішені питання стосовно тривалості та ефективності імунного захисту після перенесеного захворювання. І хоча низка даних вказує на стійку гуморальну

імунну відповідь у людей, що були інфіковані SARS-CoV-2 та перенесли коронавірусне захворювання 2019, водночас реєструються випадки повторного інфікування [6-9].

Результати авторитетних досліджень показали, що вакцинація запобігає тяжкому перебігу захворювання, госпіталізації і смерті від COVID-19. Зокрема, аналіз, проведений Агентством з безпеки охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) дійшов висновку, що у нещеплених дорослих ймовірність госпіталізації у вісім разів вища, ніж у тих, хто був вакцинований, і що ревакцинація на 88% ефективна для запобігання госпіталізації (UK Health Security Agency. Omicron daily overview: 31 December 2021 summary. 31 Dec 2021).

Вакциновані особи є більш захищеними від тяжкого перебігу хвороби та смерті, ніж невакциновані, навіть якщо відбувається проривна інфекція (інфікування після вакцинації) [10]. На даний момент ряд рекомбінантних ад'ювантних, мРНК та інактивованих вакцин проти COVID-19 відповідають вимогам ВООЗ щодо екстреного використання [11].

Однак, повідомлялося про смертельні випадки, пов'язані з COVID-19, у повністю вакцинованих осіб. Вищий рівень летальності спостерігався у літніх людей, пацієнтів хронічними із супутніми захворюваннями, та у вакцинованих осіб, які отримали одну дозу вакцини [12-15].

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення особливостей перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів після первинного зараження у порівнянні із вакцинованими пацієнтами.

Ціль: виявити та оцінити ризики летальності у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли на COVID-19, та у госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання, які раніше не були вакциновані, в залежності від статі та віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективно було проаналізовано 220 історій хвороб пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019, що знаходились на стаціонарному

лікуванні в інфекційному відділенні та відділенні інтенсивної терапії для інфекційних хворих КМКЛ №9 у період із грудня 2021 року по січень 2023 рік. Усі пацієнти були госпіталізовані із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу.

Пацієнтів було поділено на дві групи: вакциновані пацієнти, у яких раніше не було ознак COVID-19 (група I), та не вакциновані пацієнти, що перенесли раніше COVID-19, який був підтверджений лабораторно (група II). Вакцинальний статус та попередньо перенесене захворювання в анамнезі перевірявся через електронну систему охорони здоров'я eHealth. Слід зазначити, що госпіталізовані вакциновані пацієнти хворіли на коронавірусне захворювання 2019 вперше (в анамнезі не зафіксовано попереднього лабораторно підтвердженого випадку захворювання).

Група I налічувала 129 осіб із середнім віком $66,7 \pm 13,7$ років (95% ДІ 63,9 – 69,6), серед яких було 74 жінки (57,4%) із середнім віком $63,5 \pm 14,2$ років (95% ДІ 60,7 – 66,4) та 55 чоловіків (42,6%) із середнім віком $63,3 \pm 13,5$ років (95% ДІ 60,5 – 66,2).

Група II налічувала 91 особу із середнім віком $67,6 \pm 14,3$ років (95% ДІ 64,8 – 70,5), серед яких було 49 жінок (53,8%) із середнім віком $68,9 \pm 15,1$ років (95% ДІ 66,1 – 71,8) та 42 чоловіків (46,2%) із середнім віком $59,9 \pm 14,7$ років (95% ДІ 57,1 – 62,8).

Ступінь тяжкості перебігу захворювання визначався відповідно до критеріїв, визначених у ПРОТОКОЛІ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» [16]. За ступенем тяжкості пацієнти поділялись на три групи: середній, тяжкий та критичний. Усі пацієнти, що мали критичний перебіг захворювання, померли.

Інформація щодо пацієнтів, необхідна для подальшого статистичного аналізу, була впорядкована за допомогою програми для роботи із електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичний аналіз наявних даних щодо об'єктів вибірки здійснювався за допомогою спеціалізованого статистичного програмного

забезпечення MedStat v.5.2. Статистично значущими вважатимемо відмінності характеристик об'єктів статистичного спостереження при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Було проаналізовано розподіл пацієнтів у кластерах за віком та ступенем тяжкості перебігу хвороби в обох групах. За віком було виділено три кластери для подальшого аналізу, зокрема: в групі I пацієнти із віком ≤ 39 років склали 13 (10,1%), пацієнти із віком 40-69 років склали 58 (44,95%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 58 (44,95%); в групі II пацієнти із віком ≤ 39 років склали 9 (9,9%), пацієнти із віком 40-69 років склали 36 (39,6%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 46 (50,5%). За ступенем тяжкості перебігу COVID-19 було виділено три кластери для подальшого аналізу, зокрема: в групі I пацієнти середньої тяжкості склали 101 (78,3%), пацієнти у тяжкому стані склали 18 (13,95%), пацієнти у критичному стані склали 10 (7,75%); в групі II пацієнти середньої тяжкості склали 50 (54,9%), пацієнти у тяжкому стані склали 22 (24,2%), пацієнти у критичному стані склали 19 (20,9%). У таблиці 1 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем

тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в обох групах (чоловіки та жінки) пацієнтів ($n=220$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

У таблиці 2 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в групах пацієнтів-чоловіків ($n=97$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

У таблиці 3 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в групах пацієнтів-жінок ($n=123$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

Наведені дані свідчать, що у віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 не зафіксовано. Тому далі у порівняльному аналізі розглядається дві вікові групи вакцинованих пацієнтів (ПВ) та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання (ПП), зокрема: 40-69 років та ≥ 70 років.

Таблиця 1

Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в обох групах (чоловіки та жінки)

Вік, років	Група I				Група II			
	ПВ_С, n=101	ПВ_Т, n=18	ПВ_П, n=10	ПВ, всього	ПП_С, n=50	ПП_Т, n=22	ПП_П, n=19	ПП, всього
≤ 39	13	0	0	13	9	0	0	9
40-69	45	9	4	58	22	10	4	36
≥ 70	43	9	6	58	19	12	15	46

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли
Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли
Градції тяжкості хвороби: середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Таблиця 2

**Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19
в обох групах (чоловіки)**

	Група I				Група II			
Вік, років	ПВ_С, n=38	ПВ_Т, n=11	ПВ_П, n=6	ПВ, всього	ПП_С, n=24	ПП_Т, n=10	ПП_П, n=8	ПП, всього
≤39	6	0	0	6	5	0	0	5
40-69	19	5	3	27	13	5	3	21
≥70	13	6	3	22	6	5	5	16

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли

Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли

Градації тяжкості хвороби: Середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Таблиця 3

**Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19
в обох групах (жінки)**

	Група I				Група II			
Вік, років	ПВ_С, n=63	ПВ_Т, n=7	ПВ_П, n=4	ПВ, всього	ПП_С, n=26	ПП_Т, n=12	ПП_П, n=11	ПП, всього
≤39	7	0	0	7	4	0	0	4
40-69	26	4	1	31	9	5	1	15
≥70	30	3	3	36	13	7	10	30

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли

Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли

Градації тяжкості хвороби: Середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізованих пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) продемонструвало наступні результати (мал. 1(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=6,9% (95% ВІ 1,8-15,0),

Група ≥70: ЧЛВ=10,3% (95% ВІ 3,8-19,6).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) статистично значущої різ-

ниці ризиків не виявлено (p=0,742).

Натомість, визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥70 років (n=46) продемонструвало наступні результати (мал. 1(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,9-23,8),

Група ≥70: ЧЛВ=32,6% (95% ВІ 19,7-47,1).

Виявлено, що ризики летальних випадків у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥70 років (n=46) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі статистично значимо відрізняються (p=0,038). При цьому, ризик в групі ≥70 виявляється більшим

ніж у групі 40-69 на 21,5% (95% ВІ 3,1-37,4) (мал. 1(б)). Ризики летальних випадків у групі ≥ 70 , в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у групі 40-69 і характеризуються відношенням ризиків $ВР=2,93$ (95% ВІ 1,07-8,08).

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 2(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=6,9% (95% ВІ 1,8-15,0),

Група ПП: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,9-23,8).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$).

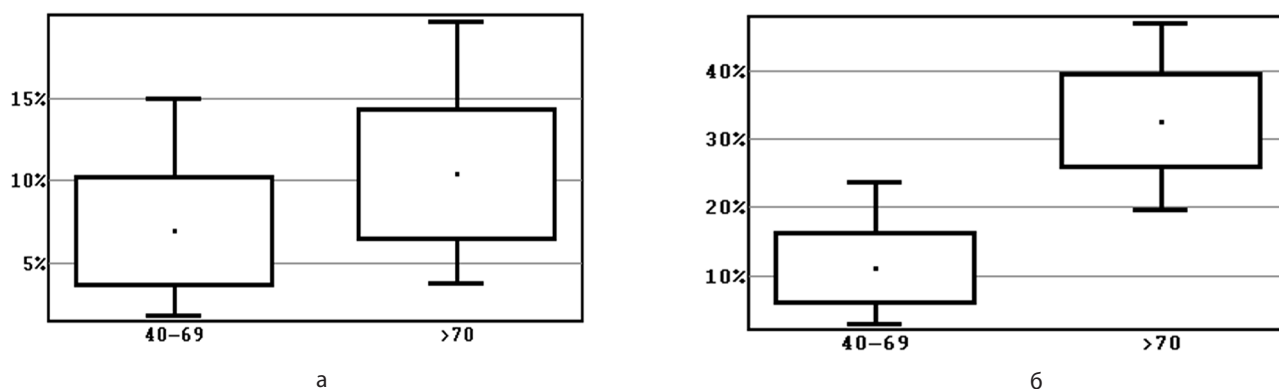
Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 2(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=10,3% (95% ВІ 3,8-19,6),

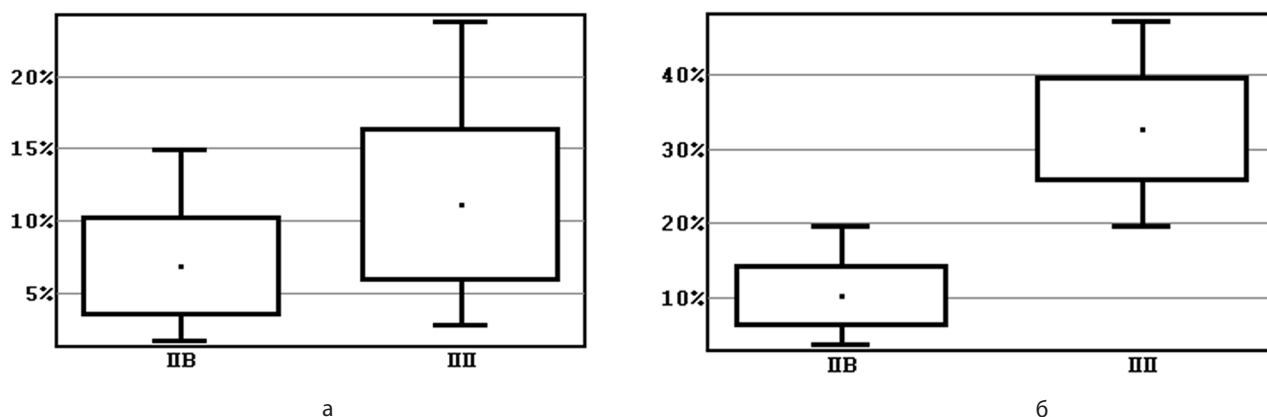
Група ПП: ЧЛВ=32,6% (95% ВІ 19,7-47,1).

Виявлено, що ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,011$). При цьому, ризик в групі ПП виявляється більшим ніж у групі ПВ на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7). Ризики летальних випадків у групі ПП, в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у групі ПВ і характеризуються відношенням ризиків $ВР=3,15$ (95% ВІ 1,33-7,48).

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізо-



Мал. 1. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥ 70 років (n=58); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥ 70 років (n=46)



Мал. 2. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років

ваних пацієнтів чоловічої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$) продемонструвало наступні результати (мал. 3(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,0-26,2),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=13,6% (95% ВІ 2,4-31,9).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,866$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$) продемонструвало наступні результати (мал. 3(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=14,3% (95% ВІ 2,5-33,3),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=31,3% (95% ВІ 10,3-57,4).

При порівнянні ЧЛВ у перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$) наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,412$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 17,0%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 4(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,0-26,2),

Група ПП: ЧЛВ=14,3% (95% ВІ 2,5-33,3).

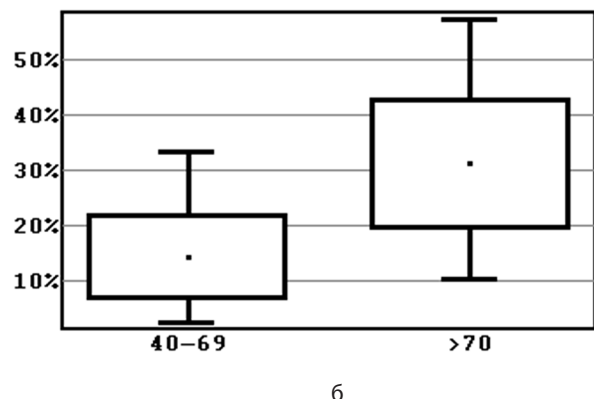
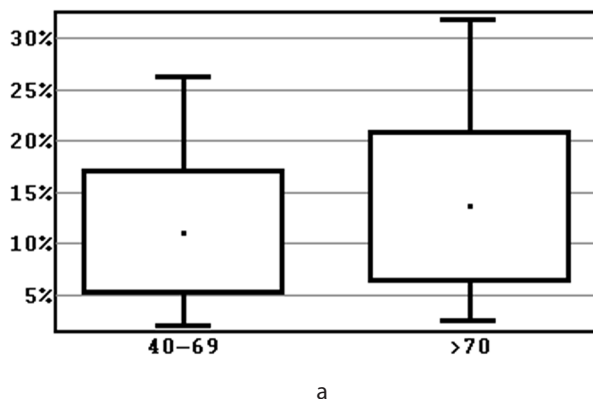
При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=21$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=27$) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,913$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 4(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=13,6% (95% ВІ 2,4-31,9),

Група ПП: ЧЛВ=31,3% (95% ВІ 10,3-57,4).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=16$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=22$) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,369$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 17,7%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.



Мал. 3. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$)

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізованих пацієнтів жіночої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$) продемонструвало наступні результати (мал. 5(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=3,2% (95% ВІ 0,0-12,7),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=8,3% (95% ВІ 1,5-19,9).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,713$).

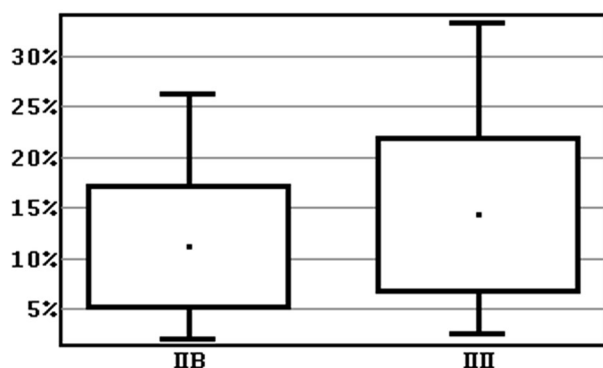
Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) продемонструвало наступні результати (мал. 5(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=6,7% (95% ВІ 0,0-26,3),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=33,3% (95% ВІ 17,3-51,7).

При порівнянні ЧЛВ у госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,087$).

При порівнянні ЧЛВ у перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено

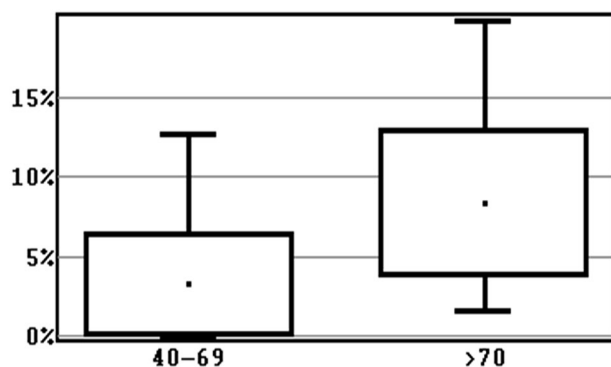


а

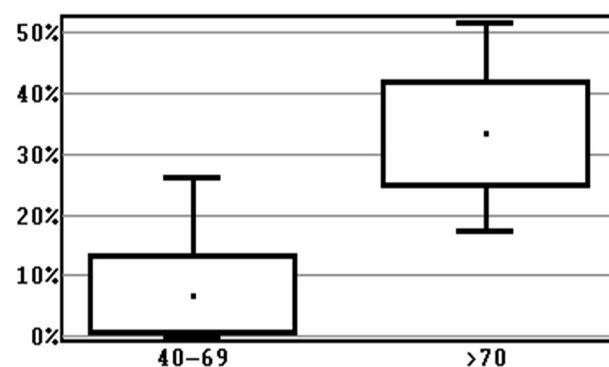


б

Мал. 4. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=21$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=27$) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=16$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=22$) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років



а



б

Мал. 5. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$)

($p=0,087$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 26,6%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок та випадків, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 6(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=3,2% (95% ВІ 0,0-12,7),

Група ПП: ЧЛВ=6,7% (95% ВІ 0,0-26,3).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=15$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=31$) жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,811$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 6(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=8,3% (95% ВІ 1,5-19,9),

Група ПП: ЧЛВ=33,3% (95% ВІ 17,3-51,7).

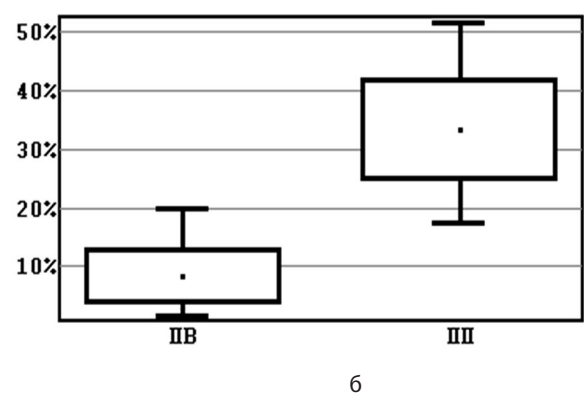
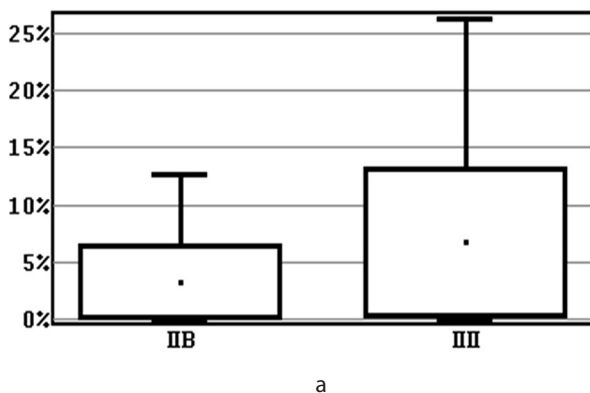
Виявлено, що ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=30$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=36$) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,027$).

При цьому, частота летальних випадків в групі ПП виявляється більшою ніж у групі ПВ на 25,0% (95%ВІ 5,5-43,7). Ризики летальних випадків у групі ПП, в середньому, у 4 рази вищі ніж у групі ПВ і характеризуються відношенням ризиків ВР=4,00 (95% ВІ 1,21-13,20).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що ризик летальних випадків виявляється більшим у пацієнтів вікової групи ≥ 70 років, що раніше не були вакциновані та мали в анамнезі перенесене коронавірусне захворювання 2019 ($p=0,011$). Крім того, слід зазначити, що у пацієнтів з попередньо перенесеним COVID-19 жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років ризик летальності був більший, ніж у вакцинованих пацієнтів жіночої статі ($p=0,027$).

ВИСНОВКИ

1. У віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 серед вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання не зафіксовано.
2. Ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 у порівнянні із групою госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали ознак інфікування SARS-CoV-2, чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років виявився більшим на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7).
3. Ризик летальності від захворювання на



Мал. 6. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=15$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=31$) жіночої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=30$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=36$) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років

COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання чоловічої та жіночої статі в групі ≥ 70 років виявився більшим ніж у групі 40-69 на 21,5% (95% ВІ 3,1-37,4).

4. Серед пацієнтів жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 виявляється більшим ніж у групі госпіталізованих вакцинованих пацієнтів на 25,0% (95%ВІ 5,5-43,7). При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів та вакцинованих пацієнтів чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,369$).

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

REFERENCES

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
2. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ* 2020;368:m408. DOI: 10.1136/bmj.m408 pmid:32005727.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020.
4. Rick AM, Laurens MB, Huang Y, Yu C, Martin TCS, Rodriguez CA, Rostad CA, Maboia RM, Baden LR, El Sahly HM, Grinsztejn B, Gray GE, Gay CL, Gilbert PB, Janes HE, Kublin JG, Huang Y, Leav B, Hirsch I, Struyf F, Dunkle LM, Neuzil KM, Corey L, Goepfert PA, Walsh SR, Follmann D, Kotloff KL; NIAID-funded COVID-19 Prevention Network (CoVPN). Risk of COVID-19 after natural infection or vaccination. *EBioMedicine*. 2023 Oct;96:104799. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104799.
5. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. Epub 2022 Mar 10. Erratum in: *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00621-3.
6. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1407-1408. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2959
7. Lin D, Gu Y, Xu Y, et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA*. 2022;328(14):1415-1426. DOI: 10.1001/jama.2022.17876
8. Tartof SY, Xie F, Yadav R, Wernli KJ, Martin ET, Belongia EA, Gaglani M, Zimmerman RK, Talbot HK, Thornburg N, Flannery B; US Flu VE Network Investigators. Prior SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccine Effectiveness against Outpatient Illness during Widespread Circulation of SARS-CoV-2 Omicron Variant, US Flu VE Network. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jan 11:2023.01.10.23284397. DOI: 10.1101/2023.01.10.23284397. Update in: *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 May;17(5):e13143. DOI: 10.1111/irv.13143.
9. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1882-1886. DOI: 10.1093/cid/ciab234.
10. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ, Olson SM, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, Gaglani M, McNeal T, Ghamande S, Shapiro NI, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekker ME, Erickson HL, Gong MN, Mohamed A, Henning DJ, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Ten Lohuis CC, Duggal A, Wilson JG, Gordon AJ, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Exline MC, Halasa N, Chappell JD,

- Lauring AS, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Stephenson M, Schrag SJ, Kobayashi M, Verani JR, Patel MM; IVY Network Investigators; IVY Network. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 27;70(34):1156-1162. DOI: 10.15585/mmwr.mm7034e2.
11. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing. Available on: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/covid-19-vaccines-who-emergency-use-listing>
 12. Grange Z, Buelo A, Sullivan C, Moore E, Agrawal U, Boukhari K, McLaughlan I, Stockton D, McCowan C, Robertson C, Sheikh A, Murray JLK. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1799-1800. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02316-3. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1802. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02431-4.
 13. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, Mulholland RH, Azcoaga-Lorenzo A, Amele S, Fagbamigbe AF, Vasileiou E, Grange Z, Shi T, Kerr S, Moore E, Murray JLK, Shah SA, Ritchie L, O'Reilly D, Stock SJ, Beggs J, Chuter A, Torabi F, Akbari A, Bedston S, McMenamin J, Wood R, Tang RSM, de Lusignan S, Hobbs FDR, Woolhouse M, Simpson CR, Robertson C, Sheikh A. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1439-1449. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00380-5.
 14. Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, Robertson C, Amele S, Pan J, Taylor B, Boaventura V, Werneck GL, Flores-Ortiz R, Agrawal U, Docherty AB, McCowan C, McMenamin J, Moore E, Ritchie LD, Rudan I, Shah SA, Shi T, Simpson CR, Barreto ML, Oliveira VA, Barral-Netto M, Sheikh A. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *Lancet.* 2022 Jan 1;399(10319):25-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02754-9.
 15. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, Akbari A, Azcoaga-Lorenzo A, Bradley DT, Fagbamigbe AF, Grange Z, Hall ECR, Joy M, Katikireddi SV, Kerr S, Ritchie L, Murphy S, Owen RK, Rudan I, Shah SA, Simpson CR, Torabi F, Tsang RSM, de Lusignan S, Lyons RA, O'Reilly D, Sheikh A. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet.* 2022 Oct 15;400(10360):1305-1320. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01656-7. Erratum in: *Lancet.* 2024 Mar 23;403(10432):1140. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00493-8.
 16. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2023 року).

Article history:

Received: 01.09.2024

Revision requested: 03.09.2024

Revision received: 14.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

ASSESSMENT OF MORTALITY RISKS FROM COVID-19 IN HOSPITALISED VACCINATED PATIENTS AND PATIENTS AFTER A PREVIOUS ILLNESS DEPENDING ON AGE

Riaba O.V., Golubovska O.A., Chalyy K.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

riabaola@gmail.com

Background. According to numerous studies, vaccination is an effective method in preventing hospitalisation and mortality from COVID-19. However, COVID-19-related deaths have also been reported among fully vaccinated individuals.

Aim: to compare the risks of mortality from coronavirus disease 2019 in hospitalised vaccinated patients and patients who have not been vaccinated before after a previous illness of different sexes and different age groups.

Materials and methods. The study included 220 hospitalised patients who were divided into two groups: vaccinated patients (n=129) and patients with a history of COVID-19 (n=91). All patients were divided into three groups by age: ≤ 39 years, 40-69 years, ≥ 70 years. All patients were admitted with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 by PCR or a rapid qualitative antigen test.

Results. In the age group ≤ 39 years, no deaths from COVID-19 were recorded. When comparing the incidence of deaths among hospitalised patients after a previous illness (n=36) and vaccinated patients (n=58) in the age group 40-69 years, no statistically significant risk difference was found ($p=0.742$). The risks of mortality among hospitalised patients with a history of COVID-19 (n=46) and vaccinated patients (n=58) in the age group ≥ 70 years were statistically significantly different ($p=0.011$). At the same time, the risk in patients after a previous illness was 22.3% higher than in the vaccinated group (95%CI 6.5-37.7).

Key words: coronavirus disease 2019, vaccination, mortality.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ САПЛЕМЕНТАЦІЇ ХРОМУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ОЖИРІННЯМ ТА ПОЄДНАННЯМ ОЖИРІННЯ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

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

Костинська Н.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1922-3381>.

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

iurii.marushko@gmail.com

Актуальність. Ряд науковців вказують на імовірну ефективність саплементациї хрому в лікуванні ожиріння. В окремих дослідженнях повідомлялося, що низький рівень хрому в плазмі крові корелює з високим кров'яним тиском у пацієнтів. Також доведено, що ліквідація дефіциту хрому у дорослих пацієнтів сприяє зниженню тривожності та покращенню розумової діяльності. Однак на сьогодні існує суттєвий дефіцит даних щодо ролі саплементациї хрому у дітей.

Ціль: оцінити вплив саплементациї хрому у дітей шкільного віку з ожирінням і коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння на якість життя, толерантність до фізичних навантажень та антропометричні показники.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь 25 пацієнтів шкільного віку з ожирінням та коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Результати. Після саплементациї хрому 92% дітей відмітили в себе покращення загального самопочуття, 60% пацієнтів відмітили зменшення частоти виникнення та інтенсивності головного болю, 60% дітей відмітили в себе зменшення відчуття голоду та прискорення відчуття насиченості під час прийому їжі. Виявлено достовірне покращення концентрації уваги, пам'яті та успішності в шкільних заняттях на рівні значимості $p < 0,05$. У 80% дітей виявлено суб'єктивне покращення фізичної працездатності. У пацієнтів з ожирінням після саплементациї хрому проба Руф'є знизилась з $13,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ балів ($p < 0,05$), у дітей з поєднанням АГ та ожиріння – з $15,2 \pm 1,2$ до $11,5 \pm 1,3$ балів ($p < 0,05$). У 100% пролікованих дітей зафіксовано зниження антропометричних показників. У дітей з ожирінням маса тіла знизилась на $8,2\% \pm 1,4$ від початкових результатів, індекс маси тіла на $8,4\% \pm 1,7$, обвід талії на $9,0\% \pm 2,1$, співвідношення обводу талії до зросту на $8,3\% \pm 2,9$. У дітей з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння маса тіла в порівнянні з початковими показниками знизилась на $8,1\% \pm 1,4$, індекс маси тіла на $8,1\% \pm 1,0$, обвід талії на $7,1\% \pm 2,3$, співвідношення обводу талії до зросту на $8,5\% \pm 2,7$. Середні показники співвідношення обводу талії до зросту у пролікованих дітей знизились з $0,56 \pm 0,05$ до $0,51 \pm 0,02$ ($p = 0,037$), що свідчить про зменшення маси жирової тканини в організмі.

Висновок. Таким чином, виявлені нами дані роблять перспективним саплементацию хрому при ожирінні та його поєднанні з АГ у дітей шкільного віку.

Ключові слова: хром, ожиріння, артеріальна гіпертензія, антропометричні показники, індекс маси тіла, обвід талії, якість життя, толерантність до фізичних навантажень, діти.

Актуальність. Вивчення ролі саплементациї окремих мікро- та макроелементів в лікуванні різних захворювань на сьогодні вважається досить перспективним напрямком сучасної науки. Так, проведено ряд досліджень щодо визначення взаємозв'язку між дефіцитом магнію та тяжкості перебігу і розвитку ускладнень COVID-19 [1,2]. Також піднімається питання щодо імовірної кореляції рівня селену в організмі та ризику розвитку онкологічних захворювань [3,4]. Доведена роль ліквідації дефіциту цинку в профілактиці серцево-судинних захворювань та вірусних інфекцій [5,6].

Протягом багатьох років ведуться активні дискусії стосовно ролі хрому в організмі людини. Незважаючи на те, що опубліковано багато наукових досліджень щодо вивчення ефектів від саплементациї хрому при різних захворюваннях у дорослих людей, деякі аспекти залишаються невивченими [7]. Ряд дослідників використовують саплементацию хрому в комплексному лікуванні ожиріння. Хоча спосіб дії хрому на організм людини на молекулярному рівні достеменно не вивчений, доведеним механізмом його впливу на ожиріння є здатність знижувати оксидативний стрес і хронічне

запалення, які вважаються ключовими факторами в патогенезі ожиріння. Крім того, хром підвищує рівень ендogenous антиоксидантів та впливає на активність антиоксидантних ферментів [8,9,10].

Разом з тим, враховуючи антиоксидантні властивості хрому, логічно припустити його терапевтичне значення в лікуванні коморбідності ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) [11,12]. Доведено, що хром позитивно впливає на контроль рівня глюкози в крові, покращуючи передачу сигналів інсуліну через активацію рецептора тирозинкінази та стимулюючи транслокацію білка-транспортера глюкози в адипоцитах. Було продемонстровано, що саплементация хрому запобігає атерогенній дисліпідемії через безліч механізмів [13]. Хром бере участь і в центральних механізмах регуляції вуглеводного обміну за рахунок впливу на центральний контроль ситості, гомеостазу енергії та споживання їжі шляхом модуляції цих нейромедіаторів. При ожирінні хром має три точки прикладання: синтез серотоніну, дофамінергічна система і інсулінові рецептори. Ці три компоненти впливу складають нейробіологічну основу для здатності хрому впливати на харчову поведінку та настрої [14]. В окремих дослідженнях повідомлялося, що низький рівень хрому в плазмі крові пов'язаний з високим кров'яним тиском у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [12]. Крім того, деякі науковці продемонстрували, що добавки хрому можуть покращити рівень АТ. [15]. За окремими даними, хром сприяє зниженню як систолічного, так і діастолічного АТ у дорослих [16]. Ряд науковців отримали результати, згідно яких саплементация хрому сприяє зниженню тільки діастолічного АТ [17]. Проте наявні повідомлення і про відсутність впливу дотацій хрому на АТ у дорослих [13,18].

На сьогодні в літературних джерелах також існують суперечливі дані стосовно ефективності впливу дотацій хрому на антропометричні показники і толерантність до фізичного навантаження у дорослих пацієнтів [19]. Так, за результатами дослідження О. Asbaghi та співавторів, добавки хрому сприяють зниженню діастолічного АТ у пацієнтів із цукровим

діабетом 2 типу, але не покращують індекс маси тіла (ІМТ) [20].

Навпаки, дослідження К. Brownley та його колег, яке проводилося за участю пацієнтів із переддіабетичним станом і МТ, продемонструвало зниження МТ після 6 місяців прийому добавок хрому піколінату (CrPic) однією з двох доз, 600 мкг/день або 1000 мкг/день. Тими ж авторами було доведено, що на тлі дотацій хрому зменшуються епізоди переїдання у пацієнтів з ожирінням. Це може бути пов'язане з тим, що завдяки покращенню активності інсуліну посилюється синтез серотоніну та збільшується надходження триптофану (попередника серотоніну) в мозок. Крім того, виходячи з реципрокної взаємодії між серотоніном і дофаміном через пряме синаптичне з'єднання, доведено, що хром опосередковано впливає на функцію дофаміну через рецептори серотоніну і 5-гідрокситриптаміну [21].

Також в окремих дослідженнях було продемонстровано антидепресивну дію добавок, що містять хром [22]. Доведено позитивні зміни моделі поведінки у дорослих при депресії та тривозі внаслідок курсу саплементации хрому [23].

Велика увага до вивчення ефективності хрому у дорослих співпадає з обмеженою кількістю досліджень, які вивчали б роль саплементации хрому у дітей. Так, наявні поодинокі дані щодо взаємозв'язку дефіциту хрому та когнітивних порушень у дітей різного віку [24-26]. В наших попередніх дослідженнях було визначено взаємозв'язок між дефіцитом хрому у волоссі дітей шкільного віку та наявністю у них ожиріння і АГ [7]. Однак даних щодо впливу саплементации хрому на антропометричні показники у таких дітей в літературних даних на сьогодні нема.

Ціль: оцінити вплив саплементации хрому у дітей шкільного віку з ожирінням і коморбідністю АГ та ожиріння на якість життя, толерантність до фізичних навантажень та антропометричні показники.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 25 пацієнтів шкільного віку з ожирінням на базі ДКЛ №5 м. Киє-

ва у період з 2022 по 2023 рік. Серед них у 12 дітей ожиріння поєднувалось із стабільною АГ. Дівчаток було 15, хлопчиків – 10. Для порівняння нами додатково був вивчений вміст хрому у волоссі у 20 дітей шкільного віку з нормальним ІМТ (25-75 перцентилів). Вміст хрому у волоссі здорових дітей перевищував 0,5 мкг/г (від 0,51 мкг/г до 0,65 мкг/г)

Критеріями залучення в дослідження були: вік дітей 9-18 років, первинне ожиріння (за центильними таблицями Centers for Disease Control and Prevention ІМТ відповідно до віку та статі становив вище або рівно 95 перцентилу), первинна стабільна АГ, коморбідність АГ та ожиріння, зниження вмісту хрому у волоссі пацієнтів, відсутність гострих захворювань протягом останнього місяця, згода на спостереження.

Критеріями виключення в дослідження були: надмірна маса тіла (МТ) пацієнтів, вторинні форми ожиріння та АГ, лабільна АГ, відмова від участі в дослідженні.

На початку дослідження всім пацієнтам проводилось визначення вмісту хрому у прикореневій частині волосся за допомогою рентгенфлуоресцентної спектрометрії в лабораторії Науково-технічний центр «Вірія» (МВВ № 081/12-4502-00 від 21.07.00, атестований Українським державним НВЦ стандартизації, метрології та сертифікації Укр ЦМС) на аналізаторі «ElvaX-med».

Пацієнтам проводилась саплементация піколінатом хрому (CrPic) 200 мкг 1 раз на добу вранці під час прийому їжі протягом 2 місяців. Дітям рекомендували продовжувати звичний для них рівень фізичної активності та калораж спожитої їжі. Одночасно пропонували дещо знизити споживання легкозасвоюваних вуглеводів, оскільки вони сприяють посиленому виведенню хрому з організму [25].

Діти з коморбідністю АГ та ожиріння щоденно отримували стандартну антигіпертензивну терапію - еналаприл у дозуваннях 5-20 мг на добу відповідно до тяжкості перебігу хвороби, що дозволяло контролювати захворювання.

В період саплементации хрому повідомлень від батьків про будь-які побічні реакції

CrPic або погіршення самопочуття не було.

На початку дослідження і через два місяці саплементации хрому усім дітям було проведено визначення якості життя з використанням опитувальника PedsQL 4.0 [27]. Додатково після саплементации хрому було проведено анкетування за допомогою опитувальника, розробленого нами для контролю суб'єктивної оцінки свого стану здоров'я учасниками дослідження, яке включало в себе пункти про загальне самопочуття, апетит, розумову та фізичну працездатність та задоволеність від отриманих результатів після дотації хрому.

Також перед початком саплементации хрому та після неї усім дітям було визначено ІМТ, обвід талії (ОТ), співвідношення обводу талії до зросту (ОТ/зріст), їх оцінка проводилась за загальноприйнятими стандартами [28-34].

Для визначення толерантності до фізичного навантаження до та після дотації хрому усім пацієнтам було проведено пробу Руф'є [35].

Для обробки отриманих результатів нами було використано ліцензійні версії статистичних пакетів MedStat v 5.2 (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г.) та EZR v1.35 (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017). Перевірка розподілу показників на нормальність проводилась за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Результати дослідження для показників з нормальним розподілом представлені у вигляді середнього значення ($\bar{X}$) та середнього квадратичного відхилення (SD). Для порівняння середніх значень в двох незалежних групах було використано однофакторний дисперсійний аналіз. Показники, розподіл яких відрізнявся від нормального, представлені у вигляді медіани та кuartилів (Me [QI;QIII]). Оскільки МТ, ІМТ та ОТ у дітей – якісні показники (оцінюються за центильними таблицями), в роботі не вказані їх середні значення у обстежених дітей, а динаміка змін внаслідок саплементации хрому представлена як відсоток зниження. Для якісних ознак розраховано частоту прояву (%) та її 95% вірогідний інтервал. Для порівняння якісних ознак використано критерій хі-квадрат. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп прийнято $p < 0,05$.

Дослідження було проведено відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків/опікунів досліджуваних дітей.

РЕЗУЛЬТАТИ

На початку дослідження у всіх обстежених дітей було зареєстровано зниження вмісту хрому у прикореневій частині волосся нижче референтних значень (менше 0,5 мкг/г для аналізатора «ElvaX-med»). У дітей з ожирінням середні показники становили 0,29±0,09 мкг/г, у пацієнтів з коморбідністю ожиріння та АГ - 0,24±0,07 мкг/г.

За клінічними даними після саплементації хрому за вищевказаною схемою (200 мкг на добу два місяці) 23 (92%) пацієнта відмітили в себе покращення загального самопочуття, 15 (60%) дітей зазначили зниження частоти виникнення та інтенсивності головного болю, 12 (48%) – зменшення випадків запаморочення.

В нашій попередній роботі [36] було продемонстровано, що зниження показників якості шкільного функціонування за опитувальником PedsQL 4.0 в групі дітей з ожирінням в найбільшій мірі відбувається за рахунок зни-

ження концентрації уваги та пам'яті, а в групі дітей з коморбідністю ожиріння та АГ – зниження концентрації уваги та відставання в успішності в шкільних заняттях в порівнянні з однолітками.

Повторне анкетування пацієнтів після саплементації хрому за допомогою опитувальника PedsQL 4.0 показало тенденції до підвищення показників якості шкільного функціонування в порівнянні з початковими результатами у цих же дітей (див. табл. 1). Хоча статистичної різниці між середніми показниками якості шкільного функціонування до та після саплементації хрому виявлено не було, однак виявлено достовірне покращення концентрації уваги, пам'яті та успішності в шкільних заняттях на рівні значимості $p<0,05$ (табл. 2).

Достовірних змін якості соціального та емоційного функціонування за опитувальником PedsQL 4.0 до та після саплементації хрому у пролікованих дітей виявлено не було. Відмічалась тенденція до покращення якості фізичного функціонування (див. табл. 1). Після дотації хрому 20 (80%) пролікованих дітей відмітили в себе суттєве суб'єктивне покращення фізичної працездатності.

Таблиця 1

Якість життя у пацієнтів з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ до та після саплементації хрому за опитувальником PedsQL 4.0, Me[QI;QIII], бали

Сфера життя	Ожиріння		Ожиріння та артеріальна гіпертензія	
	До саплементації хрому	Після саплементації хрому	До саплементації хрому	Після саплементації хрому
Фізичне функціонування	62,5[50,0;75,0]	71,8[62,5;75,0]	45,4[39,1;62,5]	50,0[43,8;62,5]
Емоційне функціонування	60,0[55,0;65,0]	60,0[55,0;65,0]	50,0[37,5;55,0]	50,0[37,5;57,5]
Соціальне функціонування	40,0[35,0;50,0]	40,0[40,0;50,0]	40,0[32,5;50,0]	40,0[32,5;50,0]
Шкільне функціонування	50,0[40,0;70,0]	60,0[45,0;75,0]	50,0[37,5;65,0]	60,0[40,0;67,5]

За результатами проби Руф'є у пацієнтів відмічалось достовірне покращення толерантності до фізичного навантаження (табл. 3).

При оцінці отриманих результатів було виявлено, що у дітей з ожирінням до саплементції хрому середні показники проби Руф'є відповідали градації «нижче середнього», після саплементції хрому – «середні». У дітей з коморбідністю ожиріння та АГ до саплементції хрому середні показники даної проби відповідали оцінці «низькі», після саплементції хрому – «нижче середнього».

За даними літератури одним із ефектів від саплементції хрому пацієнтам з ожирінням є

зниження апетиту [37]. За нашими даними після саплементції хрому за вищеописаною схемою 15 (60%) пацієнтів суб'єктивно відмітили в себе зниження апетиту та прискорення відчуття насиченості під час прийому їжі, 10 (40%) дітей не відчували ніякої різниці в порівнянні з початковими відчуттями. Загалом 100% пролікованих пацієнтів відмітили, що залишилися задоволеними результатами від саплементції хрому. У дітей з коморбідністю ожиріння та АГ після терапії (CrPic та антигіпертензивна терапія) в 100% випадків спостерігалось зниження офісного АТ до цільових значень. У всіх пацієнтів після саплементції хрому відміча-

Таблиця 2

Показники якості концентрації уваги, пам'яті та успішності в школі у пацієнтів з ожирінням та поєднанням ожиріння та АГ до та після саплементції хрому за опитувальником PedsQL 4.0 Me[QI;QIII], ум.од.

Показник якості життя	Ожиріння		Ожиріння та артеріальна гіпертензія	
	До саплементції хрому	Після саплементції хрому	До саплементції хрому	Після саплементції хрому
Концентрація уваги	50[25;50] ²	75[50;75] ¹	25[0;50] ⁴	50[50;75] ³
Пам'ять	50[25;50] ²	50[50;75] ¹	50[25;50] ⁴	50[50;75] ³
Успішність в школі	50[25;75] ²	75[50;75] ¹	50[25;50] ⁴	50[50;75] ³

Примітки:

- ¹ – відмінність від показників до саплементції хрому у дітей з ожирінням $p < 0,05$;
² – відмінність від показників після саплементції хрому у дітей з ожирінням $p < 0,05$;
³ – відмінність від показників до саплементції хрому у дітей з ожирінням та АГ $p < 0,05$;
⁴ – відмінність від показників після саплементції хрому у дітей з ожирінням та АГ $p < 0,05$.

Таблиця 3

Середні показники проби Руф'є у пацієнтів з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ до та після саплементції хрому (бали), $\bar{X} \pm SD$

Групи	До початку саплементції хрому	Після саплементції хрому
Ожиріння	13,4 $\pm$ 1,52	9,0 $\pm$ 1,11
Ожиріння та артеріальна гіпертензія	15,2 $\pm$ 1,22	11,5 $\pm$ 1,31

Примітки:

- ¹ – відмінність від середніх показників до саплементції хрому $p < 0,05$;
² – відмінність від середніх показників після саплементції хрому $p < 0,05$.

лось зниження МТ, ІМТ, ОТ та ОТ/зріст. Так, середній відсоток зниження цих показників у пацієнтів з ожирінням та коморбідністю АГ та ожиріння представлено в таблиці 4.

Як видно з таблиці 4, зниження досліджуваних антропометричних показників було більш виражено у пацієнтів з ізольованим ожирінням, однак достовірні різниця між результатами дітей з ожирінням та поєднанням АГ та ожиріння було виявлено тільки для показників ОТ.

При аналізі літературних джерел було виявлено, що результати зниження МТ та ІМТ в нашому дослідженні були кращими, аніж в окремих дослідженнях, де в якості терапії ожиріння призначались препарати, які рекомендовані Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA, USA) для зниження МТ у дітей в якості допоміжної терапії разом із

загальноприйнятою модифікацією способу життя [38].

На малюнку 1 представлено середні показники ОТ/зріст у всіх пацієнтів з ожирінням та поєднанням з АГ до та після саплементації хрому.

Як видно з мал. 1, після дотації хрому протягом двох місяців у пацієнтів було виявлено достовірне зниження ОТ/зріст (з $0,56 \pm 0,05$ до $0,51 \pm 0,02$ ($p=0,037$)), що свідчить про зменшення маси жирової тканини в організмі у цих дітей.

Таким чином отримані нами результати дослідження вказують на високий ефект від застосування CrPic у дітей з ожирінням і поєднанням ожиріння і АГ, що проявляється у покращенні загального самопочуття, шкільного та фізичного функціонування, толерантності до фізичного навантаження, клінічно значимим зниженням ІМТ, ОТ та ОТ/зріст.

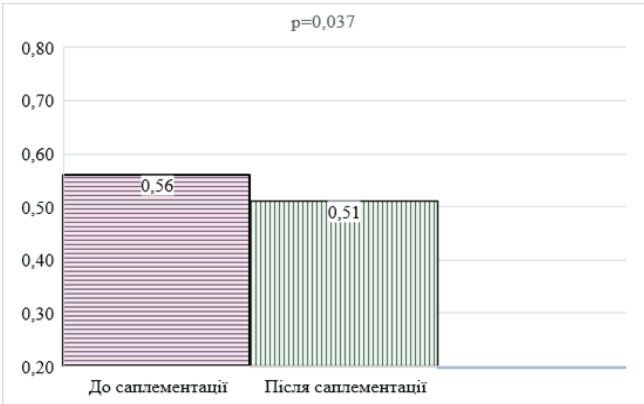
Таблиця 4

Зниження антропометричних показників після саплементації хрому у дітей з ожирінням та артеріальною гіпертензією, %, $X \pm SD$

Показник	Ожиріння	Ожиріння та артеріальна гіпертензія
Маса тіла	$8,2 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,4$
Індекс маси тіла	$8,4 \pm 1,7$	$8,1 \pm 1,0$
Обвід талії	$9,0 \pm 2,12$	$7,1 \pm 2,31$
Обвід талії/зріст	$8,3 \pm 2,9$	$8,5 \pm 2,7$

Примітки:

- ¹ – відмінність від показників у дітей з ожирінням $p < 0,05$;
² – відмінність від показників у дітей з коморбідністю ожиріння та АГ $p < 0,05$.



Мал. 1. Середні показники співвідношення обводу талії до зросту до та після саплементації хрому у пацієнтів з ожирінням та коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння

ОБГОВОРЕННЯ

Покращення фізичної працездатності і зниження індексу Руф'є, що спостерігалось в нашому дослідженні, можна пов'язати із покращенням співвідношення маси жирової та нежирової тканин тіла. Такий ефект від саплементачії хрому був описаний дослідниками [39], однак в полі зору цих науковців були дорослі люди. Подібні дослідження у дітей не проводились.

Також, згідно літературних даних, покращення фізичної працездатності після саплементачії CrPic певною мірою відбувається в результаті сприятливого впливу на діяльність серцево-судинної системи. Такий вплив було підтверджено в роботі B. Nussbaumerova із співавторами [13]. Дослідники вказують на значне зменшення частоти серцевих скорочень у стані спокою у пацієнтів, які отримували Cr дріжджі. Вони пов'язують такий ефект зі зниженням симпатичної активності. Покращення шкільного функціонування у дітей в досліджуваних групах було пов'язано у великій мірі з покращенням когнітивних функцій. Такий вплив знаходить підтвердження і літературних даних [40].

Таким чином, виявлені нами дані роблять перспективним саплементачію CrPic при ожирінні та його поєднання і АГ у дітей шкільного віку.

ВИСНОВКИ

1. У дітей з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ і зниженим вмістом хрому у волоссі саплементачія CrPic сприяла покращенню загального самопочуття в 92% випадків, зменшенню частоти виникнення та інтенсивності головного болю у 60% пацієнтів. Після дотації хрому 60% дітей відмітили в себе зменшення відчуття голоду та прискорення відчуття насиченості під час прийому їжі.
2. Діти з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ після саплементачії хрому в 64% випадків відмітили в себе покращення пам'яті та концентрації уваги. За опитувальником

PedsQL 4.0 виявлено достовірне покращення концентрації уваги, пам'яті та успішності в шкільних заняттях ($p < 0,05$). Визначена тенденція до покращення якості шкільного функціонування у цих пацієнтів. Після дотації хрому 80% дітей відмітили в себе покращення фізичної працездатності, що було підтверджено визначенням якості фізичного функціонування за опитувальником PedsQL 4.0.

3. Показники проби Руф'є у пацієнтів з ожирінням після саплементачії хрому знизились з $13,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ балів ($p < 0,05$), у дітей з поєднанням АГ та ожиріння – з $15,2 \pm 1,2$ до $11,5 \pm 1,3$ балів ($p < 0,05$).
4. У 100% дітей з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ після саплементачії хрому зафіксовано зниження ІМТ, ОТ, ОТ/зріст. У дітей з ожирінням МТ знизились на $8,2 \pm 1,4\%$ від початкових результатів, ІМТ на $8,4 \pm 1,7\%$, ОТ на $9,0 \pm 2,1\%$, ОТ/зріст на $8,3 \pm 2,9\%$. У дітей з коморбідністю АГ та ожиріння МТ в порівнянні з початковими показниками знизились на $8,1 \pm 1,4\%$, ІМТ на $8,1 \pm 1,0\%$, ОТ на $7,1 \pm 2,3\%$, ОТ/зріст на $8,5 \pm 2,7\%$. Достовірної різниці між результатами антропометричного обстеження дітей з ожирінням та поєднанням АГ та ожиріння виявлено не було.
5. Середні показники ОТ/зріст у дітей з ожирінням та поєднанням ожиріння з АГ після саплементачії хрому знизились з $0,56 \pm 0,05$ до $0,51 \pm 0,02$ ($p = 0,037$), що свідчить про зменшення маси жирової тканини в організмі.

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

REFERENCES

1. Anna La Carrubba, Veronese N, Giovanna Di Bella, Cusumano C, Agnese Di Prazza, Stefano Ciriminna, et al. Prognostic Value of Magnesium in COVID-19: Findings from the COMEPA Study. *Nutrients*. 2023 Feb 6;15(4):830–0. DOI: 10.3390/nu15040830

2. Yu.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn. Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19. *Modern pediatrics Ukraine*. 2023 May 28;(4(132)):7–15. DOI: 10.15574/SP.2023.132.7
3. Niu R, Yang Q, Dong Y, Hou Y, Liu G. Selenium metabolism and regulation of immune cells in immune-associated diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2022 Jul 5. DOI: 10.1002/jcp.30824
4. Yuan S, Mason AM, Carter P, Vithayathil M, Kar S, Burgess S, et al. Selenium and cancer risk: Wide-angled Mendelian randomization analysis. *International Journal of Cancer*. 2021 Dec 24;150(7):1134–40. DOI: 10.1002/ijc.33902
5. Nakatani S, Mori K, Shoji T, Emoto M. Association of Zinc Deficiency with Development of CVD Events in Patients with CKD. *Nutrients*. 2021 May 15;13(5):1680. DOI: 10.3390/nu13051680
6. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*. 2019 Apr 22;10(4):696–710. DOI: 10.1093/advances/nmz013
7. Yu.V. Marushko, N.G. Kostynska, T.V. Hyshchak, T.V. Marushko. The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research). *Modern pediatrics Ukraine*. 2022 Apr 30;(3(123)):73–9. DOI: 10.15574/SP.2022.123.73
8. Kooshki F, Tutunchi H, Vajdi M, Karimi A, Niazkar HR, Shoorei H, et al. A Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes mellitus: A systematic review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021 Jan 18. DOI: 10.1111/1440-1681.13462
9. Dworzański W, Sembratowicz I, Cholewińska E, Tutaj K, Fotschki B, Juśkiewicz J, et al. Effects of Different Chromium Compounds on Hematology and Inflammatory Cytokines in Rats Fed High-Fat Diet. *Frontiers in Immunology*. 2021 Feb 26;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614000
10. Psareva VG. Activity of the System of Oxidative Stress as Antioxidant Protection in Hypertension with Different Classes of Obesity Psareva V. G. *Ukrainskij žurnal medicini biologii ta sportu*. 2019 Jun 5;4(4):124–9. DOI: 10.26693/jmbs04.04.124
11. Netyazhenko VZ, Bazhenova NM. The effect of obesity on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Simeina medytsyna*. 2020 Oct 30; (4): 56–62. DOI: 10.30841/2307-5112.4.2020.217657
12. Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case - control study. *PLOS ONE*. 2018 Jul 5;13(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0197977
13. Nussbaumerova B, Rosolova H, Krizek M, Sefrna F, Racek J, Müller L, et al. Chromium Supplementation Reduces Resting Heart Rate in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Tolerance. *Biological Trace Element Research*. 2017 Aug 30;183(2):192–9. DOI: 10.1007/s12011-017-1128-6
14. Brownley KA, Boettiger CA, Young L, Cefalu WT. Dietary chromium supplementation for targeted treatment of diabetes patients with comorbid depression and binge eating. *Medical Hypotheses*. 2015 Jul; 85(1):45–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.020
15. Yen Lin Chen, Jiunn Diann Lin, Te Lin Hsia, Frank Chiahung Mao, Chun Hsien Hsu, Pei D. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. *European journal of nutrition*. 2013 Mar 14;53(1):127–33. DOI: 10.1007/s00394-013-0508-8
16. Lari A, Fatahi S, Sohoul M, Shidfar F. The Impact of Chromium Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Dose-Response Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2021 Jun 3;28(4):333–42. DOI: 10.1007/s40292-021-00456-8
17. Farrokhan A, Mahmoodian M, Bahmani F, Amirani E, Shafabakhsh R, Asemi Z. The Influences of Chromium Supplementation on Metabolic Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease.

- Biological Trace Element Research. 2019 Jun 26;194(2):313–20. DOI: 10.1007/s12011-019-01783-7
18. Ghanbari M, Amini MR, Djafarian K, Shab-Bidar S. The effects of chromium supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Jul 23; 340–349. DOI: 10.1038/s41430-021-00973-8
19. Banach W, Nitschke K, Krajewska N, Mongiałło W, Matuszak O, Muszyński J, et al. The Association between Excess Body Mass and Disturbances in Somatic Mineral Levels. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Oct 3;21(19)7306. DOI: 10.3390/ijms21197306
20. Asbaghi O, Naeini F, Ashtary-Larky D, Kaviani M, Rezaei Kelishadi M, Eslampour E, et al. Effects of chromium supplementation on blood pressure, body mass index, liver function enzymes and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021 Aug 1; 60:102755 DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102755
21. Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: Results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) Study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013 Jul;75(1):36–42. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.03.092
22. Dubey V, F. Vahid Ansari, Divya Vohora, Khanam R. Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and anxiolytic effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015 Jan 1; 29:222–6. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.014
23. Marmett B, Nunes RB. Effects of Chromium Picolinate Supplementation on Control of Metabolic Variables: A Systematic Review. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2016 Sep 14;4(10):633–9. DOI: 10.12691/jfnr-4-10-1
24. Islam GMR, Rahman MM, Hasan MI, Tadesse AW, Hamadani JD, Hamer DH. Hair, serum and urine chromium levels in children with cognitive defects: A systematic review and meta-analysis of case control studies. *Chemosphere*. 2022 Mar; 291:133017. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.133017
25. Marushko Yu, Tarynska O. The level of chrome in children`s hair. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014 2: 47–49.
26. Zhang J, Lin J, Zhao X, Yao F, Feng C, He Z, et al. Trace Element Changes in the Plasma of Autism Spectrum Disorder Children and the Positive Correlation Between Chromium and Vanadium. *Biological Trace Element Research*. 2022 Jan 10;200(12):4924–35. DOI: 10.1007/s12011-021-03082-6
27. Paediatric Quality of Life (PedsQL) Available on: <https://www.corc.uk.net/outcome-experience-measures/paediatric-quality-of-life-pedsql>
28. Data Table of BMI-for-age Charts. National Center for Health Statistics. Available on: https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm
29. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Jan 31. DOI:10.1210/jc.2016-2573.
30. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*. 2007 Jan 2;95(S450):76–85. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
31. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. International diabetes federation. Available on: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-31.pdf>
32. Bacopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. (2015). Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr*. 2015 May 15 (1): 50. DOI: 10.1186/s12887-015-0366-z
33. Taxová Braunerová R, Kunešová M, Heinen MM, Rutter H, Hassapidou M, Duleva V, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio in 7-year-old children—WHO Childhood

- Obesity Surveillance Initiative. Obesity Reviews. 2021 Aug 17. DOI: 10.1111/obr.13208.
34. Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, N.G. Kostynska. Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage. *Sučasna pediatriâ Ukraïna*. 2022 Sep 30;(5(125)):60–8. DOI: 10.15574/SP.2022.125.60.
 35. Інструкція про розподіл учнів на групи для занять на уроках фізичної культури. Офіційний вебпортал парламенту України. 2015. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0773-09#Text>
 36. Yu.V. Marushko, N.G. Kostynska, T.V. Hyshchak. Assessment of life quality indicators in school-age children with hypertension and obesity. *Modern pediatrics Ukraine*. 2023 Mar 28;(2(130)):50–9. DOI: 10.15574/SP.2023.130.50.
 37. Heshmati J, Omani-Samani R, Vesali S, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Razavi M, et al. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* [Internet]. 2018 Mar 1;50(3):193–200. DOI: 10.1055/s-0044-101835
 38. Bensignor MO, Kelly AS, Arslanian S. Anti-obesity pharmacotherapy for treatment of pediatric type 2 diabetes: Review of the literature and lessons learned from adults. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Oct 27;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043650
 39. Heffernan S, Horner K, De Vito G, Conway G. The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Mar 24;11(3):696. DOI: 10.3390/nu11030696
 40. Akhtar A, Dhaliwal J, Saroj P, Uniyal A, Bishnoi M, Sah SP. Chromium picolinate attenuates cognitive deficit in ICV-STZ rat paradigm of sporadic Alzheimer's-like dementia via targeting neuroinflammatory and IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 β pathway. *Inflammopharmacology*. 2020 Jan 3; 385–400. DOI: 10.1007/s10787-019-00681-7

Article history:

Received: 11.08.2024

Revision requested: 13.08.2024

Revision received: 28.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CHROMIUM SUPPLEMENTATION IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH OBESITY AND THE COMBINATION OF OBESITY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Marushko Yu. V., Kostynska N. G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iurii.marushko@gmail.com

Background. The study of the role of micro- and macroelements in the human body is considered a promising direction of modern science. The relationship between the deficiency of certain elements and the risk of developing certain diseases has been proven. A number of scientists indicate the probable effectiveness of chromium preparations in the treatment of obesity. In separate studies, it has been reported that low levels of chromium in the blood plasma correlate with high blood pressure in patients. It has also been proven that elimination of chromium deficiency in adult patients reduces anxiety and improves mental performance. However, there is currently a significant lack of data on the role of chromium supplementation in children.

Aim: to assess the impact of chromium supplementation in school-age children with obesity and comorbidity of hypertension and obesity on quality of life, tolerance to physical exertion and anthropometric indicators.

Materials and methods. 25 school-age patients with obesity and comorbidity of arterial hypertension and obesity took part in the study.

Results. After chromium supplementation, 92% of children noted an improvement in general well-being, 60% of patients noted a decrease in the frequency and intensity of headaches, 60% of children noted a decrease in the feeling of hunger and an acceleration of the feeling of satiety during meals. A significant improvement in attention concentration, memory and performance in school classes. In 80% of children, a subjective improvement in physical performance was found. After two months of taking chromium preparations, no changes in the quality of emotional and social functioning were recorded in children. In obese patients after chromium supplementation, the Rufier test decreased from 13.4 ± 1.5 to 9.0 ± 1.1 $p < 0.05$, in children with a combination of hypertension and obesity - from $15.2 \pm 1, 2$ to 11.5 ± 1.3 $p < 0.05$. In 100% of the treated children, a decrease in anthropometric indicators was recorded. In children with obesity, body weight decreased by $8.2\% \pm 1.4$ from the initial results, body mass index by $8.4\% \pm 1.7$, waist circumference by $9.0\% \pm 2.1$, ratio of waist circumference to height by $8.3\% \pm 2.9$. In children with comorbidity of arterial hypertension and obesity, body weight decreased by $8.1\% \pm 1.4$, body mass index by $8.1\% \pm 1.0$, waist circumference by $7.1\% \pm 2.3$ compared to the initial values, the ratio of waist circumference to height by $8.5\% \pm 2.7$. The average indicators of the ratio of waist circumference to height in treated children decreased from 0.56 ± 0.05 to 0.51 ± 0.02 ($p = 0.037$), which indicates a decrease in the mass of adipose tissue in the body

Conclusion. Thus, the data we discovered make chromium supplementation promising for obesity and its combination with hypertension in school-aged children.

Key words: chromium, obesity, arterial hypertension, anthropometric indicators, body mass index, waist circumference, quality of life, tolerance to physical exertion, children.

ОЦІНКА КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЛОГІЧНИХ ОЗНАК КОРПУСНОГО ЗМІЩЕННЯ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ З ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ ПРИ АТРИКУЛЯЦІЙНО-ОКЛЮЗІЙНИХ ПОРУШЕННЯХ

Проценко А.М. <https://orcid.org/0000-0002-4313-9497>

Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київ, Україна

andrey.proschenko@gmail.com

Актуальність. Важливим є питання визначення корпусного зміщення нижньої щелепи в скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС) як предиктора його дисфункції і відповідно створення стратегій планування ортопедичного лікування й прогнозування його ефективності. **Ціль:** оцінити вплив саплементатії хром у дітей шкільного віку з ожирінням і коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння на якість життя, толерантність до фізичних навантажень та антропометричні показники.

Ціль: визначення КТ-діагностичних критеріїв корпусного зміщення нижньої щелепи у пацієнтів із дисфункцією СНЩС при порушенні оклюзії.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-променеове обстеження 150 пацієнтів із оклюзійними порушеннями й дисфункцією СНЩС - дослідна група і 30 практично здорових осіб – контрольна група. Обидві групи співставимі за віком і статтю. Першим етапом обстеження пацієнта був огляд обличчя із наступним стоматологічним оглядом. Всім пацієнтам контрольної та дослідної групи проводилась конусно-променеова томографія на апараті MyRay, Huperion X9 PRO.

Результати. В нашому дослідженні встановлено у 44 (29,33%) пацієнтів корпусне зміщення нижньої щелепи вправо, відсутність зміщення у жодному із суглобів всього у 2 (1,33%) спостереженнях. У 25 (16,67%) корпусне зміщення нижньої проявлялось больовим синдромом і одностороннім дистальним зміщенням нижньої щелепи, що було встановлено при оцінці співвідношення передня/задня суглобова щілина в сагітальній проекції та було детально описано в наших попередніх дослідженнях. Зміщення в правому СНЩС направо 127 (84,67%) пацієнтів, наліво у 9 (6,00%). Зміщення в лівому СНЩС направо 62 (41,33%) пацієнтів, наліво у 49 (32,67%). Така частота зміщень голівок нижньої щелепи в одному із суглобів вочевидь може бути пов'язана із одночасним зміщенням їх дорзально або медіально в сагітальній площині із можливою ротацією голівок нижньої щелепи по шарнірній вісі й безумовно значним анатомічним розмаїттям структури як самих голівок нижньої щелепи, так і суглобових ямок.

Висновок. Конусно-променеова КТ дозволяє комплексно оцінити внутрішньосуглобові співвідношення в СНЩС і є цінним інструментом не тільки для діагностики дисфункції СНЩС, а й для планування ортопедичного лікування таких пацієнтів й оцінки його ефективності в динаміці.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, конусно-променеова комп'ютерна томографія, дисфункція скронево-нижньощелепних суглобів, оклюзійно-артикуляційні порушення.

Актуальність. За останні кілька десятиліть скронево-нижньощелепні розлади зайняли друге місце серед найбільш поширених захворювань опорно-рухового апарату, а за дослідженнями деяких авторів, розповсюдженість функціональних порушень скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС) становить 80 % від усіх суглобових патологій. СНЩС має складну анатомічну будову цей суглоб схильний до різних патологій, зокрема і до дисфунк-

ції [1-3]. Незважаючи на численні дослідження в напрямку діагностики й лікування захворювань СНЩС, їх вивчення вважається однією з найбільш складних і невирішених проблем ортопедичної та хірургічної стоматології, ортодонції [4-6].

Загальновизнано, що скронево-нижньощелепний комплекс є найскладнішим суглобом в тілі людини. Так нижня щелепа, яка має підковоподібну форму закінчується двома

виростками-голівками, що знаходяться в суглобових ямках. Фізіологічне положення голівок в суглобі обумовлено 32 зубами, які мають 152 емалевих бугорки. Будь-які зміни взаєморозташування зубів ротації, видалення, гіпермобільність або інші аномалії - потенційно здатні порушити співвідношення голівок, суглобового диска та суглобової ямки. Подібна ситуація ускладнюється тим, що з 12 пар черепно-мозкових нервів 6 проходить в безпосередній близькості до суглобу. Ділянка СНЩС дуже компактна і будь-які порушення в цих ділянках або аномалія положення нижньої щелепи подразнює один або кілька нервів, викликаючи його дисфункцію [7-9].

Отже точна діагностика внутрішньосуглобових порушень в СНЩС є запорукою ефективного лікування його дисфункції. КТ СНЩС вважається "золотим стандартом" оцінки стану кісткових структур суглобу. Цей метод дозволяє виконати мультипроекційну реконструкцію (сагітальна, аксіальна, корональна) структур СНЩС. Важливим для етіопатогенетичного розуміння дисфункції СНЩС є не лише оцінка розмірів і форми голівок нижньої щелепи, їх положення в ямці, суглобових щілин, а й можливість визначення зміни форми і розташування зони навантаження [10 – 12].

Таким чином, актуальним є питання визначення корпусного зміщення нижньої щелепи в СНЩС як предиктора його дисфункції і відповідно створення стратегій планування ортопедичного лікування й прогнозування його ефективності.

Ціль: визначення КТ-діагностичних критеріїв корпусного зміщення нижньої щелепи у пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу при порушенні оклюзії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами для вирішення поставленої мети проведено комплексне клініко-променеве обстеження 150 пацієнтів із оклюзійними порушеннями й дисфункцією СНЩС – дослідна група і 30 практично здорових осіб – контрольна група. Обидві групи співставимі за віком і статтю. Першим етапом обстеження пацієнта був

огляд обличчя із наступним стоматологічним оглядом. Першочергово акцентували увагу на обстеження оклюзії зубних рядів, наявність нефізіологічних оклюзійних контактів, проводили оцінку ширини й симетричності відкривання рота, рухомості нижньої щелепи. При пальпації СНЩС і жувальних м'язів визначали наявність клацання й хрускоту в суглобах, больових відчуттів, інтенсивність їх оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали болю, м'язевий тонус й наявність гіпертрофії жувальних м'язів. Всім пацієнтам контрольної та дослідної групи проводилась конусно-променева томографія на апараті MyRay, Hyperion X9 PRO. З метою прицільної діагностики та оцінки кісткових структур та елементів СНЩС використовували програму iRYS 16.3.1. Задля уникнення похибки результатів дане дослідження проводилось повторно після лікування з використанням одного й того самого устаткування.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із дисфункцією СНЩС із артикуляційно-оклюзійними порушеннями у віці 20-65 років, згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення: травми, новоутворення щелепно-лицевої ділянки, тяжкі соматичні захворювання, відмова пацієнтів від участі у дослідженні.

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення R (r-project.org, ver. 4.0). Для статистичної обробки отриманих даних застосовували t-критерій Велча, який дозволяє оцінити дві вибірки із неоднаковими дисперсіями або неоднакові за розмірами вибірки. Статистично значущими вважалися результати за $p < 0.05$.

Дослідження узгоджено на Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 185 від 27.05.2024 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні стоматологічного огляду діагностували клінічні патерни дисфункції СНЩС згідно Гамбургського протоколу. У 30

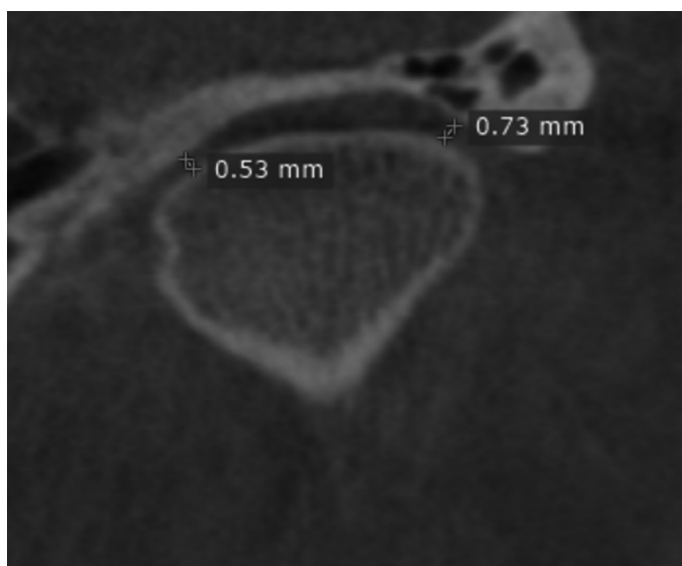
(20,00%) пацієнтів дослідної групи спостерігали тупий, ниючий біль при пальпації суглобів, наявність патологічних шумів в СНЩС встановлено у 93 (62,00%) пацієнтів. Біль при пальпації жувальних м'язів присутній у 43(28,67%) пацієнтів, а гіпертонус жувальних м'язів у 94 (62,67%) спостереженнях, водночас була присутня їх гіперторфія у 46(30,67%) осіб, які спостерігались як одночасно із парафункцією жувальних м'язів (34 – 22,67%). Порушення траєкторії відкривання рота - девіацію або дефлексію встановлено у 74(49,33%) пацієнтів дослідної групи, а обмеження відкривання рота у 52(32,67%) пацієнтів. Пальпаторно функціональне стійке зміщення нижньої щелепи визначали у 135(90,00%) пацієнтів дослідної групи, у 57(42,22%) із них значне і наявність больового синдрому 46(80,70%). При оцінці клінічної ситуації в порожнині рота встановлено зниження міжальвеолярної висоти у 85 (56,67%), надмірне стирання жувальної поверхні зубів (133 – 88,67%), із них у 74 (49,33%) пацієнтів генералізована форма, патологічні види прикусу – 55 – 36,67%, наявність супраконтактів – 145 – 96,67%, різні варіанти зубощелепних деформацій – 67-44,67%, множинні дефекти зубних рядів – 41 – 27,33%, нераціонально змодельовані жувальні поверхні на прямих і непрямих реставраціях 121 – 80,67%.

При проведенні конусно-променевої

томографії оцінювалось положення суглобових голівок у 2 площинах – сагітальній та корональній. Аксіальну площину не вводили в дане дослідження. В корональній проекції визначали ширину латеральної та медіальної суглобової щілини. Умовно ділили півкожність на дві частини, знаходили найвужчу ділянку та опускали лінії від поверхні суглобової голівки на верхню частину суглобової ямки у вигляді перпендикуляру.

Для можливості визначення корпусного зміщення нижньої щелепи давали оцінку розміру медіальної суглобової щілини в кожному суглобі. Для цього спершу визначали співвідношення медіальна поділено на латеральна суглобові щілини в правому і лівому суглобах окремо в корональній проекції, надалі співвіднесли ці два показники із відповідними в групі контролю, які було прийнято за референтне значення ($R\ 0,92 \pm 0,30$ (95% ДІ 0,81-1,03); $L\ 1,11 \pm 0,35$, (95% ДІ 0,98-1,24)) (табл. 1).

Корпусне зміщення нижньої щелепи класифікували при однойменному зміщенню в обох СНЩС вправо чи вліво. Відповідно зміщенням нижньої щелепи вправо вважали лише коли зміщення вправо відбувалось в обох суглобах: співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина в правому СНЩС більше ніж 1,03 (верхня межа 95% ДІ контрольної групи), середнє $1,81\ t=8,42$, $p\text{-value}=2,828e-14$



Мал. 1. Конусопроменева КТ СНЩС, корональна площина зліва: зображення ширини латеральної та медіальної суглобової щілини

Таблиця 1

Показники співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина у досліджуваних групах, $M \pm m$

Показники	Пацієнти із оклюзійно-артикуляційними порушеннями й дисфункцією СНЩС (n=150)	Контрольна група (n=30)
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина R	1,67±1,02*	0,92±0,30
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина L	1,26±0,73	1,11±0,35
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина R (зміщення вправо) (n=127)	1,81±0,34*	-
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина R (зміщення вліво) (n=9)	0,69±0,09*	-
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина R (зміщення немає) (n=14)	0,93±0,1	-
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина L (зміщення вправо) (n=62)	0,77±0,14*	-
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина L (зміщення вліво) (n=49)	2,03±0,32*	-
Співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина L (зміщення немає) (n=39)	1,07±0,11	-

Примітка: *(p-value = 0.000 порівняно з контролем)

порівняно з контролем; співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина в лівому СНЩС менше ніж 0,98 (нижня межа 95% ДІ контрольної групи), середнє 0,77, $t=-4,93$, $p\text{-value}=1,721e-05$ порівняно з контролем.

Зміщенням нижньої щелепи вліво вважали лише коли зміщення вліво спостерігали в обох суглобах: співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина в правому СНЩС менше ніж 0,81 (нижня межа 95% ДІ контрольної групи), середнє 0,69, $t=-4,12$, $p\text{-value}=0.000$ порівняно з контролем; співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина в лівому СНЩС більше ніж 1,24 (верхня межа 95% ДІ), середнє 2,03, $t=6,94$, $p\text{-value}=1,563e-09$ порівняно з контролем.

В нашому дослідженні встановлено у 44 (29,33%) пацієнтів корпусне зміщення нижньої щелепи в вправо, відсутність зміщення у жодному із суглобів всього у 2 (1,33%) спо-

стереженнях. У 25 (16,67%) корпусне зміщення нижньої проявлялось больовим синдромом і одностороннім дистальним зміщенням нижньої щелепи, що було встановлено при оцінці співвідношення передня/задня суглобова щілина в сагітальній проекції та було детально описано в наших попередніх дослідженнях.

Зміщення в правому СНЩС направо 127 (84,67%) пацієнтів, наліво у 9 (6,00%). Зміщення в лівому СНЩС направо 62 (41,33%) пацієнтів, наліво у 49 (32,67%). Така частота зміщень голівок нижньої щелепи в одному із суглобів вочевидь може бути пов'язана із одночасним зміщенням їх дорзально або медіально в сагітальній площині із можливою ротацією голівок нижньої щелепи по шарнірній вісі й безумовно значним анатомічним розмаїттям структури як самих голівок нижньої щелепи, так і суглобових ямок.

Водночас статистично значущу з контроль-

ною групою різницю середніх показників оцінки медіальної суглобової щілини (співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина) при відсутності зміщення суглобової голівки в сторону встановлено не було (правий СНЩС середнє 0,93, порівняно з контролем 0,92, $t=0,06$, $p\text{-value}=0,95$; лівий СНЩС середнє 1,07, порівняно з контролем 1,11, $t=-0,68$, $p\text{-value}=0,5$).

Беручи до уваги наявність зміщення голівок нижньої щелепи в сторону – як вправо, так і вліво в кожному суглобі у переважній більшості пацієнтів (148) порівняння середніх показників у дослідній і контрольній групі в цілому не представляється можливим із-за нівелювання реальних цифр зміщення при отриманні суми від правого і лівого зміщення.

ВИСНОВКИ

1. Оцінка параметрів конусопроменевої КТ СНЩС є надійним маркером підтвердження зміщення нижньої щелепи, і відповідно дисфункції СНЩС.
2. Встановлено статистично значущу з контрольною групою різницю середніх показників оцінки медіальної суглобової щілини (співвідношення медіальна/латеральна суглобова щілина), а отже й відповідно зміщення суглобової голівки в сторону.
3. Для правого СНЩС: зміщення вправо – 1,81 ($p=0,000$), вліво – 0,69 ($p=0,000$). Для лівого СНЩС: зміщення вправо – 0,77 ($p=0,000$), вліво – 2,03 ($p=0,000$).

Джерела фінансування. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця «Міждисциплінарний підхід в профілактиці, лікуванні та реабілітації пацієнтів із захворюваннями пародонта та порушенням функціональної оклюзії» (держ. реєстр № 0123U105134), ініціативно-пошукова.

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

REFERENCES

1. Сміян С.І., Білозерський І.І. Запальні і дегенеративні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба: сучасний стан проблеми (огляд літератури). Український ревматологічний журнал [Інтернет]. 2018; 47(1):67-72. Available on: <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2019/01/1117.pdf?upload=>
2. Дрогомирецька М.С., Мірза Р.О. Клінічна нейром'язова діагностика та профілактика ускладнень при лікуванні вивиху диска скронево-нижньощелепного суглоба, який не можна вправити. Сучасна стоматологія. 2018;3(92):78-85.
3. Костюк Т.М., Канюра О.А. Рання діагностика м'язево-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу за допомогою комп'ютерної програми-додатку. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019; 112 (4):6-12. DOI: 10.32345/USMYJ.4(112).2019.6-12.
4. Клочан С.М., Біда В.І., Омеляненко О.А. Теоретичне обґрунтування використання таксономічної класифікації скронево-нижньощелепних розладів як методичної основи в організації та проведенні епідеміологічних і клінічних досліджень. Сучасна стоматологія. 2018; 4:67-71. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2018_4_19.
5. Iakovenko L, Iefymenko V, Riebiakov S. Determination of coronoid process hyperplasia of the mandible upon ankylosing diseases of the temporomandibular joint in children. J Diagn Treat Oral Maxillofac Pathol 2018;2(1):1–9. DOI: 10.23999/j.dtopm.2018.1.1.
6. Мельник В.Л., Шевченко В.К., Силенко Ю.І. Місце синдрому больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба серед больових синдромів обличчя. Український стоматологічний альманах. 2018; 1:79-82.
7. Михайлович М.Ю., Макеев В.Ф. Оклюзійні інтерференції і скронево-нижньощелепні розлади. КС [інтернет]. 30, Квітень 2021 [cited 08, Вересень 2024];(1):54-60. Available on: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat/article/view/12041>.

8. Lewandowska A, Mańka-Malara K, Kostrzewa-Janicka J. Sagittal Condylar Inclination and Transversal Condylar Inclination in Different Skeletal Classes. *J Clin Med*. 2022. DOI: 10.3390/jcm11092664
9. Куцевляк В.І., Боян А.М. Дослідження розповсюдженості і взаємозв'язку різних епідеміологічних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2018; 2-3 (79-80):165-174.
10. Talmaceanu D, Lenghel LM, Bolog N, Hedesiu M, Buduru S, Rotar H, Baciut M, Baciut G. Imaging modalities for temporomandibular joint disorders: an update. *Clujul Med*. 2018 Jul;91(3):280-287. DOI: 10.15386/cjmed-970.
11. Baba IA, Najmuddin M, Shah AF, Yousuf A. TMJ Imaging: A review. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2016;3(8):2253-2256.
12. Rongo R, Ekberg E, Nilsson IM. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders in children and adolescents: An international Delphi study - Part 2 - Development of Axis II. *J Oral Rehabil*. 2022. DOI: 10.1111/joor.13301.

Article history:

Received: 15.06.2024

Revision requested: 20.06.2024

Revision received: 12.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

EVALUATION OF CLINICAL AND X-RAY SIGNS OF BODY DISPLACEMENT OF THE LOWER JAW IN PATIENTS WITH TMJ DYSFUNCTION IN ATRICULATION-OCCLUSIVE DISORDERS

Proshchenko A.M.

*Institute of Postgraduate Education, National Medical University named after O.O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine*

andrey.proshchenko@gmail.com

Background. It is important to determine the corporal displacement of the lower jaw in the TMJ as a predictor of its dysfunction and, accordingly, to create strategies for planning orthopedic treatment and predicting its effectiveness.

Aim: determination of CT diagnostic criteria for body displacement of the lower jaw in patients with TMJ dysfunction in case of occlusion.

Materials and methods. A comprehensive clinical and radiological examination of 150 patients with occlusal disorders and TMJ dysfunction was carried out - the experimental group and 30 practically healthy people - the control group. Both groups are comparable in terms of age and gender. The first stage of the patient's examination was a facial examination followed by a dental examination. All patients of the control and experimental groups underwent cone beam tomography on the MyRay, Hyperion X9 PRO device.

Results. In our study, 44 (29.33%) patients were found to have a body displacement of the lower jaw to the right, no displacement in any of the joints in only 2 (1.33%) observations. In 25 (16.67%) case displacement of the lower mandible was manifested by a pain syndrome and unilateral distal displacement of the lower jaw, which was established when assessing the ratio of the anterior/posterior joint space in the sagittal projection and was described in detail in our previous studies. Shift in the right TMJ to the right in 127 (84.67%) patients, to the left in 9 (6.00%). Shift in the left TMJ to the right in 62 (41.33%) patients, to the left in 49 (32.67%). Such a frequency of displacements of the heads of the lower jaw in one of the joints can obviously be associated with their simultaneous displacement dorsally or medially in the sagittal plane with possible rotation of the heads of the lower jaw along the hinge axis and definitely significant anatomical diversity of the structure of both the heads of the lower jaw and articular dimples.

Conclusion. Cone-beam CT enables a comprehensive assessment of intra-articular relationships in the TMJ and is a valuable tool not only for diagnosing TMJ dysfunction, but also for planning orthopedic treatment of such patients and evaluating its effectiveness in dynamics.

Key words: temporomandibular joint, cone-beam computed tomography, temporomandibular joint dysfunction, occlusal and articulatory disorders.

ПРИНЦИПИ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ОДНОБІЧНИМИ НЕЗРОЩЕННЯМ ВЕРХНЬОЇ ГУБИ ТА ПІДНЕБІННЯ: БІОМЕХАНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Філоненко В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1060-9058>

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

valeriifilonenko@gmail.com

Актуальність. Лікування дітей з вродженими незрошеннями губи та піднебіння (ВНГП) починається від народження і триває до зрілого віку та вимагає мультидисциплінарного підходу. Кожен з етапів ортодонтичних втручань має певні особливості.

Ціль: провести біомеханічне обґрунтування принципів ортодонтичного лікування пацієнтів з однобічними ВНГП.

Матеріали та методи. Проаналізовано міждисциплінарний підхід та наведено біомеханічне обґрунтування принципів ортодонтичного лікування 137 дітей (середній вік $9,3 \pm 4,2$ роки) на прикладі пацієнта Р., який звернувся до клініки у віці 5 роки з діагнозом вроджене лівобічне наскрізне незрошення верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого та м'якого піднебіння після хейлоринопластики та велоластики.

Результати. Комплексне діагностичне обстеження пацієнтів з ВНГП включало збір анамнезу, клінічні суб'єктивні та об'єктивні методи. Створено імітаційну та дискретну моделі для моделювання переміщень частин біомеханічної системи, що включала ортодонтичний апарат та верхню щелепу, при впливі кутових рухів на 360° . При цьому використано розраховані вектори сил з амплітудою 50 Н. Визначено рентгенологічну щільність (РЩ) компактного шару кісткової тканини при дії навантажень. Виявлено характерні особливості формування зубощелепних деформацій (ЗЩД) у пацієнтів з ВНГП та динаміку їх ортодонтичного лікування за допомогою морфометричних та антропометричних вимірів сканованих моделей щелеп.

Висновок. При лікуванні дітей з ВНГП важливим є дотримання скоординованого алгоритму реабілітації, успіх залежить від своєчасних та топографо-функціональних підготовлених хірургічних втручань і послідовної ортодонтичної корекції з визначенням закономірностей змін напружено-деформованого стану та величин деформаційних зміщень незрошених фрагментів верхньої щелепи.

Ключові слова: вади розвитку щелепно-лицевої ділянки, ортодонтичні апарати, концентрація напружень, рентгенологічна щільність, реабілітація.

Актуальність. Вроджені незрошення губи та піднебіння (ВНГП) є однією з поширених вад розвитку щелепно-лицевої ділянки [1-3]. Лікування дітей з ВНГП починається від народження і триває до зрілого віку, вимагає мультидисциплінарного підходу, поетапних та скоординованих хірургічних та нехірургічних втручань. Через велику варіабельність анатомо-функціональних і клінічних проявів, суб'єктивне відношення пацієнтів із нерозумінням значущості і послідовності кожного з етапів реабілітації, факторів, що перешкоджають наданню якісної допомоги (епідемія COVID-19, війна) не завжди вдається знайти оптимальні шляхи вирішення проблем [3, 4].

Кожен з етапів ортодонтичних втручань має певні особливості, тривалість і важливість для досягнення позитивних анатомо-функціональних результатів [1, 2, 5]. Топографія деформованих структур м'яких тканин та верхньої щелепи, наслідки перенесених хірургічних втручань, вік пацієнтів та їх психоемоційний стан створюють певні обмеження у застосуванні ортодонтичних конструкцій [6-8]. Клінічний ефект лікування визначають напруження і деформації, що виникають під дією апаратів у біологічних тканинах зубощелепного апарату (ЗЩА), спричиняючи адаптивну перебудову [9-13]. Ґрунтовне вивчення особливостей функціонування біомеханічних

систем, що включають ортодонтичні конструкції та ЗЩА, в експериментально-теоретичних дослідженнях набуває особливого значення для досягнення оптимальних результатів реабілітації. Це дозволяє сформулювати принципи ортодонтичного лікування та його біомеханічне обґрунтування.

Ціль: провести біомеханічне обґрунтування принципів ортодонтичного лікування пацієнтів з однібічними ВНГП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано міждисциплінарний підхід та наведено біомеханічне обґрунтування принципів ортодонтичного лікування 137 дітей (середній вік $9,3 \pm 4,2$ роки) на прикладі пацієнта Р., чоловічої статі, який звернувся до Стоматологічного медичного центру, кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця у віці 5 роки з діагнозом вроджене лівобічне наскрізне незрощення верхньої губи, альвеолярного відростка, твердого та м'якого піднебіння після двох етапів первинних хірургічних втручань (хейлоринопластики та велоластики). Діагностичне обстеження проведено відповідно «Карті обстеження пацієнта з ВНГП із ЗЩД» [14]. З метою визначення оптимальних режимів активації ортодонтичних апаратів з активними елементами у вигляді гвинтів, встановлено закономірності змін напружено-деформованого стану та величин деформаційних зміщень незрощених фрагментів верхньої щелепи при силовому навантаженні в 50 Н. Проаналізовано показники РЩ кісткової тканини верхньої щелепи із використанням методу комп'ютерної томографії (КТ).

Батькам у повному обсязі надано інформацію про характер захворювання, особливості діагностики та лікування, а також дотримання конфіденційності при використанні персональної інформації, підписано інформаційні згоди.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комплексне діагностичне обстеження пацієнтів з ВНГП включає збір анамнезу

захворювання і життя, клінічні суб'єктивні та об'єктивні методи. Для встановлення діагнозу, оцінки психічного та фізичного розвитку застосовуються клінічні й параклінічні методи. Складання плану ортодонтичного лікування передбачає врахуванням етапності хірургічних втручань та мультидисциплінарного супроводу інших фахівців.

Встановлено, що 96,4% пацієнтів ($n=132$) не мали повноцінного ортодонтичного прехірургічного супроводу. Обтураторами користувались лише 6,1% немовлят ($n=8$), системою DynaCleft окремо або разом з доопераційним назоальвеолярним молдингом (PNAM) або внутрішньоротовими пластинками – 11,4% ($n=15$). Після хейлоринопластики апаратами, спрямованими на нівелювання тиску змінної губи, користувалось 6,6% дітей ($n=9$), після велоластики ретенційними апаратами – 8,8% ($n=12$).

При зборі анамнезу пацієнта Р., відмічено скарги на порушення естетики, відкушування та пережовування їжі, фонетики, акцентовано увагу на деформацію та дефект верхнього зубного ряду. Підтверджено негенетичну причину вродженої вади. З боку ЛОР-органів скарги на порушення носового дихання, рясні слизові виділення з носа (проходять періодичне медикаментозне лікування). Прорізування зубів своєчасне (за виключенням ділянки дефекту альвеолярного відростка).

Ортодонтичне лікування розпочато з перших днів життя. Користувались обтуратором, що забезпечило можливість природнього вигодовування до 4 місяців. Після хейлоринопластики – функціональним апаратом по типу базису знімного протезу з пелотами у фронтальній ділянці. З 4 до 8 місяців – вигодовування змішане. Велоластику та пластику вуздечки верхньої губи проведено у 10 місяців, після чого близько року користувались ретенційним апаратом. Далі, з об'єктивних та суб'єктивних причин, ортодонтичне лікування було призупинено. Відсутність єдиного реєстру дітей з ВНГП не дозволяє відтворити повну картину ведення пацієнтів з перших днів життя, а недостатній рівень дохірургічної ортодонції та ортодонтичного супроводу під час первинних

хірургічних втручань є однією з причин високої поширеності ЗЩД у старшому віці.

Під час об'єктивного обстеження діагностовано мілкий присінок порожнини рота у фронтальній ділянці верхньої щелепи, діастаз фрагментів в ділянці альвеолярного відростку близько 9 мм, незрощені фрагменти альвеолярного відростка зміщені по сагіталі та трансверзалі. Виявлено дефект твердого піднебіння з локалізацією в передній, середній та задній третинах. Функція м'якого піднебіння порушена, довжина вкорочена, м'язи задіяні при вимові звуку «А», наявні нормотрофічні рубці нижньої третини та девіація uvulae вправо. Зубна формула відповідає періоду тимчасового прикусу. Визначено місцеву гіпоплазію зубів. Діагностовано зміщення серединної лінії вправо. Прикус перехресний лівосторонній, з тенденцією до мезіального (мал. 1).

Найкращі результати ортодонтичного лікування пацієнтів з ВНГП вдається досягти у період піку росту верхньої щелепи (фронтальної та бічних ділянок піднебіння) та носоорбітального комплексу знімними та незнімними ортодонтичними апаратами. До проведення уранопластики лікування проводилось з використанням знімних верхньощелепних міжщелепного типу дії апаратів з оклюзійними накладками, одним та двома гвинтами. Їх особливостями були секторальні розпили для переміщення окремих фрагментів щелепи.

Зважаючи на специфіку ЗЩД та анатомо-топографічні та функціональні особливості ЗЩА у пацієнтів з ВНГП, вивчення закономірностей змін напружено-деформованого стану та визначення величин деформаційних зміщень незрощених фрагментів щелепи при силовому навантаженні ортодонтичними конструкціями, є важливим для прогнозування стратегії лікування. Створено імітаційну та дискретну моделі з розрахованими векторами сил амплітудою 50 Н для моделювання переміщень частин біомеханічної системи, що включала ортодонтичний апарат та верхню щелепу, при впливі кутових рухів на 360° (один оберт гвинта). Дискретизацію елементів імітаційної моделі проведено в напівавтоматичному режимі програмного комплексу ANSYS 12.1 з використанням 10-ти вузлових пірамідальних скінченних елементів (CE) SOLID187 з 731865 вузлами [15]. Встановлено величини еквівалентних напружень в кортикальній тканині кісток ЗЩА за Мізесом, МПа та напрямок переміщення вузлів системи. Максимальну концентрацію напружень виявлено на вилицево-відростку верхньої щелепи на рівні вилице-щелепного шва (Zyg-Zyg), на місці перетину компактних пластинок дна гайморової пазухи та вилице-альвеолярного гребня (Zyg-Alv), на місці з'єднання компактної пластинки горба верхньої щелепи та клиноподібної кістки (TS) здорової сторони та сторони незрощення та на



Мал. 1. Внутрішньоротове фото пацієнта Р. з лівобічним наскрізним ВНГП

кістковій перегородці носа у найбільш ввігнутій точці носолобного контрфорсу (N).

При розрахунку моделей встановлено, що через систему контрфорсів середньої зони обличчя силові навантаження від ортодонтичного апарату передавались на структурні елементи лицевого черепа. Величина еквівалентних напружень та деформації виявляється різною в ділянках моделі, що спричиняє різні за напрямком переміщення біомеханічної системи.

Межі концентрації напруження за Мізесом у ділянках його максимальної концентрації при модулі пружності кортикальної кістки 3500-8500 МПа за навантаження у 50 Н представлено в таблиці 1.

Напруження виявлялися більшими на стороні незрощення в околі малого фрагменту верхньої щелепи в 1,5 рази. При цьому відмічено превалювання на здоровій стороні у ділянці Zyg-Alv. У ділянці кісткової перегородки носа та задньої третини твердого піднебін-

ня переважали сили розтягу, носо-лобний та вилице-альвеолярний контрфорси в більшій мірі зазнавали згину та зсуву. Встановлено, що якісно характер розподілу напружень і деформацій у дітей з ВНГП практично не залежить від жорсткості кортикального шару кісток ЗЩА.

Базуючись на коефіцієнтах ослаблення рентгенівського випромінювання, визначено щільність компактного шару кісткової тканини у ділянках максимальної концентрації напруження за Мізесом на здоровій стороні та стороні незрощення при дії навантажень в одиницях Гаунсфілда, HU [16] із застосуванням інструменту «Rectangle» програмного забезпечення для перегляду DICOM файлів «Horos». Min-Max показники РЩ вказано у таблиці 2.

Визначена мінеральна насиченість згідно емпіричних залежностей між РЩ і модулем пружності у ділянках Zyg-Zyg, Zyg-Alv здоро-

Таблиця 1

Напруження за Мізесом у ділянках його максимальної концентрації при модулі пружності кортикальної кістки 3500-8500 МПа при навантаженні 50 Н

Навантаження (50 Н)				
Ділянки максимальної концентрації напружень		Модуль пружності кортикальної кістки		
		8500 МПа	5500 МПа	3500 МПа
Zyg-Zyg	здорова сторона	6,7-9,5	4,1-6,1	2,7-3,8
	сторона незрощення	8,2-15,0	5,2-9,8	3,5-6,8
Zyg-Alv	здорова сторона	12,6-15,7	9,6-11,5	6,2-8,1
	сторона незрощення	8,1-12,1	7,2-8,0	4,7-5,4
TS	здорова сторона	12,7-17,8	8,2-11,8	5,2- 8,2
	сторона незрощення	19,8-21,7	14,2-15,4	8,5-9,3
N		41,3-59,2	14,8-26,5	12,2-22,5

Таблиця 2

Показники рентгенологічної щільності компактного шару кісткової тканини у ділянках максимальної концентрації напруження за Мізесом

Ділянки максимальної концентрації напружень		Рентгенологічна щільність компактного шару кісткової тканини, Min-Max, HU
Zyg-Zyg	здорова сторона	1405-1469
	сторона незрощення	1067-1161
Zyg-Alv	здорова сторона	1232-1371
	сторона незрощення	1077-1219
TS	здорова сторона	757-831
	сторона незрощення	655-785
N		1576-1631

вої сторони та N відповідає модулю пружності на рівні 6500-8999 МПа (нормальна кортикальна тканина із помірною мінеральною насиченістю). У ділянках Zyg-Zyg, Zyg-Alv сторони незрощення та TS з обох сторін – модулю пружності на рівні 3500-6499 МПа (низькомінералізована пориста кортикальна кісткова тканина) [17]. РЩ дозволяє характеризувати жорсткість і міцність кістки та розподілити величини силового впливу ортодонтичних апаратів. Активацію гвинта за таких умов допустимо проводити на один оберт один раз на 2-3 дні при цілодобовому користуванні апаратом, але лікування вимагає подовженого ретенційного періоду.

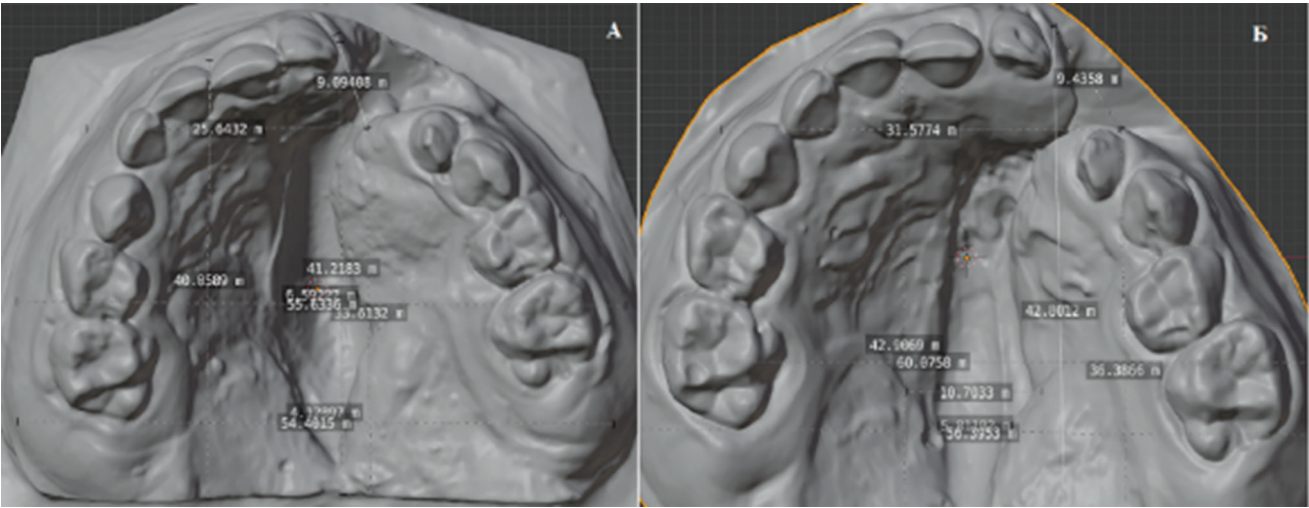
Морфометричні та антропометричні виміри сканованих моделей щелеп [18, 19] з використанням програмного пакету для створення тривимірної комп'ютерної графіки «Blender» (мал. 2) дозволяють виявити особливості ЗЩД при ВНГП та динаміку ортодонтичного лікування (мал.3), що представлено у таблицях 3-4.

Факторами впливу на надання ортодонтичної допомоги пацієнтам з ВНГП, що потребують тривалої та спланованої реабілітації є

екстремальні ситуації (техногенні катастрофи, епідемії, війна). Після уранопластики, проведеної наприкінці 2021 року ретенційний ортодонтичний апарат не виготовлено. Через 9 місяців від початку повномасштабного вторгнення рф лікування було продовжено. Відмічено рецидив ЗЩД у вигляді звуження та вкорочення зубного ряду верхньої щелепи (зменшення B-S на 2,6 мм, 3''-3 на 2,9 мм, S1 на 5,3 мм, S2 на 2,2 мм; Sag Front на 5,0 мм, C-C' на 5,7 мм, P1-P1' на 3,0 мм, P2-P2' на 2,2 мм).

Для подальшого лікування обрано незнімний верхньощелепний апарат, що складається з литого металевого бюгеля від других тимчасових молярів до ділянки різців на здоровій стороні, гвинта Хайрекс зі штангами для з'єднання з опорними елементами та оклюзійних накладок. Досягнуто позитивних анатомічних та морфометричних результатів (мал. 4-5), що представлено у таблицях 3-4.

Пацієнт залишається під наглядом, продовжує користуватися ортодонтичним апаратом для корекції серединної лінії. Наступним хірургічним етапом заплановано кісткову пластику дефекту альвеолярного відростку верхньої щелепи.



Мал. 2. Сканована модель верхньої щелепи пацієнта Р. на початку ортодонтичного лікування (А) та перед проведенням уранопластики (Б)



Мал. 3. Внутрішньоротове фото пацієнта Р. перед проведенням уранопластики

Таблиця 3

Морфометричні параметри верхньої щелепи пацієнта Р. на початку ортодонтичного лікування та перед проведенням уранопластики

Параметри, мм*	B-S	1-1'	Db'-Ds'	2-2'	3''-3	S1	S2	S3	S2-3
До лікування	54,4	4,1	55,6	6,6	25,6	40,1	41,2	33,6	9,1
Після апарату 1	55,6	5,2	57,9	8,7	29,2	40,1	41,2	35,3	8,3
Після апарату 2	56,4	5,8	60,1	10,7	31,6	42,9	42,8	36,4	9,5

*B-S – трансверзальний розмір на межі твердого та м’якого піднебіння; 1-1' – трансверзальний розмір дефекту на межі твердого та м’якого піднебіння; Db'-Ds' – трансверзальний розмір в проєкції дистальних поверхонь коронок 55 та 65 зубів; 2-2' – трансверзальний розмір в проєкції дистальних поверхонь коронок 55 та 65 зубів; 3''-3 – трансверзальний розмір великого фрагменту та дефекту відповідно лінії, що проходить від точки, що найбільш виступає на передньому краї малого фрагменту до перетину з дистальним краєм великого фрагменту, S1 – сагітальний розмір базисний; S2 – сагітальний розмір великого фрагменту; S3 – сагітальний розмір малого фрагменту; S3 – сагітальний розмір малого фрагменту щелепи; S 2-3 – дефіцит торцевого змикання

Таблиця 4

Антропометричні параметри верхньої щелепи пацієнта Р. на початку ортодонтичного лікування та перед проведенням уранопластики

Параметри, мм*	Sag Front	C-C'	P1-P1'	P2-P2'
До лікування	28,9	29,4	35,3	41,6
Після апарату 1	28,9	32,7	37,7	42,1
Після апарату 2	31,8	35,2	38,9	42,8

*Sag Front – довжина зубного ряду в ділянці між зубами 11|21 – 14-24 (51|61 – 53-63); C-C' – ширина зубного ряду між зубами 13-23 (53-63); P1-P1' – ширина зубного ряду між зубами 14-24 (54-64); P2-P2' – ширина зубного ряду між зубами 15-25 (55-65)



Мал. 4. Внутрішньоротове фото пацієнта Р. після зняття незнімного верхньощелепного апарату



Мал. 5. Сканована модель верхньої щелепи пацієнта Р. на етапі відновлення лікування (А) та після використання незнімного верхньощелепного апарату (Б)

Таблиця 5

Морфометричні параметри верхньої щелепи пацієнта Р. на етапі відновлення лікування та після використання незнімного апарату

Параметри, мм*	B-S	Db' - Ds'	3''-3	S1	S2	S3	S2-3
Відновлення лікування	53,8	56	28,7	37,6	39,3	34,2	6,8
Після використання апарату	55,5	59,1	31,6	40,8	41,9	35,4	7,6

Таблиця 6

Антропометричні параметри верхньої щелепи пацієнта Р. на етапі відновлення лікування та після використання незнімного апарату

Параметри, мм*	Sag Front	C-C'	P1-P1'	P2-P2'
Відновлення лікування	26,8	29,5	35,9	40,6
Після використання апарату	29,9	32,5	38,1	41,7

ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність ВНГП в Україні протягом останніх років залишається стабільною і коливається в межах від 0,091% до 0,1% [20], що обґрунтовує необхідність посилення заходів із своєчасного виявлення та обліку дітей із зазначеними вадами, а діагностика та лікування вимагає постійного пошуку та впровадження нових методів. Різноманіття клінічних проявів патологічних прикусів потребує послідовності та етапності хірургічних операцій і ортодонтичної корекції, вчасної допомоги суміжних спеціалістів [3, 6, 7], адже на послідовність втручань впливають наявні супутні захворювань [21]. Прийнятного результату вдається досягти виключно при злагодженому механізмі поступовості у лікуванні кожним спеціалістом, що визначене у часі та об'ємі, за умови мотивації та розуміння етапів реабілітації батьками і, певною мірою, дитиною [22, 23].

Екстремальні умови спричинили особливо виразний вплив на стоматологічне здоров'я дітей, що мають отримувати тривалий і заздалегідь спланований курс лікування [9]. Пацієнти з ВНГП не мали змоги вчасної корекції ортодонтичних конструкцій, стикались з їх полом-

ками, не могли потрапити до клінік з метою виготовлення нових лікувальних чи ретенційних апаратів. Результатом був рецидив ЗЩД, що проявлявся у вигляді звуження та вкорочення зубного ряду.

Вивчення особливостей біомеханічної поведінки систем, що включають в себе ортодонтичну конструкцію та ЗЩА в експериментально-теоретичних дослідженнях є основою якісної комплексної реабілітації пацієнтів. В основі досліджень покладено механіко-математичне моделювання [10-12] етапів ортодонтичного лікування ЗЩД. Зважаючи на важливість змін у структурі кісткової тканини, що відбуваються в процесі адаптивного ремоделювання, визначення показників РЩ у дітей з ВНГП із використанням КТ черепа з подальшою 3D-реконструкцією зображень є важливим діагностичним критерієм при плануванні хірургічних та ортодонтичних втручань. При цілодобовому користуванні апаратом за низької мінеральної насиченості кісток ЗЩА, можливості до їх перебудови є більшими, що дозволяє застосовувати більші сили із меншим ризиком негативних ефектів, але вимагає подовженого ретенційного періоду. Його відсутність призвела до рецидиву, що підтверджено результатами морфоме-

тричних та антропометричних вимірювань моделей щелепи.

З урахуванням анатомо-топографічних особливостей незрощень та ЗЩД, біомеханічного обґрунтування дії ортодонтичних конструкцій за умови послідовності і наступності кожного з етапів лікування, вбачається головне завдання комплексної реабілітації дітей з ВНГП, що полягає у запобіганні ортогнатохірургічних втручань, відсоток яких сягає від 14% до 75% [24].

Успішне лікування пацієнтів з ВНГП вимагає командної роботи між хірургом, ортодонтом та іншими членами мультидисциплінарної команди з метою досягнення оптимальної зубо-лицевої естетики [25]. Для спрощення та покращення комплексної реабілітації доцільне створення єдиного реєстру дітей з ВНГП, що дозволить відтворювати повну картину ведення пацієнтів.

ВИСНОВКИ

При лікуванні дітей з ВНГП важливим є дотримання скоординованого алгоритму реабілітації, успіх залежить від своєчасних та топографо-функціональних підготовлених хірургічних втручань і послідовної ортодонтичної корекції з визначенням закономірностей змін напружено-деформованого стану та величин деформаційних зміщень незрощених фрагментів верхньої щелепи.

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. Letizia P, d'Apuzzo F, Eslami S, Jamilian A. Cleft Lip and Palate Patients: Diagnosis and Treatment. Chapter. In: Designing Strategies for Cleft Lip and Palate Care. UK: IntechOpen. 2017. DOI: 10.5772/67328
2. Fowler P, Ardouin K, Haworth J, Snape L. Long-term treatment outcomes from the perspective of a patient with unilateral cleft lip and palate. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12):e246582. DOI: 10.1136/bcr-2021-246582.
3. Yakovenko LM (red.). [Surgical stomatology and maxillofacial surgery of childhood]. Kyiv: Medysyna. 2022. 496 p. [in Ukrainian].
4. Levy-Bercowski D, Abreu A, Londono J, Haeberle CB. Use of an esthetic overdenture as an alternative treatment in a patient with bilateral cleft lip and palate. *J Prosthet Dent.* 2019;121(2):200-205. DOI: 10.1016/j.prosdent.2018.04.015
5. Gillgrass T. The orthodontic management of patients with cleft lip and palate: from birth to the late mixed dentition. *Br Dent J.* 2023;234(12):873-880. DOI: 10.1038/s41415-023-5955-x
6. Sharma G. Orthodontic management of cleft lip and palate patients. In: Ayşe G, ed. *Current treatment of cleft lip and palate.* UK: IntechOpen. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.90076
7. Melnyk A, Filonenko V. Clinical and phonetic features of dentognathic deformations, their orthodontic treatment. In: Ardelean LC, Rusu L-CC, editors. *Human teeth – from function to esthetics.* UK: IntechOpen. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.109636
8. Alrejaye N, Gao J, Hatcher D, Oberoi S. Effect of maxillary expansion and protraction on the oropharyngeal airway in individuals with non-syndromic cleft palate with or without cleft lip. *PLoS One.* 2019;14(7):e0213328. DOI: 10.1371/journal.pone.0213328
9. Filonenko VV, Kaniura OA, Bidenko NV, Yefymenko VP, Shpak DIu. [Problems of comprehensive rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate during the COVID-19 pandemic and the introduction of martial law, their influence on the formation of dentognathic deformities]. *Actual Dentistry.* 2023;5(116):68-76. [in Ukrainian]. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-3-38
10. Garib D, Yatabe M, de Souza Faco RA, Gregorio L, Cevitanes L, de Clercke H. Bone-anchored maxillary protraction in a patient with complete cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018; 153:290-297. DOI: 10.1016/j.

- ajodo.2016.10.044
11. Lee H, Nguyen A, Hong C, Hoang P, Pham J, Ting K. Biomechanical effects of maxillary expansion on a patient with cleft palate: A finite element analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150(2):313-323. DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.12.029
 12. Tong H, Gao F, Yin J, Shi Z, Song T, Li H, Sun X et al. Three-dimensional quantitative evaluation of midfacial skeletal changes after trans-sutural distraction osteogenesis for midfacial hypoplasia in growing patients with cleft lip and palate. *J of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2015;1-9. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.08.027
 13. Elabbassy EH, Sabet NE, Hassan IT, Elghoul DH, Elkassaby MA. Bone-anchored maxillary protraction in patients with unilateral cleft lip and palate. *The Angle orthodontist.* 2020;90(4):539-547. DOI: 10.2319/091919-598.1
 14. Filonenko VV, Kaniura OA, Yakovenko LM, Bidenko NV, Shafeta OB. [Copyright of the work "Card of examination of the patient patient with congenital cleft upper lip and palate with dentognathic deformities"]. Date of registration 11.08.2020, No. 98841. Copyright and related rights. Bulletin No. 60. pp. 207. [in Ukrainian]. Available on: https://ukrpatent.org/atachs/BULETEN___Avt_Pravo___%E2%84%96_60-2020.pdf
 15. ANSYS structural analysis guide: ANSYS release12.1./ANSYS, Inc.: is certified to ISO9001:2008. South pointe 275 TDC, PA15317; (T) 724-746-3304 (F) 724-514-9494. Available on: <http://www.ansys.com>
 16. Hounsfield scale. Wikipedia [Internet]. Available on: https://en.wikipedia.org/wiki/Hounsfield_scale [accessed 20 Sep 2023].
 17. Malanchuk VO, Kopchak AV. [Assessment of the quality of bone tissue of the facial skull and classification of its types based on biomechanical parameters]. *Ukrainian medical journal.* 2013;1(93):126-131. [in Ukrainian]. Available on: <https://www.umj.com.ua/article/46039/ocinka-yakosti-kistkovoi-tkanini-licevogo-viddilul-cherepa-ta-klasifikaciya-ii-tipiv-na-osnovi-biomexanichnix-parametriv>
 18. Filonenko VV, Melnyk AO, Shafeta OB, Yakovenko LM. [Copyright of the work "The method of determining the transverse dimensions of the defect and fragments of the upper jaw in children with cleft"]. Date of registration 12.05.2021, No. 104515. Copyright and related rights. Bulletin No. 65. pp. 30. [in Ukrainian]. Available on: <https://ukrpatent.org/uk/articles/bulletin-copyright>
 19. Filonenko VV, Melnyk AO, Shafeta OB, Yakovenko LM. [Copyright of the work "The method of determining the sagittal dimensions of the defect and fragments of the upper jaw in children with cleft"]. Date of registration 12.05.2021, No. 104516. Copyright and related rights. Bulletin No. 65. pp. 31. [in Ukrainian]. Available on: <https://ukrpatent.org/uk/articles/bulletin-copyright>
 20. Filonenko VV, Kaniura OA, Palamar BI, Bidenko NV. [Prevalence of congenital cleft lip and palate in Ukraine]. *Ukrainian dental almanac.* 2023; 4:90-96. [in Ukrainian]. Available on: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/638/632>
 21. Yakovenko LM, Bidenko NV, Yefymenko VP. [Associated and dental morbidity in children with CLP]. *Bulletin of Dentistry.* 2023;2(123):165-9. [in Ukrainian]. Available on: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.29>
 22. Abualfaraj R, Daly B, McDonald F, Scambler S. Cleft lip and palate in context: Learning from, and adding to, the sociological literature on long-term conditions. *Health (London).* 2018;22(4):372-88. DOI: 10.1177/1363459317693409. PMID: 29232992.
 23. Khaletska VM. [Features of treatment of narrowing of the upper jaw in the transverse plane in children with complete cleft palate]. Kharkiv: KNMU. 2017. 183 p. [in Ukrainian]. Available on: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/17283>
 24. Roy AA, Rtshiladze MA, Stevens K, Phillips J. Orthognathic surgery for patients with cleft lip and palate. *Clin Plast Surg.* 2019;46(2):157-171. DOI: 10.1016/j.cps.2018.11.002
 25. Parsaei Y, Uribe F, Steinbacher D. Orthodontics for unilateral and bilateral cleft deformities. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020;32(2):297-307. DOI: 10.1016/j.jcoms.2020.01.011.

Article history:

Received: 05.05.2024

Revision requested: 08.05.2024

Revision received: 11.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

PRINCIPLES OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH CONGENITAL UNILATERAL CLEFT UPPER LIP AND PALATE: BIOMECHANICAL JUSTIFICATION

*Filonenko V.V.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**valeriifilonenko@gmail.com*

Background. Treatment of children with congenital cleft lip and palate (CLP) begins at birth and continues until adulthood, requiring a multidisciplinary approach. Each of the stages of orthodontic interventions has certain features.

Aim: to conduct a biomechanical substantiation of the principles of orthodontic treatment of patients with unilateral CLP.

Materials and methods. An interdisciplinary approach was analyzed and a biomechanical justification of the principles of orthodontic treatment of 137 children (average age 9.3 ± 4.2 years) was given, using the example of patient P, who applied to the clinic at the age of 5 with a diagnosis of congenital left-sided cleft upper lip, alveolar process, hard and soft palate after cheilorhinoplasty and veloplasty.

Results. A complex diagnostic examination of patients with CLP included collection of anamnesis, clinical subjective and objective methods. A simulated and discrete model was created to simulate the movements of parts of the biomechanical system, which included the orthodontic appliance and the upper jaw, from 360° angular movements. At the same time, calculated force vectors with an amplitude of 50 N were used. The X-ray density of the compact layer of bone tissue under the influence of loads was determined. Characteristic features of the formation of dentognathic deformities in patients with CLP and the dynamics of their orthodontic treatment were revealed using morphometric and anthropometric measurements of scanned models of jaws.

Conclusion. In the treatment of children with CLP, it is important to follow a coordinated rehabilitation algorithm; success depends on timely and topographically and functionally prepared surgical interventions and consistent orthodontic correction with the determination of patterns of changes in the stress-strain state and the magnitude of deformation displacements of unfused fragments of the upper jaw.

Key words: developmental defects of the maxillofacial area, orthodontic appliances, stress concentration, X-ray density, rehabilitation.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ: РІЗНОСТОРОННІЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹ Денисюк Л. І. <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

² Медведовська Н. В. <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Київський міжнародний університет, Київ, Україна

eye_ec@health.kiev.ua

Актуальність. Обумовлена важливістю повноцінного здорового зорового сприйняття для якісного життя і працездатності різних за віком категорій населення. Прогнозні розрахунки міжнародних експертів доводять наявність зростаючих тенденцій поширення офтальмологічної патології, за якими до 2050 року практично третина населення планети матиме порушення функцій зору. Ефективна організація медичної допомоги в частині надання послуг пацієнтам із скаргами на порушення функцій зору має враховувати сучасні світові тенденції, бути комплексною із залученням фахівців медиків (офтальмологів, сімейних лікарів) та центрів громадського здоров'я, громадських організацій та об'єднань.

Ціль: дослідження було з'ясування сучасних медико-соціальних аспектів офтальмологічної патології, результатів досліджень в розвинених країнах світу щодо особливостей формування тягаря хвороб ока та його придаткового апарату.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження слугували наукові публікації щодо факторів ризику та значимості порушень функцій зору, особливо в дитячому та підлітковому віці, медико-соціальних аспектів їх впливу на працездатність, соціалізацію та якість життя пацієнтів різного віку. Методами дослідження стали: системний підхід та системний аналіз, контент-аналіз, бібліосемантичний метод.

Результати. Вони доводять перспективи реалізації медико-профілактичних стратегій при наданні первинної та спеціалізованої офтальмологічної медичної допомоги, з огляду на вагомий медико-соціальний тягар офтальмопатології, приведено розподіл нозологій за класом хвороб ока та його придаткового апарату, які частіше всього зустрічаються в окремих вікових групах. Доведено, що поширеність офтальмологічної патології зростає з віком, найвищі її рівні реєструються у віковій групі 65 років і старше.

Висновок. Важливе медико-соціальне значення розладів зорових функцій в різному віці потенційно загрожує виникненню інвалідності, порушенню соціалізації та працездатності офтальмологічних хворих. Зростаюче медико-соціальне значення хвороб ока в наш час висуває оновлені вимоги до організації надання офтальмологічної допомоги різним верствам населення.

Ключові слова: офтальмологічна патологія, медико-соціальне значення, організація надання медичної допомоги.

Актуальність. З точки зору ефективного управління наданням офтальмологічних послуг та з метою збільшення їх доступності для всіх без виключення верств населення різних вікових категорій, первинний догляд за очима має передбачати участь та взаємодію кваліфікованих фахівців первинної медичної допомоги, лікарів-спеціалістів, оптометристів та Центрів громадського здоров'я, профільних громадських організацій, об'єднань [14, 17, 36, 56]. Метою такої взаємодії визначено задоволення місцевих потреб громади достатнім

обсягом медичної допомоги у випадку наявності скарг або виявлених порушень функцій зору у пацієнта. Така взаємодія з урахуванням регіональних особливостей потреб у наданні офтальмологічної допомоги, за участі у первинному догляді за очима лікарів загальної практики-сімейних лікарів, оптометристів, середнього медичного персоналу, які працюють з офтальмологами, доводить значимість та важливість збереження зорових функцій починаючи з раннього дитячого віку [1, 8, 21, 36, 48, 63].

Сприйняття зорової інформації є значимим для формування компонентів якості життя, втрата яких у пацієнтів похилого віку сприймається найважче. За прогнозними публікаціями експертів ВООЗ, одночасно із тенденціями до зростання очікуваної тривалості життя, збільшення питомої ваги осіб старшої вікової групи у віковій структурі населення більшості країн європейського регіону, прогнозується зростання поширеності офтальмологічної патології [4, 43].

Ціль: з'ясувати сучасні медико-соціальні аспекти та зміни погляду на формування тягаря офтальмологічної патології в різних країнах світу, включаючи Україну. Матеріалами для дослідження слугували публікації результатів сучасних наукових досліджень щодо значимості порушень зорових функцій, негативні медико-соціальні аспекти впливу їх наявності на працездатність, соціалізація та якість життя пацієнтів різного віку. Методами для проведення наукового дослідження стали: системний підхід та системний аналіз, а також контент аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз наукового контенту з метою реалізації намічених завдань виявив наступне. Проблеми зростання поширеності офтальмологічної патології серед населення різного віку стають предметом наукових досліджень в різних країнах світу.

Недостатня активність профілактичних стратегій та значна питома вага несвоєчасно діагностованої офтальмологічної патології, коли вперше діагноз захворювання встановлюється одночасно із констатацією наявності втрачених функцій зору, в різних наукових дослідженнях визначені причинами, які потребують першочергового усунення [1, 13, 15].

Рациональна організація надання офтальмологічної та первинної медичної допомоги населенню має враховувати особливості формування офтальмологічних нозологій, зокрема їх безсимптомний початок, який без запровадження сучасних ефективних медико-профілактичних стратегій сприяє розвитку непоміт-

ного для пацієнта патологічного процесу, що, в свою чергу, згодом проявляється значними втратами функцій зору (катаракта, глаукома, вікова макулодистрофія, дегенерація сітківки, тощо). Результати наукових досліджень показали, що частині хвороб органа зору (до 40%) при своєчасному ефективному офтальмологічному втручанні можна було б запобігти, а тому актуальності набуває вивчення не лише особливостей формування нозологій, сучасних факторів ризику, але й вивчення їх медико-соціального значення, медико-профілактичних технологій раннього діагностичного втручання [1, 2, 5, 24, 37, 43, 59, 60].

Втрата функцій зору має суттєвий вплив на компоненти якості життя пацієнта [4].

Офтальмологічна патологія може формуватися як ускладнення системних, ендокринологічних, кардіологічних та інших захворювань організму. Так, специфічні судинні зміни на очному дні діагностуються при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, ангіосклерозі, гіперліпідемії, анемії, гіпотонії, тощо. Діабетична ангіоретинопатія, ризик розвитку якої зростає із тривалістю і агресивністю перебігу цукрового діабету є найчастішим його мікросудинним ускладненням, розвиток якого сучасна офтальмологічна наука і практика здатна затримувати завдяки ранньому медичному втручанню [7, 13, 24, 43, 45].

Медичний аспект офтальмологічної патології полягає і у збільшенні абсолютної кількості звернень з скаргами на порушення функцій зору, зростанні потреб у профілактичних оглядах, включаючи обстеження ока для виявлення початкових «безсимптомних» стадій хвороб у окремого пацієнта [36, 51].

Через низьку інформованість населення про визначену регулярність профілактичних діагностичних обстежень у офтальмолога, відсоток самозвернень з профілактичною метою є досить незначним. Низька доступність офтальмологічної допомоги (фінансова, дистанційна, тощо), відсутність страхівки або впевненість у відсутності потреби у проходженні обстеження у офтальмолога, відсутність довіри до лікаря офтальмолога при зверненні, виявлені частими причинами несвоєчасної ді-

агностики порушення зорових функцій в різних країнах європейського регіону. Додатково до цих причин, саме серед населення України високим є відсоток самоспризначень або безконтрольних з боку медичного персоналу самопризначень пацієнтами як лікарських препаратів, так і окулярів, наприклад для корекції пресбіопії [50, 52].

Аналіз поширеності хвороб ока серед населення різних країн світу виявив зростання показників аномалій рефракції (астигматизм, міопія, гіперметропія), пресбіопії, своєчасне звернення з приводу яких до спеціаліста офтальмолога цілком може вирішити всі оптичні проблеми пацієнта, а також попередити втрати зорових функцій [2, 6, 11, 12, 25-27, 31, 34, 38-42, 44].

Впровадження сучасних медико-профілактичних технологій вимагає проблема поширення глаукоми, більшість випадків якої вважають не діагностованими через безсимптомність перебігу захворювання. За даними наукових досліджень діагностовану первинну відкритокутову глаукому має більше 2 % населення світу, поширеність глаукоми зростає з віком. За прогнозними розрахунками в Америці до 2050 року діагноз первинної відкритокутової глаукоми матимуть 7,32 мільйона американців, найбільша демографічна група з цим захворюванням переміститься від не-іспаномовних білошкірих жінок старшого віку [1, 61, 63].

Для населення старших вікових груп (65 років і старше) зростаючою причиною втрати зору стає вікова макулярна дегенерація (ВМД). Так, серед населення США віком 40 років і старше у майже 3 мільйонів осіб діагностовано вікову макулярну дегенерацію. Ще близько 25% осіб віком 65-74 років і 33% осіб 75 років і старше у США ймовірно матимуть ВМД, з переважанням її поширення саме серед білошкірих американців [43, 63].

Для більшості хвороб ока властивим є хронічний перебіг, коли протягом всього життя пацієнт потребує медичного нагляду або консультативного супроводу. Прикладом такого захворювання, поширеність якого останнім часом збільшується серед населення світу є

хвороба сухого ока, наявність якої (за даними різних дослідників і діапазоні від 7,4% до 33,7% в різних популяціях) призводить до симптомів дискомфорту, порушення зору і нестабільності сльозної плівки, з можливим пошкодженням поверхні ока. Хвороба сухого ока частіше зустрічається у осіб з аутоімунними захворюваннями, у жінок в постменопаузі та у осіб похилого віку [1, 32].

Наявність кількох офтальмологічних захворювань, або поява вікових змін функцій ока ускладнює перебіг вже наявних у ньому хвороб. Так, розвиток катаракти або глаукоми на тлі аномалії рефракції, наприклад міопії високого ступеню, з високою долею ймовірності матиме ускладнений перебіг [28-30, 33, 57]. Наявність цукрового діабету, дисліпідемій та інших ендокринологічних, системних захворювань спричиняють передчасні вікові зміни зорового аналізатора, в тому числі із розвитком катаракти в молодому працездатному віці [6, 22, 63].

Всі вищенаведені медичні аспекти спричиняють зростаюче навантаження на офтальмологічну службу регіону чи країни, де вивчаються медичні аспекти офтальмологічної патології. В своє чергу зростання її поширеності спричиняє соціально-економічне навантаження, як на самого пацієнта, його родину, так і на служби охорони здоров'я та медичне забезпечення. В першу чергу це постійні витрати на лікування та пов'язаних із цим соціальні видатки при втраті зору [7, 23, 62].

Результати останніх досліджень соціально-економічних та медичних аспектів офтальмологічної патології показали, що загальні економічні видатки за цим класом хвороб для дорослих осіб віком 18 років і старше у США складають більше 150 млрд. доларів США, які зростатимуть по мірі зростання «постаріння» населення країни, адже більшість цих витрат (55%) стосувалися осіб вікової групи 65 років і старше. В ці видатки було включено прямі витрати на догляд за очима і засоби зорової допомоги, так і непрямі видатки через зниження продуктивності, зниження якості життя та втрату незалежності, соціалізації хворої людини. Розрахунок збитків з причини наявності офтальмологічної патоло-

гії через втрату продуктивності праці напряду пов'язані із віковою групою населення до 40 років, і розміри таких збитків сягають більше 21,6 млрд. доларів загальної вартості витрат через втрату зору та розлади ока. Найбільш витратним станом ока та зору у дорослих є рефракційне порушення (14,2 млрд. доларів). Катаракта є другим найдорожчим розладом (10,6 млрд. доларів), і після неї слідує сліпота та поганий зір (9,9 млрд. доларів). Витрати на розлади сітківки та глаукому склали відповідно 8,6 млрд. і 5,7 млрд. доларів. Хоча корекція рефракційного порушення є найбільш витратною через велику поширеність цього стану у дорослого населення, видатки на корекцію рефракційного порушення зору на одну особу є нижчими, ніж всі інші розлади ока та зору приблизно на 81 долар на особу на один рік [62].

Акценти профілактичного підходу формування зорових функцій серед населення різного віку мають особливості в різних вікових групах. Так, для населення молодого працездатного віку (18-39 років), більшість випадків офтальмологічних захворювань пов'язані з рефракційними порушеннями та травматичними пошкодженнями ока [3, 9, 16].

Більше половини всіх осіб, яких лікували від травми ока, мають вік 18-45 років, а майже 30% з них – вік 30-40 років. Освітні, професійні та непрофесійні зорові вимоги для осіб цієї вікової групи є суттєвими, а тому значення набувають умови щоденного робочого навантаження на робочому місці, необхідність регулярного догляду за очима, фізично активний спосіб життя, обмеження вживання алкоголю, відмова від куріння. Раціональні поведінкові звички, пов'язані з меншим ризиком розвитку зорової недостатності, дозволяють довше зберігати зорові функції в нормі [8, 10, 19].

Незважаючи на молодий вік не потрібно втрачати пильності щодо профілактики глаукоми та офтальмологічних проявів діабету. В цій віковій групі може починатися виникнення глаукоми, особливо серед афро-американців. Офтальмологічні прояви діабету все частіше зустрічаються у молодих осіб, стаючи провідною причиною сліпоти серед американців працездатного віку. Періодичні обстежен-

ня є необхідними для забезпечення раннього виявлення потенційно небезпечних для зору розладів, а також для підтримки зорової ефективності та продуктивності праці [18, 20, 58]. Для вікової групи населення 40-64 роки, діагностовані рефракційні порушення, пресбіопія не є рідкістю, потребують якнайшвидшої корекції, оскільки можуть призвести до суттєвого погіршення зору, впливають на незалежність людини, якість життя та добробут [35, 46]. Нескоригована пресбіопія (зменшення здатності зосередитися на близькій робочій відстані) може викликати значний зоровий дискомфорт та, прогресуючи повільно, негативно впливати на здатність чітко фокусуватися на близькій відстані без допомоги оптичної корекції. Особи цієї вікової групи також мають більший ризик розвитку очних захворювань, таких як вікова макулярна дегенерація, катаракта, діабетична ретинопатія та глаукома. Оскільки ці захворювання часто є безсимптомними на ранніх етапах, коли вони піддаються лікуванню, періодичні обстеження ока є важливим засобом запобігання втраті зору. Найбільше зростає поширеність офтальмологічної патології у осіб старше 65-ти річного віку. При цьому відбувається це однаково інтенсивно у всіх расових та етнічних групах, що однаково негативно впливає на щоденну соціальну активність та здатність до самообслуговування таких осіб. Не дивлячись на те, що корекція рефракційного порушення покращує показник якості життя людей віком 65 років і старше, цілком є обґрунтованим зростання частоти профілактичних діагностичних обстежень, які мають відбуватися із дотриманням певної регулярності, не рідше 1-го разу на рік [47, 49]. Невиконання діагностики та призначених лікувальних заходів у людей похилого віку може сприяти когнітивному порушенню та деменції [19]. Зорові порушення, в тому числі проблеми з контрастною чутливістю, сприйняттям кольорів, зоровою пам'яттю при орієнтуванні в просторі та реакцією зіниць, можуть бути одними з перших симптомів хвороби Альцгеймера [24, 36, 63]. Рання корекція зору може знизити тяжкість деменції та пов'язане з цим функціональне погіршення [37, 47, 53-55, 64].

ВИСНОВКИ

Результати проведеного нами аналітичного дослідження переконливо доводять важливе медико-соціальне значення порушень функцій зору в різному віці. Наявність офтальмологічної патології з раннього дитячого віку потенційно сприяє виникненню інвалідності, порушенню соціалізації, працездатності та втрати продуктивності в майбутньому. Не дивлячись на безсимптомність початку офтальмологічного захворювання, рання діагностика та лікування класу хвороб ока та його придаткового апарату необхідні для підтримки повної функціональної спроможності та запобігання інвалідності по зору в майбутньому.

Зростаюче медико-соціальне значення хвороб ока в наш час висуває оновлені вимоги до ефективної організації медичного забезпечення, роботи мережі закладів охорони здоров'я в яких надається медична допомога пацієнтам із скаргами на порушення функцій зору, а також обґрунтовує доцільність впровадження сучасних медико-профілактичних технологій доповнених регулярними комплексними обстеженнями функцій зору різних вікових груп населення України. Періодичні комплексні обстеження очей та зору дають можливість раннього виявлення проблем зі здоров'ям ока, а отже своєчасно застосувати сучасні лікувальні та реабілітаційні заходи для попередження незворотних втрат функцій зору та якості життя таких пацієнтів.

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

REFERENCES

1. Adelson JD, Bourne RR, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e144–60.
2. Alrahili NHR, Jadidy ES, Alahmadi BSH, et al. Prevalence of uncorrected refractive errors among children aged 3–10 years in western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2017; 38:804–810. DOI: 10.15537/smj.2017.8.20412.
3. Apouey B. H. Child physical development in the UK: the imprint of time and socioeconomic status. *Public Health*. 2016. Vol. 141. P. 255–263. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.09.004.
4. Assi L, Chamseddine F, Ibrahim P, et al. A global assessment of eye health and quality of life: a systematic review of systematic reviews. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 526–41.
5. Barnett TA, Kelly AS, Young DR, Perry CK, Pratt CA, Edwards NM, Rao G, Vos MB; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Stroke Council. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11): e142–e159. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000591. PMID: 30354382 Review.
6. Bourne R, Steinmetz JD, Flaxman S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e130–43.
7. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e489–551.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Vision Health Initiative national data. Available on: <http://www.cdc.gov/visionhealth/data/national.htm>. Accessed 3/25/2015.
9. Chen M, Wu A, Zhang L, et al. The increasing prevalence of myopia and high myopia among high school students in Fenghua city, eastern China: a 15-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18:159. DOI: 10.1186/s12886-018-0829-8.
10. Choi KY, Yu WY, Lam CHI, et al. Childhood exposure to constricted living space: a possible environmental threat for myopia development. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017; 37:568–575. DOI: 10.1111/opo.12397.
11. Chua SYL, Sabanayagam C, Cheung Y-B, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore

- children. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016; 36:388–394. DOI: 10.1111/opo.12305.
12. Ding B-Y, Shih Y-F, Lin LLK, et al. Myopia among schoolchildren in East Asia and Singapore. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62: 677–697. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017. 03.006.
13. Ehrlich JR, Ramke J, Macleod D, et al. Association between vision impairment and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e418–30.
14. Evans JR, Gordon I, Lawrenson JG, et al. Identifying priority review questions for Cochrane Eyes and Vision: protocol for a priority setting exercise. *BMJ Open* 2021; 11: e046319.
15. Flegg K, Gelkopf MJ, Johnson SA, Dimaras H. The top 10 retinoblastoma research priorities in Canada as determined by patients, clinicians and researchers: a patient-oriented prioritysetting partnership. *CMAJ Open* 2020; 8: E420–28.
16. Flitcroft Daniel Ian, He Mingguang, Jonas Jost B., Jong Monica, Naidoo Kovin, Ohno-Matsui Kyoko, Rahi Jugnoo, Resnikoff Serge, Vitale Susan, Yannuzzi Lawrence. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2019;60(3):M20. DOI: 10.1167/ iovs.18-25957.
17. Foreman J, Xie J, Keel S, Taylor HR, Dirani M. Treatment coverage rates for refractive error in the National Eye Health survey. *PLoS One* 2017; 12: e0175353.
18. Galvis V, Tello A, Otero J, et al. Refractive errors in children and adolescents in Bucaramanga (Colombia) *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80:359–363. DOI: 10.5935/0004-2749.20170088.
19. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
20. Gomez-Salazar F, Campos-Romero A, Gomez-Campaña H, et al. Refractive errors among children, adolescents and adults attending eye clinics in Mexico. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10:796–802.
21. Grand Challenges in global eye health: a global prioritisation process using Delphi method Jacqueline Ramke, Jennifer R Evans, Esmael Habtamu, Nyawira Mwangi, Juan Carlos Silva, Bonnielin K Swenor, Nathan Congdon, Hannah B Faal, Allen Foster, David S Friedman, Stephen Gichuhi, Jost B Jonas, Peng T Khaw, Fatima Kyari, Gudlavalleti V S Murthy, Ningli Wang, Tien Y Wong, Richard Wormald, Mayinuer Yusufu, Hugh Taylor, Serge Resnikoff, Sheila K West, Matthew J Burton, on behalf of the Grand Challenges in Global Eye Health study group. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3: e31–41.
22. Grzybowski Andrzej, Kanclerz Piotr. The standardized definition of high myopia. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2019;257(8):1805–1805. DOI: 10.1007/s00417-019-04397-w.
23. Grzybowski Andrzej, Nowak Michal S. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmologica.* 2018;96(6):e755–e756. DOI: 10.1111/ aos.13666.
24. Gunasekeran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31: 357–65.
25. Guo K, Yang DY, Wang Y, et al. Prevalence of myopia in schoolchildren in Ejina: the Gobi Desert children eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56:1769–1774. DOI: 10.1167/ iovs.14-15737.
26. Guo L, Yang J, Mai J, et al. Prevalence and associated factors of myopia among primary and middle school-aged students: a school-based study in Guangzhou. *Eye.* 2016; 30:796–804. DOI: 10.1038/eye.2016.39.
27. Guo Y, Duan JL, Liu LJ, et al. High myopia in greater Beijing school children in 2016. *PLoS One.* 2017;12: e0187396. DOI: 10.1371/journal. pone.0187396.
28. Hagen LA, Gjelle JVB, Arnegard S, et al. Prevalence and possible factors of myopia in Norwegian adolescents. *Sci Rep.* 2018; 8:13479. DOI: 10.1038/s41598-018-31790-y.

29. He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China. *JAMA*. 2015; 314:1142. DOI: 10.1001/jama.2015.10803.
30. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123:1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
31. Hsu C-C, Huang N, Lin P-Y, et al. Risk factors for myopia progression in second-grade primary school children in Taipei: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101:1611–1617. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309299.
32. Hu YY, Wu JF, Lu TL, et al. Effect of cycloplegia on the refractive status of children: the Shandong children eye study. *PLoS One*. 2015;10: e0117482. DOI: 10.1371/journal.pone.0117482.
33. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017; 37:2347–2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489.
34. Investigation on the prevalence and influencing factors of myopia among children and adolescents in Liyang city. Chen C, Shao Y, Zhong H, Huang T, Shen J, Xu Q, Qing C, Liu Z, Sun W, Li M, Shi W. *Am J Transl Res*. 2022 Oct 15;14(10):7164–7171. eCollection 2022. PMID: 36398263.
35. Jiang Y, Tian B. Understanding Modifiable Risk Factors for the Development of Myopia. *Ophthalmology*. 2018; 126:221–222. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.001.
36. Keel S, Evans JR, Block S, et al. Strengthening the integration of eye care into the health system: methodology for the development of the WHO package of eye care interventions. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000533.
37. Keel S, Xie J, Foreman J, Taylor HR, Dirani M. Population-based assessment of visual acuity outcomes following cataract surgery in Australia: the National Eye Health Survey. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1419–24.
38. Ku P-W, Steptoe A, Lai Y-J, et al. The associations between near visual activity and incident myopia in children: a Nationwide 4-year follow-up study. *Ophthalmology*. 2018; 126:214–220. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.010.
39. Landis EG, Yang V, Brown DM, et al. Dim light exposure and myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59:4804–4811. DOI: 10.1167/iovs.18-24415.
40. Li L, Zhong H, Li J, et al. Incidence of myopia and biometric characteristics of premyopic eyes among Chinese children and adolescents. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18:178. DOI: 10.1186/s12886-018-0836-9.
41. Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17:88. DOI: 10.1186/s12886-017-0483-6.
42. Lim DH, Han J, Chung T-Y, et al. The high prevalence of myopia in Korean children with influence of parental refractive errors: the 2008–2012 Korean National Health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2018;13: e0207690. DOI: 10.1371/journal.pone.0207690.
43. Lindsley KB, Hutfless S, Hawkins BS, et al. Evaluation of clinical questions and patient-important outcomes associated with the treatment of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1217–25.
44. Lira RPC, Arieta CEL, Passos THM, et al. Distribution of ocular component measures and refraction in Brazilian school children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017; 24:29–35. DOI: 10.1080/09286586.2016.1254249.
45. Liu X, Kolli S, McDonnell P, et al. Patient priorities in herpes simplex keratitis. *BMJ Open Ophthalmol* 2019; 4: e000177.
46. Mahayana IT, Indrawati SG, Pawiroranu S. The prevalence of uncorrected refractive error in urban, suburban, exurban and rural primary school children in Indonesian population. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10:1771–1776.
47. Mailu EW, Virendrakumar B, Bechange S, Jolley E, Schmidt E. Factors associated with the uptake of cataract surgery and interventions to improve uptake in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS One* 2020; 15: e0235699.
48. McCormick I, Mactaggart I, Bastawrous A, Burton MJ, Ramke J. Effective refractive error coverage: an eye health indicator to measure progress towards universal health coverage. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 1–5.

49. Naidoo KS, Fricke TR, Frick KD, et al. Potential lost productivity resulting from the global burden of myopia: systematic review, meta-analysis, and modeling. *Ophthalmology*. 2018; 126:338–346. DOI: 10.1016/j.opthta.2018.10.029.
50. National Eye Institute. NEI Strategic Plan: Vision for the Future (2021–2025). National Institutes of Health. <https://www.nei.nih.gov/about/strategic-planning> (accessed Sept 2, 2021).
51. Ramke J, Evans JR, Gilbert CE. Reducing inequity of cataract blindness and vision impairment is a global priority, but where is the evidence? *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1179–81.
52. Ramke J, Faal H, Burton M. Take part in the Grand Challenges in Global Eye Health study. *Community Eye Health* 2019; 32: 36.
53. Ramke J, Gilbert CE, Lee AC, Ackland P, Limburg H, Foster A. Effective cataract surgical coverage: an indicator for measuring quality-of-care in the context of Universal Health Coverage. *PLoS One* 2017; 12: e0172342.
54. Ramke J, Kyari F, Mwangi N, Piyasena M, Murthy G, Gilbert CE. Cataract services are leaving widows behind: examples from national cross-sectional surveys in Nigeria and Sri Lanka. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3854.
55. Ramke J, Petkovic J, Welch V, et al. Interventions to improve access to cataract surgical services and their impact on equity in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD011307.
56. Ramke J, Zwi AB, Silva JC, et al. Evidence for national universal eye health plans. *Bull World Health Organ* 2018; 96: 695–704.
57. Read SA, Vincent SJ, Tan C-S, et al. Patterns of daily outdoor light exposure in Australian and Singaporean children. *Transl Vis Sci Technol*. 2018; 7:8. DOI: 10.1167/tvst.7.3.8.
58. Refractive error, axial length, environmental and hereditary factors associated with myopia in Swedish children. Demir P, Baskaran K, Theagarayan B, Gierow P, Sankaridurg P, Macedo AF. *Clin Exp Optom*. 2021 Jul;104(5):595-601. DOI: 10.1080/08164622.2021.1878833.
59. Systematic review and meta-analysis of myopia prevalence in African school children. Ovenseri-Ogbomo G, Osuagwu UL, Ekpenyong BN, Agho K, Ekure E, Ndep AO, Ocansey S, Mashige KP, Naidoo KS, Ogbuehi KC. *PLoS One*. 2022 Feb 3;17(2): e0263335. DOI: 10.1371/journal.pone.0263335. eCollection 2022. PMID.
60. Tideman JW, Polling JR, Hofman A, et al. Environmental factors explain socioeconomic prevalence differences in myopia in 6-year-old children. *Br J Ophthalmol*. 2017; 102:243–247. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310292.
61. WHO. World report on vision. Geneva: World Health Organization, 2019.
62. Wintergerst MWM, Jansen LG, Holz FG, Finger RP. Smartphonebased fundus imaging-where are we now? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 308–14.
63. Yoshizaki M, Ramke J, Zhang JH, et al. How can we improve the quality of cataract services for all? A global scoping review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021; 49: 672–85.

Article history:

Received: 21.07.2024

Revision requested: 25.07.2024

Revision received: 12.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

MEDICAL-SOCIAL ASPECTS OF OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY: A VARIOUS VIEW OF THE PROBLEM

¹ *Denisyuk L. I.*

² *Medvedovska N. V*

¹ *National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka, Kyiv, Ukraine*

² *Kyiv International University, Kyiv, Ukraine*

eye_ec@health.kiev.ua

Background. Is due to the importance of a full-fledged healthy visual perception for the quality of life and working capacity of different age categories of the population. Forecast calculations by international experts prove the presence of ophthalmic pathology growing trends in the spread, according to which by 2050, almost a third of the planet's population will have impaired vision. The effective organization of medical care in terms of providing services to patients with complaints of impaired vision should take into account modern world trends, be comprehensive with the involvement of medical specialists (ophthalmologists, family doctors) and public health centers, public organizations and associations.

Aim: to find out the ophthalmic pathology modern medical and social aspects, the results of research in the developed countries in the world regarding the peculiarities of the formation of the burden eyes diseases and its accessory apparatus.

Materials and methods. Scientific publications on the risk factors and significance of visual impairments, especially in childhood and adolescence, medical and social aspects of their impact on work capacity, socialization and quality of life of patients of various ages served as material for the study. The research methods were: system approach and system analysis, content analysis, bibliosemantic method.

Results. Prove the prospects for the implementation of medical and preventive strategies in the provision of primary and specialized ophthalmic medical care, taking into account the significant medical and social burden of ophthalmopathology, the distribution of nosologies by class of eyes diseases and its accessory apparatus, which are most often found in certain age groups, is given. It has been proven that the prevalence of ophthalmic pathology increases with age, its highest levels are registered in the age group of 65 years and older.

Conclusion. The important medical and social significance of visual functions disorders at different ages potentially threatens the emergence of disability, disruption of ophthalmic patients socialization and work capacity. The growing medical and social importance of eye diseases in our time puts forward new requirements for the organization of providing ophthalmic care to various segments of the population.

Key words: ophthalmic pathology, medical and social significance, organization of medical assistance/care.

**ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ КАРІЕСУ ТА ПАРОДОНТИТУ У
ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: ВПЛИВ СТРЕСОВИХ ТА
ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ
(огляд літератури)**

Копчак О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3244-2041>
Дмитрашко В.В. <https://orcid.org/0009-0006-3113-0694>
Новіков Р.А. <https://orcid.org/0009-0002-9493-6450>
Яковець О.В. <https://orcid.org/0000-0001-8091-773X>

Київський медичний університет, Київ, Україна

v.dmytrashko@kmu.edu.ua

Актуальність. Найпоширенішими стоматологічними захворюваннями, що призводять до розвитку дисфункції зубощелепного апарату є карієс зубів, його ускладнення та генералізований пародонтит. Серед військовослужбовців ці захворювання значно розповсюджені, що може бути пов'язано як із надзвичайними стресовими навантаженнями, так і з генетичним чинниками.

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити особливості етіопатогенезу карієсу зубів та генералізованого пародонтиту у військовослужбовців, зокрема вплив стресових та генетичних чинників.

Матеріали та методи. Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури останніх 5 років, що містили ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 250 джерел, з яких для даної статті було відібрано 49.

Результати. Карієс зубів та генералізований пародонтит мають велику соціальну значущість серед населення всього світу. Їх соціальний тягар проявляється в значних світових витратах на охорону здоров'я. Особливо гостро питання захворюваності на карієс зубів, його ускладнення та генералізований пародонтит постає серед особового складу, зокрема Збройних сил України, що проявляється в зниженні боєздатності та збільшенні частоти та тривалості медичної евакуації. Серед численних етіологічних факторів карієсу і пародонтиту у військовослужбовців ключовим є стрес, який носить хронічний характер. Стрес-індуковані порушення нейро-гуморальної регуляції стають специфічними тригерами по відношенню до розвитку карієсу. Встановлено, що і карієс зубів і генералізований пародонтит мають чіткий генетичний детермінізм, який реалізується через взаємодією структурних генів та генів-регуляторів. Окреме місце в метаболізмі тканин пародонту посідає епігенетична регуляція, зокрема вплив мікроРНК. МікроРНК-146a та мікроРНК450b-5p є діагностичним та прогностичним біомаркерами запальних захворювань пародонту та карієсу.

Ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани.

Актуальність. Безперечно, найпоширенішими захворюваннями в світі, що призводять до втрати зубів є карієс, його ускладнення та генералізований пародонтит [1]. Спираючись на дані ВООЗ, світова захворюваність на карієс та генералізований пародонтит досягає 3,5 мільярдів випадків, що ставить захворювання порожнини рота на 5 місце серед соціально значущих хвороб. При тому, приблизно 2 мільярди дорослого населення страждають саме від карієсу [2]. Хвороби ротової порожнини є хронічними та мають велике соціальне значення, 4,6% світових витрат на охорону здоров'я припадає саме на лікування карієсу та пародонтиту [3]. Стандартизована за віком поширеність тяжкого пародонтиту серед населення планети досягає 12,0% (95% UI: 10,1-11,6) або 743 мільйони людей у віці 15-99 років у всьому світі, що робить пародонтит шостим за поширеністю станом серед найбільш актуальних неінфекційних хвороб [4].

Станом на 2022 рік в Україні зазначені стоматологічні захворювання виявлялися у 75 % усього населення країни. При цьому для вікової категорії 15-19 років ураження складало 85-100% з переважанням легких форм захворювань (карієс, хронічний катаральний гінгівіт), а для вікової категорії 35-44 роки – близько 75%, проте з перевагою більш тяжких нозологій у вигляді генералізованих пародонтиту, ускладнень карієсу тощо. Загальна стоматологічна захворюваність в Україні за останнє десятиліття збільшилась з 50,700 до 51,351 на 100 тисяч населення [5].

Безперечно, провідним фактором боєздатності армії є стан здоров'я особового складу, зокрема стоматологічного компоненту. Проте потрібно зазначити, що світова захворюваність на пародонт різного ступеня тяжкості у військовослужбовців строкової служби складає $85,6 \pm 11,3\%$ та серед військовослужбовців контрактної служби – $73,0 \pm 10,1\%$ [6]. В збройних силах Сполучених штатів Америки (США) непридатність до служби, через захворювання ротової порожнини серед військовослужбовців резерву, досягає 40%. Більшість випадків обумовлені карієсом зубів різного ступеня тяжкості та активності. В умовах бойових дій

термінова медична евакуація за цією причиною була необхідною, в середньому, кожні 5 днів протягом 2-річного періоду бойових дій в Іраку [7].

Провідним фактором, який впливає на величину захворюваності на карієс зубів серед військовослужбовців України є її велика питома вага в загальній стоматологічній захворюваності під час часткової мобілізації. Так, у допризовників цей показник реєструється в середньому на рівні 63%, серед яких більше половини (52,4%) потребують стоматологічного лікування через виявлений карієс. Зі збільшенням строку служби відсоток людей, які потребують стоматологічної допомоги збільшується [8].

Серед військовослужбовців збройних сил України (ЗСУ) та бійців територіальної оборони (ТРО) карієс зубів був діагностований у 78,1% випадків, а у 14% – діагностовано загострений перебіг захворювань пародонту. При тому, в 63,7% звернень закінчувались процедурою видалення зуба. Серед нозологічних одиниць стоматологічної захворюваності в 35,2% випадків зустрічався неускладнений карієс, в 44,89% – його ускладнені форми, в 13,26% – захворювання тканин пародонта, в 5,35% – деформації і аномалії прикусу, і в 1,27% – запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини [9].

Отже захворюваність на карієс зубів та генералізований пародонтит представляє глобальну соціально-значущу проблему, яка накладає значний тягар на систему охорони здоров'я. У збройних силах ця медична проблема постає доволі гостро через зниження боєздатності особового складу та медичну евакуацію за потреби.

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити особливості етіопатогенезу карієсу зубів та генералізованого пародонтиту у військовослужбовців, зокрема вплив стресових та генетичних чинників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні

5 років, що містили ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 250 джерел, з яких для даної статті було відібрано 45.

РЕЗУЛЬТАТИ

Карієс – це хронічне інфекційне захворювання, яке виникає в твердих тканинах зубів і є одним із основних захворювань ротової порожнини, яке може бути причиною загострення або виникнення системних захворювань та значно навантажує систему охорони здоров'я [3, 8]. Своєрідність та взаємодія етіологічних чинників виникнення карієсу у військовослужбовців пояснюється особливостями їх діяльності та кумулятивним ефектом. Серед вагомих факторів патогенезу карієсу зубів слід відмітити стрес, як емоційний, так й оксидативний, періоди дегідратації із зменшенням саливації, що може призводити до збільшення кислотності слини та зменшення резистентності до каріогенних бактерій [10]. Не менш значущими факторами ризику виникнення або прогресування карієсу у військовослужбовців є погіршення гігієни ротової порожнини, куріння. При моделюванні екстремальних ситуацій (інтенсивні бойові дії або стихійні лиха) було визначено, значне зменшення частоти чищення зубів серед військовослужбовців з одночасним погіршенням пародонтального індексу і стану раніше пошкоджених зубів [11].

Вплив стресу на розвиток карієсу

Стрес може мати сильніший вплив на розвиток карієсу, ніж інші фактори, особливо в умовах бойових дій [12]. Його можна визначити як реальну чи інтерпретовану загрозу фізіологічної чи психологічної цілісності людини, яка призводить до розвитку загального адаптаційного синдрому та супроводжується

каскадом вегетативних і поведінкових реакцій, що мають на меті підтримку гомеостазу [13]. Підвищене збудження симпатичної нервової системи активує секрецію кортизолу, рівень якого в слині визнаний надійним біомаркером стресу [14]. Існує позитивний зв'язок рівню кортизолу з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, метаболічною патологією, захворюваннями пародонту і карієсом зубів.

Кортизол має резорбтивну здатність по відношенню до кісткової тканини та сприяє кальцифікації пульпи [15]. В літературі описані дані, які відображають пряму залежність між рівнем кортизолу в слині та ризиком розвитку карієсу зубів, що включає також суттєве зниження рівня кортизолу в слині після лікування карієсу ($p=0,008$) [16]. Високий рівень кортизолу негативно впливає на локальну імунну відповідь, що обумовлено інгібуванням секреторного IgA в слині, зниженням рівня антимікробних білків, накопиченням зубного нальоту та розвитком запалення ясен [17]. Зміни активності симпатичної та парасимпатичної ланки нервової регуляції під дією стресових факторів призводять до порушення секреції слини зі схильністю до гіпосаливації. Низька швидкість слиновиділення корелює з високим вмістом оксиду азоту у осіб із сильним стресом Є дані про те, що зі збільшенням показників загальної тривожності, кислотність слини змінюється у кислую сторону: з 6,79 до 6,43 [18].

Стрес, що обумовлений розвитком депресії також має опосередкований вплив на розвиток карієсу. Результати Національного дослідження американського способу життя демонструють позитивний взаємозв'язок між хронічним стресом, депресією та погіршенням стану здоров'я порожнини рота [19]. Останнє обумовлено змінами способу життя, нездоровою харчовою поведінкою, палінням, зменшенням частоти та тривалості чищення зубів.

Вплив генів-кандидатів на розвиток карієсу зубів та генералізованого пародонтиту

В літературі існує чимало даних, які описують генетичний детермінізм виникнення та розвитку захворювань пародонту та схильності до карієсу. Широкомасштабні дослідження,

такі як UK Biobank (UKB), the Gene-Lifestyle Interactions in Dental Endpoints (GLIDE) в рамках Genome-wide association studies (GWAS) показують тісний зв'язок між ризиком розвитку карієсу та впливом генетичних факторів [20]. Згідно до новітньої класифікації NGS (Next-generation Sequencing) всі гени за функціональним значенням поділяються на структурні, що відповідають за правильне складання білка та регуляторні, які контролюють та спрямовують їх активність. Окремо, слід зазначити гени-мутатори, мутація яких підвищує частоту виникнення спонтанних мутацій інших генів [21].

Амелогенез є стадійним процесом, в основі якого лежать високо організовані механізми передачі клітинних сигналів, секреції, дозрівання та деградації білків матриксу емалі. Він реалізується шляхом укладання органічного матриксу з одночасним формуванням ділянок аморфного фосфату кальцію на поверхні секреторних гранул амелобластів [22].

Амелогенін (AMELX) – це основний високоспецифічний структурний білок, який синтезується амелобластами матриксу зубної емалі та контролюється відповідним геном – AMELX, що локалізується на р-плечі X-хромосоми (Xp22.31-p22.1). Свої ефекти він реалізує через організацію структури емалі та збільшення довжини існуючих кристалітів, тим самим формуючи специфічний каркас емалі. Мутації, які вибивають копію гена AMELX з X-хромосоми людини, призводять до мальформації емалі у вигляді появи гіпопластичних дефектів та зон гіпомінералізації. Особливістю біосинтезу цього гену є альтернативний сплайсинг первинного РНК-транскрипта з пропуском екзонів і утилізацією альтернативних 3'-акцепторних сайтів. Саме цим пояснюється велика різноманітність мікроРНК AMELX [23].

Амелобластин (AMBN) представляє фосфорилюваний глікопротеїн, що входить до білків матриксу емалі. Ген AMBN має 13 екзонів, що кодують кислий поліпептид з 447 амінокислотними залишками. Його функція полягає у стабілізації білків матриксу емалі до альфа-спіралей та бета-листів [24].

Енамелін (ENAM) належать до суперродини секретованих кальцій-зв'язуючих фосфопрот-

теїнів, особливістю яких є наявність Ser-x-Glu/pSer (SxE/pS) мотивів. Фосфорилювання залишків серину в мотиві SxE/pS опосередковано первинною кіназою FAM20C, сприяє зв'язуванню пептиду з гідроксиапатитом [25].

На противагу процесу активації білків матриксу, для оптимальної ремінералізації емалі, паралельно відбувається процес протеолітичного їх руйнування. Так, існує ряд матриксних металопротеїназ (ММР), які приймають безпосередню участь в дентиногенезі. Найбільш вагомими серед них є ММР-9, ММР-13 та ММР-20, які кодуються окремими генами [26]. При постійно низькому рівні рН ротового середовища та впливі реактивних форм кисню відбувається аллостерична активація ММР. Навпаки, нейтралізація гідрокарбонатом слини призводить до стабілізації молекули ММР. Їх особливістю є здатність розщеплювати proTNF-альфа для вивільнення активного TNF-альфа з макрофагів [27]. Крім того, ММР-9 здатні модифікувати попередник IL-1 β до активної 17-KDa-форми через IL-1 β -конвертуючий фермент [28].

Фундаментальна роль в процесі формування тканини пародонта належить вітаміну D. Його біологічні ефекти регулюються взаємодією із мембранним рецептором (VDR), що сприяє адекватній мінералізації. Ген VDR розташований на хромосомі 12q13.11, має дві промоторні області, вісім кодуючих і шість нетрансльованих екзонів. Поліморфізм TaqI (rs731236 T>C), заміна цитозину на тимідин, асоційований з пародонтитом, карієсом та остеопорозом [29].

Активація генетично-детермінованих регуляторних механізмів реалізується шляхом активації білків внутрішньоклітинного сигналізу, таких як TAS1R1. Він відноситься до семиспіральних рецепторів смаку з сайтом зв'язування в межах трансмембранної області та реалізує прямий сигналінг між смаковими рецепторами та ольфакторною ямкою. Його аллостерична гіперактивація на поверхні зуба опосередкована реакцією між кислотами та органічним фосфатом дентину при його оголенні, що призводить до гіперекспресії гена TAS1R1 та підвищення швидкості передачі

внутрішньоклітинних сигналів [30]. В свою чергу високий рівень трансдукції сигналів, обумовлений порушенням цілісності емалі та дентину сприяє активації остеобластів.

Гени інтерлейкінів (IL) IL-1 β , IL-1 і фактора некрозу пухлин (TNF- α) детермінують секрецію та активність прозапальних цитокінів. Стимулятором їх гіперекспресії є екзополісахарид, що секретується *Streptococcus mutans* у процесі формування біоплівки [31]. Поверхнево-активний лейкоцитарний рецептор Fc γ RIIa є ключовим фактором клітинної активації та зв'язування IgG2, що повною мірою реалізує бактеріостатичний ефект слини. Він експресує дві гомологічні алелі з однієї основи; заміна гуаніну на аланін у 494 положенні призводить до нечутливості до імуноглобулінів [32]. Протеїнкіназа mTOR, маючи подвійну кіназну активність, здатна фосфорилувати залишок тирозину. Ця властивість дозволяє підтримувати клітинний метаболізм на достатньому рівні в стресових умовах [33]. Поліморфізми у генах, пов'язаних з mTOR або шляхами стресу ендоплазматичного ретикулулу мали зв'язок із супутнім карієсом, пародонтитом і періапикальною патологією [34].

Вплив епігенетичних механізмів на розвиток карієсу зубів, його ускладнень та пародонтиту

Запальна відповідь пульпи зуба може регулюватися не тільки генетичними, але й епігенетичними подіями [35]. Останні відіграють ключову роль в регуляції експресії генів, зокрема, при розвитку запалення у процесі пошкодження пульпи зуба. Основні епігенетичні події включають метилювання та ацетилювання гістонів і регуляторних факторів, метилювання ДНК і малих некодуючих РНК (мікроРНК). Особливістю мікроРНК є здатність виступати в ролі генів-мутаторів у розвитку численних захворювань [36].

Загалом мікроРНК це група некодуючих РНК довжиною 18-25 нуклеотидів, які пригнічують експресію цільового гена шляхом деградації матричної РНК і інгібування трансляції [37]. Вони транскрибуються на ДНК (в основному з інтронів або з власних генів), модифікуються від попередників до зрілих форм

такими ензимами як Drosha, Dicer, Argonaute, стабілізуються і дестабілізуються GLD-2 і PUP-2 відповідно, руйнуються MSCP1, XRN2, PNP-азою [38]. Механізм їхньої дії в основному полягає у взаємодії з 3'-UTR мРНК-мішені і індукції деградації останньої або репресії трансляції (відбувається декепування мРНК, інгібуються фактори ініціації трансляції та ін.), втім було виявлено взаємодію і з 5'-UTR, кодуєчими послідовностями мРНК, промоторами генів. МікроРНК за певних обставин також можуть активувати трансляцію і регулювати транскрипцію [39]. Взаємодія динамічна і залежить від таких факторів як: внутрішньоклітинна локалізація мікроРНК, кількість мікроРНК і мРНК, афінність мікроРНК-мРНК зв'язків та ін.

Так, наприклад, мікроРНК, що знаходяться в ядрі можуть змінювати стан хроматину, модифікувати хід сплайсингу мРНК, а локалізовані в цитозолі і гранулярному ER – впливати на ініціацію і хід трансляції, накопичення і деградацію мРНК. МікроРНК можуть бути секретовані в позаклітинному матриксі і транспортовані до клітин-мішеней везикулами (екзосомами) або білками. Позаклітинні мікроРНК діють як хімічні месенджери міжклітинної комунікації [40]. Некодуючі РНК специфічно впливають на метилювання генома, ацетилювання (модифікацію) гістонів, чому сприяють еволюційно запрограмовані особливості активації транспозонів. МікроРНК приймає важливу роль в регуляції метаболізму клітини, включаючи проліферацію, диференціацію, міграцію, апоптоз та зокрема реакцію на стрес.

Показана можливість використання мікроРНК як біомаркерів у стоматологічних дослідженнях для пояснення взаємозв'язків з такими патологічними процесами, як захворювання пародонту, передракові новоутворення або стани, такі як ожиріння чи метаболічні порушення тощо [41]. МікроРНК по різному експресуються в слині пацієнтів з карієсом порівняно зі здоровими людьми і можуть використовуватися як діагностичні біомаркери при захворюваннях порожнини рота, що потребує подальших досліджень [42].

Так, експресія мікроРНК-125a-3p була знач-

но знижена при розвитку запальних реакції у стовбурових клітинах пульпи зуба через сигнальні шляхи ядерного фактора κB , що свідчило про її важливу роль в регуляції одонтобластній диференціації [43]. Хронічне захворювання пародонту було пов'язане з модифікаціями моделей метилування Toll-подібного рецептора-2, простагландинсинтази-2, E-кадгерину та деяких запальних цитокінів, а також із надмірною експресією мікроРНК-146а та мікроРНК-155 [44].

МікроРНК-146а розташована у другому екзоні гена LOC285628 на хромосомі 5 людини, є негативним регулятором імунної відповіді та пов'язана з патогенезом запальних і аутоімунних захворювань [45].

Селективна регуляція експресії мікроРНК може бути новим варіантом для лікування хронічного запалення. Показано, що мікроРНК 146а-5р, яка є ключовим регулятором запальної відповіді, є перспективним цільовим геном для лікування хронічного запалення [46]. Більш того, встановлення значення мікроРНК-146а та мікроРНК-155 як гарних предикторів пародонтиту дозволило вважати рівень їх експресії у слині надійним, неінвазивним, діагностичним та прогностичним біомаркером [47].

Іншою мікроРНК, яка може мати важливе значення у патогенезі хронічного запалення є 450b-5р, ген якої локалізований в екзоні q26.2 на хромосомі 10 [48]. МікроРНК-450b-5р діє через регуляцію трансформуючого фактора росту β (TGF- β), який є важливим стимулятором рекрутингу стовбурових клітин пульпи за умов хронічного запалення.

Також за умов пародонтиту в зразках гінгівального епітелію, міжзубних проміжків, сполучної тканини ясен було виявлено зростання експресії мікроРНК-22, -30e, -106b, -130a у 3,4-5,3 разів відповідно [49]. Усі вони приймають участь в регуляції імунних і запальних процесів, деякі з них – процесів метаболізму колагену, ліпідів, вуглеводів.

ВИСНОВОК

Карієс зубів та генералізований пародонтит мають велику соціальну значущість серед

населення всього світу. Їх соціальний тягар проявляється в значних світових витратах на охорону здоров'я, тимчасовому зниженні працездатності персоналу та зниженні емоційного фону в колективі. Особливо гостро питання захворюваності на карієс та пародонтит постає серед особового складу, зокрема ЗСУ, що проявляється в зниженні боєздатності та збільшенні частоти та тривалості медичної евакуації. Серед численних етіологічних факторів карієсу зубів і генералізованого пародонтиту у військовослужбовців ключовим є стрес, який носить хронічний характер. Стрес-індуковані порушення нейро-гуморальної регуляції стають специфічними тригерами по відношенню до розвитку зазначених стоматологічних захворювань. Встановлено, що карієс та пародонтит мають чіткий генетичний детермінізм, який реалізується через взаємодію структурних генів та генів-регуляторів, які можуть ставати мутаторами за певних умов середовища. Окреме місце в метаболізмі пародонтиту посідає генетична та епігенетична регуляція, зокрема вплив мікроРНК. МікроРНК-146а та мікроРНК-450b-5р можуть бути діагностичним та прогностичним біомаркерами таких запальних захворювань, як карієс зубів та генералізований пародонтит.

REFERENCES

1. Wen PY, Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM. Global burden and inequality of dental caries, 1990 to 2019. J Dent Res. 2022;101(4):392-399. DOI:10.1177/00220345211056247
2. Oral health. Report of World Health Organization. [Internet] 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
3. Peres MA, Macpherson LM, Weyant RJ. Oral diseases: a global public health challenge. Lancet. 2019;394(10194):249-260. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31146-8
4. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. Journal of clinical periodontology. 2017;44(18):94-105. DOI: 10.1111/jcpe.12677

5. Дмитренко ІА, Толстанов ОК. Стоматологічне здоров'я населення громади: проблеми та можливості покращення (на прикладі Івано-Франківської області). [Інтернет]. Український медичний часопис. 2020;4(138):65-67. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.138.186891
6. Anderson Q. Military dentistry themed issue. Br Dent J. 2021; 230:383. DOI: 10.1038/s41415-021-2843-0
7. Lloro V, Lozano-de Luaces V, Lloro I, Manzanares MC. The incidence of dental needs during isolated missions compared to non-isolated missions: a systematic review and implications for future prevention strategies. Military medicine. 2019;184(3/4):e148-55. Available on: 9999999
8. Лаврін ОЯ. Аналіз поширеності основних стоматологічних захворювань та структури надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Збройних сил України Клінічна стоматологія.2021;4:20–28. DOI: 10.11603/2311-9624.2021.4.12665.
9. Канюра ОА, Біденко НВ, Коленко ЮГ, Філоненко ВВ, Хрол НС, Шпак ДЮ. Досвід надання стоматологічної допомоги в умовах військового стану. Сучасна стоматологія. 2022;3–4 :38-44. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-3-38
10. Jingyang Z, Edward C, Man L. Epidemiology of dental root caries: a review of risk factors. Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine. 2020; 2:2-5. DOI: 10.21037/fomm.2020.03.02
11. Hauschild V. Don't take oral health for granted. [Internet]. Army Public Health Center. 2021. Available on: www.army.mil/article/243428/dont_take_oral_health_for_granted
12. Nakano R, Ohshima T, Mukai Y, Tsurumoto A, Maeda N. Association between dental caries prevalence and stress levels in Japanese children. Cureus. 2022;14(11): e31074. DOI: 10.7759/cureus.31074
13. Chaudhuri A. Pathophysiology of stress: a review. International Journal of Research & Review. 2019;6(5):199-213. Available on: www.researchgate.net/publication/333446271_Pathophysiology_of_Stress_A_Review
14. Meurs JA, Rossi AM, Perrewé PL, Kolinski MJ. Physiological reactions to and recovery from acute stressors: the roles of chronic anxiety and stable resources. Health Psychol Rep. 2022;11(3):223-40. DOI: 10.5114/hpr/153968
15. Piekoszewska-Ziętek P, Olczak-Kowalczyk D, Pańczyk-Tomaszewska M, Gozdowski D. Developmental abnormalities of teeth in children with nephrotic syndrome. Int Dent J. 2022;72(4):572-7. DOI: 10.1016/j.identj.2021.11.014
16. Padmanabhan V, Islam MS, Habib M, Abdulaziz Z, Goud M, Chaitanya NC et al. Association between salivary cortisol levels, dental anxiety, and dental caries in children: a cross-sectional study. Dentistry Journal. 2023;11(9):205. DOI: 10.3390/dj11090205
17. Corridore D, Saccucci M, Zumbo G. Impact of stress on periodontal health: literature revision. healthcare (Basel). 2023;11(10):1516. DOI: 10.3390/healthcare11101516
18. Al-Moosawi RI, Qasim AA. The impact of dental environment stress on dentition status, salivary nitric oxide and flow rate. J Int Soc Prev Community Dent. 2020;10(2):163-70. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_427_19
19. Raskin SE, Thakkar-Samtani M, Santoro M, Fleming EB, Heaton LJ, Tranby EP. Discrimination and dignity experiences in prior oral care visits predict racialized oral health inequities among nationally representative US adults. J Racial Ethn Health Disparities. [Internet]. 2023. DOI: 10.1007/s40615-023-01821-0
20. Haworth S, Kho PF, Holgerson PL, Hwang LD, Timpson NJ, Rentería ME et al. Assessment and visualization of phenome-wide causal relationships using genetic data: an application to dental caries and periodontitis. Eur J Hum Genet. 2021;29(2):300-308. DOI: 10.1038/s41431-020-00734-4
21. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. Cancer Biol Med. 2019;16(1):4-10. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055
22. Ohshima H, Mishima K. Oral biosciences: The annual review 2022. J Oral Biosci. 2023;65(1):1-12. DOI: 10.1016/j.job.2023.01.008
23. Butera A, Maiorani C, Morandini A. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of

- deciduous molar hypomineralization (DMH), hypomineralized second primary molar (HSPM) and molar incisor hypomineralization (mih): a narrative review. *Children* (Basel). 2021;8(6):432. DOI: 10.3390/children8060432
24. Hany U, Watson CM, Liu L, Nikolopoulos G, Smith CE, Poulter JA et al. Novel ameloblastin variants, contrasting amelogenesis imperfecta phenotypes. *J Dent Res*. 2024;103(1):22-30. DOI: 10.1177/00220345231203694
 25. Alotaibi RN, Howe BJ, Moreno Uribe LM. Multivariate GWAS of structural dental anomalies and dental caries in a multi-ethnic cohort. *Front Dent Med*. 2021; 2:771116. DOI:10.3389/fdmed.2021.77111
 26. Anshida VP, Kumari RA, Murthy CS, Samuel A. Extracellular matrix degradation by host matrix metalloproteinases in restorative dentistry and endodontics: an overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(2):352-60. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_34_20
 27. Duan C, Yu X, Feng X, Shi L, Wang D. Expression profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in nasal polyps. *J Inflamm Res*. 2024; 17:29-39. DOI: 10.2147/JIR.S438581
 28. Costa D, Scalise E, Ielapi N, Bracale UM, Andreucci M, Serra R. Metalloproteinases as biomarkers and sociomarkers in human health and disease. *Biomolecules*. 2024;14(1):96. DOI: 10.3390/biom14010096
 29. Lei W, Tian H, Xia Y. Association between the TaqI (rs731236 T>C) gene polymorphism and dental caries risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2021;25(5):368-75. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0263
 30. Xi R, Zheng X, Tizzano M. Role of taste receptors in innate immunity and oral health. *J Dent Res*. 2022 Jul;101(7):759-768. DOI: 10.1177/00220345221077989
 31. Han KI, Jung EG, Kwon HJ. Gene expression analysis of inflammation-related genes in macrophages treated with α -(1 $\rightarrow$ 3, 1 $\rightarrow$ 6)-D-glucan extracted from *Streptococcus mutans*. *Int J Biol Macromol*. 2021; 166:45-53. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.10.054
 32. Wines BD, Trist HM, Esparon S, Impey RE, Mackay GA, Andrews RK et al. Fc binding by Fc γ RIIa is essential for cellular activation by the Anti-Fc γ RIIa mAbs 8.26 and 8.2. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:666813. DOI: 10.3389/fimmu.2021.666813
 33. Panwar V, Singh A, Bhatt M. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8:375. DOI: 10.1038/s41392-023-01608-z
 34. Bezamat M, Deeley K, Khaliq S, Letra A, Scariot R, Silva RM et al. Are mTOR and endoplasmic reticulum stress pathway genes associated with oral and bone diseases? *Caries Res*. 2019;53(3):235-241. DOI: 10.1159/000492675
 35. Maqbool M, Syed NH, Rossi-Fedele G, Shatriah I, Noorani TY. MicroRNA and their implications in dental pulp inflammation: current trends and future perspectives. *Odontology*. 2023;111(3):531-40. DOI: 10.1007/s10266-022-00762-0
 36. Laberge S, Akoum D, Wlodarczyk P, Massé JD, Fournier D, Semlali A. The potential role of epigenetic modifications on different facets in the periodontal pathogenesis. *Genes* (Basel). 2023;14(6):1202. DOI: 10.3390/genes14061202
 37. Gilyazova I, Asadullina D, Kagirowa E, Sikka R, Mustafin A, Ivanova E et al. MiRNA-146a—a key player in immunity and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12767. DOI: 10.3390/ijms241612767
 38. Sen CK, Ghatak S. miRNA control of tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*. 2015 Oct;185(10):2629-40. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.04.001
 39. Sadakierska-Chudy A. MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics. *Biomolecules*. 2020 Sep 7;10(9):1285. DOI: 10.3390/biom10091285
 40. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
 41. Kapoor P, Chowdhry A, Bagga DK, Bhargava D, Aishwarya S. MicroRNAs in oral fluids (saliva and gingival crevicular fluid) as biomarkers in orthodontics: systematic review

- and integrated bioinformatic analysis. *Prog Orthod.* 2021;22(1):31. DOI: 10.1186/s40510-021-00377-1
42. Safari Z, Firouzi A, Rezaeikalantari N, Mohammadi S, Ranjbar N, Shahpori H et al. The salivary exosomal microRNA as a potential biomarker in patients with periodontitis and oral cancers. *Chem Biol Drug Des.* 2023;101(5):1204-15. DOI: 10.1111/cbdd.14159
 43. Wang J, Zheng Y, Bai B, Song Y, Zheng K, Xiao J et al. MicroRNA-125a-3p participates in odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells by targeting Fyn. *Cytotechnology.* 2020;72(1):69-79. DOI: 10.1007/s10616-019-00358-7
 44. Masunova N, Tereschenko M, Alexandrov G, Spirina L, Tarasenko N. Crucial role of micrnas as new targets for amelogenesis disorders detection. *Curr Drug Targets.* 2023;24(14):1139-49. DOI: 10.2174/0113894501257011231030161427
 45. Săsăran MO, Meliț LE, Dobru ED. MicroRNA modulation of host immune response and inflammation triggered by *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1406. DOI: 10.3390/ijms22031406
 46. Yin L, Zhang M, He T, Chen S. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):e23571. DOI: 10.1002/jcla.23571
 47. Al-Rawi NH, Al-Marzooq F, Al-Nuaimi AS, Hachim MY, Hamoudi R. Salivary microRNA 155, 146a/b and 203: A pilot study for potentially non-invasive diagnostic biomarkers of periodontitis and diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237004. DOI: 10.1371/journal.pone.0237004.
 48. Wang Q, Xie X, Li H, Hao S. Discovery of microRNA expression profiles involved in regulating TGF- β 2 expression in the tears of dry eye patients. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2020;57(6):420-8. DOI: 10.1177/0004563220961746.
 49. Perri R, Nares S, Zhang S, Barros SP, Offenbacher S. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):33-8. DOI: 10.1177/0022034511425045

Article history:

Received: 11.06.2024

Revision requested: 15.06.2024

Revision received: 12.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

FEATURES OF ETIOPATHOGENESIS OF CARIES AND PERIODONTITIS IN MILITARY PERSONNEL: INFLUENCE OF STRESS AND GENETIC FACTORS (literature review)

Kopchak O.V., Dmytrashko V.V., Novikov R.A., Yakovets O.V.

Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

v.dmytrashko@kmu.edu.ua

Background. The most common diseases that lead to tooth loss are caries and periodontitis. Among military personnel, these processes are quite common, which can be related to both extreme stress and genetic factors.

Aim: to establish the features of the etiopathogenesis of tooth caries and generalized periodontitis in military personnel, in particular, the influence of stress and genetic factors, based on the analysis of literary data.

Materials and methods. The subject of the search was scientific publications of the Ukrainian and foreign literature of the last 5 years, containing the keywords: dental diseases, dental caries, complications of caries, periodontitis, etiology, pathogenesis, stress, cortisol, candidate genes, genetic polymorphism, miRNA, military personnel, combatants, veterans using the open medical scientific database PubMed of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the National Medical Library USA (NLM). At the first stage, 250 sources were selected, of which 49 were selected for this article.

Results. Caries and generalized periodontitis have great social significance among the population of the whole world. Their social burden is manifested in significant global costs for health care, which reach 5%. The incidence of caries and periodontitis is a particularly acute issue among personnel, in particular the Armed Forces, which is manifested in a decrease in combat effectiveness and an increase in the frequency and duration of medical evacuation. Among the numerous etiological factors of caries and periodontitis in military personnel, the key is stress, which is of a chronic nature. Stress-induced disorders of neuro-humoral regulation become specific triggers in relation to the development of caries. It has been established that caries and periodontitis have a clear genetic determinism, which is realized through the interaction of structural genes and regulatory genes. A special place in the metabolism of periodontal tissues is occupied by epigenetic regulation, in particular the influence of miRNA. MiRNA-146a and miRNA450b-5p are diagnostic and prognostic biomarkers of inflammatory periodontal diseases and caries.

Key words: dental diseases, dental caries, complications of caries, periodontitis, etiology, pathogenesis, stress, cortisol, candidate genes, genetic polymorphism, miRNA, military personnel, combatants, veterans.

РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТУ PDGF ЯК ПРЕДИКТОРА ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)

Любарець Т. Ф. <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

Сич О. Г. <https://orcid.org/0009-0007-5629-7981>

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

tliubarets@yahoo.com

Актуальність. Фіброзні зміни як прояви системного процесу в організмі людини зустрічаються при широкому спектрі захворювань бронхолегеневої системи. Генетичний компонент процесу фіброзу легеневої тканини, до якого залучені гени родини тромбоцитарного фактора росту (PDGF), відіграє важливу роль у клінічному перебігу захворювань легень та формуванні ізольованих наслідків, зокрема розвитку дихальна недостатність, що значно ускладнює якість життя пацієнтів.

Ціль: визначити роль генів родини PDGF у формуванні фіброзних змін у нормі та патології легень, проаналізувати шляхи корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи. У статті використано бібліографічний метод, узагальнено наукові публікації, представлені в PubMed та Google Scholar.

Результати. В огляді літератури представлено структурні особливості генів родини PDGF та їх рецепторів (PDGFR). Проаналізовано роль генів PDGF у процесах фізіологічного розвитку легень, їх участь у механізмах формування патологічних процесів, що супроводжуються фіброзом легеневої тканини (вірусні інфекції, інтерстиціальні захворювання легень, бронхіальна астма). Оцінено ефективність використання сучасних препаратів, що впливають на сигнальні шляхи за участю генів родини PDGF та їх рецепторів PDGFR як предикторів формування фіброзних змін легеневої тканини.

Висновок. Гени родини PDGF відіграють важливу роль як у процесах розвитку легень у неонатальному періоді, так і у розвитку фіброзних змін легеневої тканини при широкому спектрі захворювань (вірусні інфекції, інтерстиціальні захворювання легень, бронхіальна астма). Впровадження в лікування препаратів, що впливають на сигнальні шляхи за участю генів сімейства PDGF, і використання інгібіторів тирозинкінази для корекції функціонування рецепторів PDGFR призводить до зменшення прогресування фіброзних змін легеневої тканини і є одним із сучасні стратегічні напрями лікування цієї групи захворювань.

Ключові слова: фіброз, ген, PDGF, PDGFR, захворювання легень.

Актуальність. Фіброз як загальнобіологічний процес має місце при захворюваннях багатьох органів і систем організму людини. Фібротичні зміни виявляються при різних захворюваннях бронхо-легеневої системи, зокрема при бронхіальній астмі, як наслідок запальних змін після перенесених інфекційних захворювань (пневмонії різної етіології, вірусні інфекції, у тому числі – Covid-19) [1-6]. Цей процес також характерний для інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ), синонім – ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, які є гетерогенною групою неінфекційних непух-

линних захворювань з порушеннями вентильної та дифузійної здатності легень [7-9]. До розвитку фіброзування легеневої тканини залучений ряд генів, у тому числі – гени родини тромбоцитарного фактора росту (PDGF), які суттєво впливають на клінічний перебіг захворювань легень та формуванні віддалених наслідків. Прогресування дихальної недостатності в подальшому ускладнює якість життя пацієнтів, призводить до їх інвалідизації і зумовлює підвищену летальність цієї категорії хворих.

Ціль: Визначити роль генів родини PDGF у

формуванні фібротичних змін в нормі та при патології легень, проаналізувати шляхи корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В статті використано бібліографічний метод, узагальнено наукові публікації, представлені в PubMed і Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток фібротичних ускладнень притаманний більшою мірою для просунутих або фінальних стадій легеневих захворювань [7, 9]. Особливістю процесу фібротизації є наявність надлишку позаклітинного матриксу і зменшення об'єму паренхіми, порушується нормальна архітектоніка легень і, в кінцевому результаті, це призводить до розвитку дихальної недостатності. Легенева паренхіма ущільнюється внаслідок її заміщення колагеновими волокнами, знижується розтяжність та еластичність альвеол. Зменшення альвеолярного простору зумовлює вентиляційну дихальну недостатність, дезорганізацію позаклітинного матриксу, ускладнює альвеоло-капілярну дифузію. Фібротичні зміни альвеолярних капілярів призводять до зменшення ємності легеневого кола кровообігу, сприяють підвищенню опору кровотоку і зростанню тиску у малому колі кровообігу. Таким чином, має місце виникнення прекапілярної легеневої гіпертензії (ЛГ), підвищення навантаження на правий шлуночок серця і його гіпертрофія, яка в подальшому призводить до правобічної серцевої недостатності – формування хронічного легеневого серця. Наявність дихальної недостатності (вентиляційної, перфузійної), яка може поєднуватись з недостатністю кровообігу, обумовлює значне прискорення ступеня фібротичних змін легень.

Останніми роками поширеність легеневих захворювань, зокрема ІЗЛ, як у світі, так і в Україні зростає, це потребує покращення діагностики та лікування даної категорії пацієнтів. Враховуючи гетерогенність ІЗЛ, дані щодо розповсюдженості окремих форм захворювань

обмежені. Відомо, що в спектрі ІЗЛ біля 80 % становить ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (ІФА). Захворюваність на ІФА варіює, з урахуванням статі, для жінок в межах 7,1 – 13,2 на 100 000 [10], для чоловіків – від 11,3 до 20,2, середні показники (без урахування статі) визначаються на рівні 4,6 – 14,0 [11, 12]. Захворюваність на ІФА також зростає з віком, так, в США, для осіб віком 18-34 рр. проти вікової групи старших за 75 років, цей показник становив, відповідно, 0,4 і 27,1 [12].

ІЗЛ суттєво різняться за клінічним перебігом, який може протікати гостро з високим рівнем смертності, може набувати хронічного перебігу з формуванням «стільникової легені» і прогресуванням легеневої недостатності, мають місце також відносно сприятливі варіанти захворювання [7, 9, 13, 14]. Первинною анатомічною структурою, яка пошкоджується при ІЗЛ, є інтерстицій – простір між базальними мембранами епітелію альвеол та ендотелію капілярів, розташованих у міжальвеолярних перетинках [13-16]. Однак, при ІЗЛ пошкоджується не лише інтерстицій, але і альвеолярні простори, бронхіоли, судини впродовж базальних мембран [13]. Внаслідок зменшення кількості функціонально повноцінних альвеолярно-капілярних комплексів порушується оксигенація крові. Одним з основних клінічних проявів ІЗЛ є задишка, що суттєво обмежує фізичну активність хворих.

Вважається, що патофізіологічною особливістю переважної більшості захворювань легень є структурне ремоделювання дистальних повітряних просторів [17]. Патологічний процес розпочинається із залучення альвеол і інтерстицію (параальвеолярних тканин), це зумовлює порушення газообміну і функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом, виникають дифузні інфільтративні зміни паренхіми легень, які підтверджуються рентгенологічно (рентгенографія, комп'ютерна томографія) [17]. Порушення альвеоляризації є одним з патогенетичних механізмів виникнення ІЗЛ.

Оскільки розвиток легень продовжується і в постнатальному періоді, серед чинників, які приймають участь в процесах диференціюван-

ня та проліферації мезенхіми легень на цьому етапі, важлива роль належить генам тромбоцитарного фактора росту – *PDGF*. Регуляторна функція *PDGF* забезпечує постнатальне формування міофібробластами альвеолярної перетинки. В експерименті [18] було показано, що сигнальний шлях із залученням *PDGF* забезпечує функціонування міофібробластів/фібробластів під час формування вторинної альвеолярної перетинки, і, в той же час, створює «молекулярне» підґрунтя для розвитку перинатальних захворювань легень, особливою яких є порушення альвеоляризації.

Численними роботами показано, що легеневи фіброз певною мірою обумовлений генетичними чинниками [8]. Це підтверджують дослідження «сімейної» захворюваності на інтерстиціальну пневмонію [19-21], хоча, за даними різних авторів, має місце як аутосомно-рецесивний, так і аутосомно-домінантний тип успадкування цього захворювання. Легеневий фіброз має місце при ряді генетично обумовлених хворобах, таких як, наприклад, хвороба Гоше [22] та ряді інших. В експериментальних дослідженнях також показано, що деякі лікарські засоби (наприклад, блеоміцин) є чинниками формування фібротичних змін в легенях [23].

Про значення генетичного компоненту в патогенезі формування фібротичних змін легеневої тканини свідчать значні коливання ступеня цих специфічних змін у працівників, які контактують з органічними антигенами та різноманітним «фіброгенним» пилом (наприклад, азбестом) [24, 25], що було підтверджено і в експерименті [26-28]. Подальші дослідження *in vitro* виявили позитивну кореляцію між рівнем експресії профібротичних цитокінів (зокрема, *PDGF*) і інгаляційною інкорпорацією кремнезему, що призвело в перспективі до розвитку силікозу [28]. Отримані результати свідчать про можливість використання *PDGF* як біологічного маркера ранньої діагностики силікозу.

Відомо, що тромбоцитарні фактори росту є основними мітогенами для багатьох типів клітин мезенхімального походження, у тому числі – фібробластів і гладких м'язових клітин [29].

Родина *PDGF* складається з чотирьох різних поліпептидних ланцюгів, які кодуються чотирма різними генами. Встановлено, що гени *PDGF-A* і *PDGF-B* локалізовані на хромосомах 7 і 22, гени *PDGF-C* і *PDGF-D*, відповідно, на хромосомах 4 і 11 [29, 30].

Класичні ланцюги *PDGF*, такі як *PDGF-A* і *PDGF-B*, були відкриті в 1970-х роках, ланцюги *PDGF-C* і *PDGF-D* були відкриті пізніше, в 2000 і 2001 роках [31-36]. Шляхом гомо- або гетеродимеризації чотири ланцюги *PDGF* утворюють димери, які пов'язані дисульфідними «містками», і створюють п'ять різних димерних ізоформ: *PDGF-AA*, *PDGF-AB*, *PDGF-BB*, *PDGF-CC* і *PDGF-DD*.

Рецептор генів *PDGF* (*PDGFR*) відноситься до рецепторів тирозинкінази. Існує дві ізоформи ланцюга *PDGFR* – *PDGFR α* , *PDGFR β* , які розміщені, відповідно, на хромосомах 4 і 5. Після зв'язування, ліганди *PDGF*, *PDGFR α* , *PDGFR β* утворюють три можливі комбінації димерів: - $\alpha\alpha$ -, - $\beta\beta$ - та - $\alpha\beta$ - [37]. Ізоформи генів *PDGF* взаємодіють з відповідними їм тирозинкіназними рецепторами: з *PDGFR α* – *PDGF-AA*, *PDGF-AB*, *PDGF-BB*, *PDGF-CC*, з *PDGFR β* – *PDGF-BB* і *PDGF-DD* [29, 38-40]. Слід зазначити, що *PDGF-AB*, *PDGF-BB* і *PDGF-CC* притаманна можливість стимулювати гетеродимерні комплекси *PDGFR α / β* , хоча роль такої взаємодії потребує подальшого уточнення. Активація *PDGFR* призводить до ініціації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, включаючи *Ras/Rac*, *MAPK*, *PI3K*, *STAT* та інші, які сприяють проліферації та міграції клітин [37]. Попередніми дослідженнями показано, що *PDGF-B* і *PDGFR β* пов'язані з нормальним розвитком легень в постнатальному періоді [41].

PDGF синтезується в мегакаріocyтах кісткового мозку, зберігається в α -гранулах тромбоцитів і секретується останніми після їх активації, що ініціює активність фібробластів [30]. Протеїни *PDGF* також синтезуються і іншими структурними елементами, у тому числі – ендотеліальними і епітеліальними клітинами [39]. Синтез білків *PDGF* посилюється у відповідь на зовнішні подразники, зокрема гіпоксію [42], дію окремих цитокінів. Секреція

протеїнів *PDGF* тромбоцитами та їх вплив на фібробласти свідчать про їх участь у запальних захворюваннях, легеневому фіброзі [41]. Враховуючи важливу роль родини *PDGF* в патогенезі формування фіброзної тканини, проаналізовано роль та особливості різних ізоформ *PDGF* залежно від легеневої патології. В ряді досліджень їх було розглянуто як предикторів розвитку фібротичних ускладнень у пацієнтів з ІЗЛ.

Слід зазначити, що ІЗЛ можуть виникати після перенесеної SARS-CoV-2 (COVID-19) інфекції [3], оскільки стадія запалення при COVID-19 подібна до інтерстиціальної пневмонії. При гістологічному дослідженні легеневої тканини у *postmortem* пацієнтів з COVID-19 виявлялось дифузне пошкодження альвеол, десквамація епітелію, інтерстиціальний фіброз та утворення «мікрокістозних сот» – зміни, подібні до тих, що спостерігаються при ІЗЛ. Певні молекулярні маркери, які визначались у хворих на COVID-19, визначались і у пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом (ІЛФ). Таким чином, виникнення фібротичних змін легень після COVID-19 можуть бути підґрунтям для розвитку, в подальшому, у таких пацієнтів ІЗЛ. Внаслідок появи значної кількості профіброзних/прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – IL-6, IL-11 та IL-13), що має місце як при COVID-19, так і при ІЗЛ, підвищується стимуляція окремих факторів росту, у тому числі – *PDGF*, трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора росту фібробластів (FGF), активується молекулярний шлях JAK/STAT. Фосфорилування JAK/STAT індукує фібротичні процеси, зокрема проліферацію, старіння, аутофагію, стресорні зміни ендоплазматичного ретикулуму, перехід епітелію/фібробластів в мезенхіму [3].

У хворих на іншу вірусну інфекцію з ураженням легень – вірусну лихоманку з синдромом тромбоцитопенії (bunyavirus, SFTSV) також виявлено важливу роль генів *PDGF* як чинників перебігу захворювання. Вивчено асоціацію поліморфізму rs1800818 гена *PDGFB* (локалізація гена 22q13.1; Chr.22:39244698 on GRCh38) з перебігом захворювання [2]. Показано, що рівень *PDGF*-BB у крові і експресія

мРНК у цих пацієнтів були значно нижчими порівняно з генотипом rs1800818 AA. Достовірно вища сприйнятливість до SFTSV визначалась за наявності генотипів AG + GG. Виявлено, що рівні мРНК алеля G rs1800818 були нижчими порівняно з рівнем алеля A у хворих з гострою фазою SFTSV. На ранній стадії захворювання у пацієнтів з SFTSV алель rs1800818 G був асоційований зі зниженням *PDGF*-BB у сироватці крові ($p = 0,015$). У пацієнтів не виявлено асоціації *PDGF*-BB rs1800818 з негативним перебігом SFTSV. У експериментальних тварин (SFTSV-інфікованих мишей C57BL/6J) рівень *PDGF*-BB був стабільно нижчим ($p < 0,001$). Автори [2] дійшли висновку, що саме поліморфізм rs1800818 *PDGF*-BB може відігравати певну роль у опосередкуванні несприйнятливості до SFTSV.

Відомо, що одним з критичних ускладнень при захворюваннях легень є ЛГ, яка виникає в результаті ремоделювання легневих судин (артерій, вен) внаслідок надмірної проліферації міоцитів судинної стінки [43]. Важлива роль в регуляції функціонального стану судин належить саме *PDGF*-BB, рівень якого підвищується при ЛГ. Достатньо добре вивчені механізми реагування гладких м'язових клітин легневих артерій на дію *PDGF*-BB, однак особливості взаємодії *PDGF*-BB і гладких м'язових клітин легневих вен (pulmonary venous smooth muscle cells, PVSMC) потребують уточнення. В експериментальному дослідженні [43] вивчалась роль кальцієвого рецептора (CaSR) при індукованій *PDGF*-BB проліферації PVSMC, отриманих з легневих вен щурів за умов гіпоксії. Показано, що при гіпоксії збільшується кількість стимульованих *PDGF*-BB PVSMC і експресія їх CaSR порівняно з нормоксичними умовами. Оскільки накопичення Ca^{2+} в PVSMC призводить до вазоконстрикції, це обумовлює прогресування ЛГ за умов гіпоксії, що має місце при ІЗЛ. Дослідження [43] продемонструвало важливу роль *PDGF*-BB і експресії CaSR як чинників надмірної проліферації PVSMC при ЛГ.

В дослідженні [1] вивчено значення п'яти однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) промоторних ділянок гена *PDGFRa* у дітей з

алергічною та неалергічною астмою, оцінено рівень сироваткового *PDGF-AA*, ліганду *PDGFRα*. Показано, що розподіл генотипу SNP rs1800810 (-1171 G/C) при неалергічній астмі достовірно відрізнявся від показників групи контролю ($p=0,038$), також як і розподіл його алелів ($p=0,028$). Аналіз гаплотипів показав, що поєднана частота низької експресії гомозиготного H1 генотипу та гетерозиготного генотипу (H1/H1+H1/H2) у дітей з неалергічною астмою порівняно з контрольною групою була значно вищою (OR=1,94, CI=1,11-3,39, $p<0,02$). При персистуючій астмі частота гомозигот H2/H2 була вищою порівняно з переміжною формою астми ($p=0,008$, OR=2,625). За наявності гомозиготного гаплотипу H2/H2, рівень *PDGF-AA* у сироватці крові був суттєво нижчим у дітей з гомозиготним гаплотипом H2/H2 у співставленні як з дітьми з не-гомозиготним гаплотипом H2/H2 (138,1+/-62,9 проти 249,7+/-97,1 нг/мл, $p<0,05$), так і порівняно з дітьми з неалергічною формою астми (113,8+/-38,0 проти 256,6+/-58,3 нг/мл, $p<0,05$). Автори [1] показали, що низька експресія *PDGFRα* може бути одним з інформативних чинників розвитку захворювання для дітей з неалергічною формою астми. Аутокринний ефект нижчої експресії *PDGF-AA* та високої експресії *PDGFRα* може бути фактором ремоделювання дихальних шляхів, який обумовлює тяжкість перебігу астми.

Відомо, що в патогенезі формування фібротичних змін при ІЗЛ суттєва роль належить альвеолярним макрофагам. В експериментальному дослідженні [44] вивчено вплив *PDGF* і *TGF-β1* як незалежних чинників активації макрофагів. З цією метою проведено вимірювання мРНК В-ланцюга *PDGF* і *TGF-β1*, а також *HLA-DR-α* в альвеолярних макрофагах пацієнтів з ІЗЛ. У разі дослідження вмісту мРНК альвеолярних макрофагів відразу після проведення бронхо-альвеолярного лаважу, клітини пацієнтів з ІЗЛ мали підвищений вміст *PDGF-B*, в той час як рівень *TGF-β1* та *HLA-DR-α* визначався на рівні контрольних значень. У разі культивування альвеолярних макрофагів протягом 24 годин, у відтермінованому періоді, визначались різноспрямова-

ні зміни, зумовлені дисрегуляцією цих генів: мРНК *PDGF-B* збільшувалась на противагу зменшенню мРНК *TGF-β1* та *HLA-DR-α*.

В дослідженні [44] вивчалась швидкість транскрипції мРНК двох ізомерних форм генів родини *PDGF* – *PDGF-A* та *PDGF-B* в альвеолярних макрофагах пацієнтів з ІЗЛ. У пацієнтів з ІЗЛ виявлялось 10-кратне перевищення *PDGF-B* порівняно з *PDGF-A*, таке ж співвідношення мало місце і у здорових осіб. Встановлено [45], що у хворих на ІЗЛ рівні мРНК *PDGF-A* і *PDGF-B* були значно підвищені порівняно зі здоровими особами. Таким чином, саме ізомерна форма *PDGF-B* відіграє більш суттєву роль в патогенезі формування фібротичних змін при ІЗЛ.

Враховуючи, що для значної частини випадків ІЗЛ характерним є наявність лімфоцитарного альвеоліту, дослідниками [45] було вивчено вплив інтерферону-γ (Interferon-γ, IFN-γ), продуцентом якого є лімфоцити, як модифікуючого чинника активації генів *PDGF*, *TGF-β* і *HLA-DR-α*. Після інкубації альвеолярних макрофагів з IFN-γ, в клітинах зростав рівень м-РНК *PDGF-B* і *HLA-DR-α* на противагу *TGF-β*. Отримані результати підтверджують, що *PDGF*, *TGF-β* і *HLA-DR-α* є незалежно регульованими генами в альвеолярних макрофагах при ІЗЛ. Оскільки IFN-γ зумовлював зростання м-РНК *PDGF-B*, автори вважають, що активація IFN-γ гена *PDGF-B* є однією з важливих ланок формування фібротичних змін легеневої тканини із залученням лімфоцитів.

В подальшому, [8] було показано, що, хоча патогенез легеневого фіброзу продовжує вивчатись, визначено ряд конкретних генів, які можуть потенціювати цей процес. Активовані альвеолярні макрофаги та епітеліальні клітини можуть вивільняти поліпептидні фактори росту, такі як *PDGF-B*, *TGF-β* та ряд інших цитокінів (у тому числі інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), фібронектин), які шляхом моделювання росту мезенхімальних клітин і рівня ряду цитокінів (фактор некрозу пухлин-α (TNF)-α, IL-1, IFN-γ) сприяють посиленню місцевої запальної реакції в тканині легень як передумови формування фібротичних змін.

Оскільки родина генів *PDGF* відіграє значу-

щу роль в формуванні легеневого фіброзу, активно досліджуються шляхи корекції їх впливу як чинників виникнення захворювань легень.

In vitro було вивчено [46] вплив гепарину і споріднених глікозаміногліканів на індуковану PDGF проліферацію легених фібробластів і активність в них матриксних металопротеїнів, MMP (інтерстиціальної колагенази (MMP-1), желатинази А (MMP-2) і желатинази В (MMP-9)). MMP є цинк-залежними білками, які відіграють основну роль у розпаді позаклітинного матриксу [47]. Необхідно зазначити, що в біоптатах легень пацієнтів з фібротичними змінами виявляється значна кількість тучних клітин, в гранулах яких містяться гепарин, гістамін та протеази. In vitro було показано, що гепарин, але не гепарансульфат, інгібував проліферацію і хемотаксис легених фібробластів, індуковану PDGF, і, відповідно, MMP. При цьому, тканинні інгібітори металопротеїнази типу 1 і 2 (TIMP-1, TIMP-2) супресували хемотаксис легених фібробластів, стимульований PDGF. Отримані результати щодо впливу гепарину на легеневі фібробласти, індуковані PDGF, підтверджують значущість цього механізму ремоделювання позаклітинного матриксу при захворюваннях легень.

В нещодавно проведеному експериментальному дослідженні було вивчено роль перицитів (клітин Руже) в розвитку набряку легень і легеневій дисфункції [41]. Відомо, що перицити – це клітини сполучної тканини, які можуть скорочуватись, вони локалізовані зовні від ендотелію капілярів та посткапілярних венул. Ці клітини приймають участь у синтезі елементів базальної мембрани, позаклітинного матриксу, секретують вазоактивні сполуки. Їх важливою функцією є регуляція проходження рідини через міжендотеліальні з'єднання. Показано [41], що PDGF-B, взаємодіючи з перицитами, відіграє важливу роль у розвитку пошкоджень легень, зумовлених порушеннями експресії легеневого еластину, вмісту специфічних поверхнево-активних білків і обміну кисню.

На сьогодні значна увага приділяється лікуванню ІЛФ як різновиду ІЗЛ. ІЛФ характеризується незворотніми прогресуючими фібротичними змінами легеневої тканини, однак його

лікування обмежене побічними ефектами сучасних терапевтичних засобів [48]. Проліферація фібробластів в інтерстиціальній тканині легень у відповідь на дію факторів росту, зокрема PDGF, є характерною ознакою цього захворювання і зумовлена тривалою передачею сигналів ERK (extracellular signal-regulated kinase) – однієї з центральних мітоген-активованих протеїнкіназ (mitogen-activated protein kinase, MAP1), залучених до сигнальних внутрішньоклітинних шляхів у ядрі клітин. З метою інгібування каскаду ERK як ланки розвитку фібротичних процесів, що діє опосередковано, через цАМФ, було апробовано декілька препаратів. MRE-269 і трепростиніл активували передачу сигналів цАМФ у ядрі протягом тривалого проміжку часу, повністю інгібували PDGF-індуковану ядерну ERK і, відповідно, проліферацію фібробластів. На противагу, ілопрост зумовлював тимчасове підвищення цАМФ в ядрі, не впливав на PDGF-індуковану ядерну ERK і, відповідно, проявляв меншу ефективність стосовно проліферації фібробластів. Отримані результати підтверджують, що стійке підвищення цАМФ необхідне для ефективного інгібування PDGF-індукованої ядерної ERK і зниження інтенсивності проліферації фібробластів.

Оскільки PDGFR належить до рецепторів тирозинкінази, в експерименті вивчалась ефективність його супресії з використанням інгібітора тирозинкінази (ІТК) нінтеданібу як препарату, що послаблює прогресування ІЛФ. Проведене експериментальне дослідження [49-52] щодо ефективності іншого ІТК – іматинібу як препарату, що впливає на тонус дихальних шляхів (бронхоконстрикцію, бронходилатацію) при ІЛФ, опосередкований впливом PDGF-BB. Інгібування іматинібом PDGFR-β запобігало бронхоконстрикторному ефекту PDGF-BB, препарат також сприяв бронходилатації. Отримані результати свідчать про ефективність використання ІТК і узгоджуються з іншими дослідженнями, які підтверджують доцільність їх застосування при лікуванні хронічних захворювань дихальних шляхів, зокрема ІЛФ [50].

ВИСНОВКИ

Гени родини *PDGF* відіграють важливу роль як в процесах розвитку легень в неонатальному періоді, так і в розвитку фібротичних змін легеневої тканини при широкому спектрі захворювань (вірусних інфекціях, інтерстиціальних захворюваннях легень, бронхіальній астмі). Впровадження в лікування препаратів, які впливають на сигнальні шляхи із залученням генів родини *PDGF*, та застосування інгібіторів тирозинкінази для корекції функціонування рецепторів *PDGFR* обумовлює зменшення прогресування фібротичних змін легеневої тканини і є одним з сучасних стратегічних напрямків лікування цієї групи захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори цього рукопису підтверджують, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Написання цього рукопису були здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Wu LSh-H, Tan Ch-Y, Wang L-M, Lin CG-J, Wang J-Y. Variant in promoter region of platelet-derived growth factor receptor- α (*PDGFR α*) gene is associated with the severity and allergic status of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(1):37-46. DOI:10.1159/000094180
2. Zhang X-A, Guo Ch-T, Lu Q-B, Hu J-G, Cui N, Yang Zh-D, Peng W, Liu R, Hu Ch-Y, Sh-L, Wang X-J, Ding Sh-J, Huang D-D, Liu W, Cao W-Ch. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals. *Oncotarget.* 2016;31;7(22):33340-9. DOI:10.18632/oncotarget.9043
3. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6211. DOI:10.3390/ijms22126211
4. Yakovenko OK, Dziublyk YO, Khanin OG, Romaniv LYa, Dzhumaniuk LM, Khodosh EM. [Post-COVID-19 interstitial lung disease as a manifestation of the post-COVID-19 syndrome]. *Ukrainian pulmonology journal.* 2023; 2:39-43. [In Ukrainian]. DOI:10.31215/2306-4927-2023-31-2-39-43
5. Dualis H, Zefong ACh, Joo LK, Singh NKD, Rahim SSSA, Avoi R, Jeffree MS, Hassan MR, Ibrahim MY, Omar A. Factors and outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS): a systematic review. *Ann Med Surg.* 2021; 67:102501. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102501
6. Wang M, Tan W, Li J, Fang L, Yue M. The endless wars: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, host immune and genetic factors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:808098. DOI:10.3389/fcimb.2022.808098
7. Feshchenko YI, Havrysiuk VK, Monoharova NY, Leshchenko SI, Yachnyk AI, Liskina IV. [Idiopathic interstitial pneumonia: classification, diagnosis, treatment (raft National Agreement)]. *Ukr Pulm J.* 2008; 3:38-46. [In Ukrainian].
8. Schwartz DA. Genetic analysis of sporadic and familial interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(3):343-7. DOI:10.1513/pats.200710-158DR
9. Feshchenko YI, Havrysiuk VK, Dziublyk YO, Horovenko NH, Liskina IV [Evolution of the principles of diagnosis and therapy of idiopathic pulmonary fibrosis in the provisions of International Clinical Guidelines]. *Ukr Pulm J.* 2021;29(3):5-23. [In Ukrainian]. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-5-23
10. Coultas DB, Zumwalt RE, Blak WC. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am Resp Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471
11. Gribbin J, Hubbard RB, Jeune IL, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61(11):980-5. DOI: 10.1136/thx.2006.062836
12. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer J Resp Crit Care Med.* 2006;174(7):810-6. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC

13. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01
14. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease - the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology.* 2006;49(4): 334-42.
15. Dempsey OJ. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis – past, present and future. *Respiratory medicine.* 2006;11:1871-85. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.017
16. Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias. Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):81-95. DOI: 10.1513/pats.200511-123JH
17. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Noguee LM, Redding GJ. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-94. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
18. Yie T-A, Loomis CA, Nowatzky J, Khodadadi-Jamayran A, Lin Z, Cammer M, Barnett C, Mezzano V, Alu M, Novick JA, Munger JS, Kugler MC. Hedgehog and platelet-derived growth factor signaling intersect during postnatal lung development. *Am J Resp Cell Molr Biol.* 2023;68(5):523-36. DOI: 10.1165/rcmb.2022-0269OC
19. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected members. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1343-47. DOI: 10.1056/NEJM198605223142103
20. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127(6):2034-41. DOI: 10.1378/chest.127.6.2034
21. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* 2002;57(4):338-42. DOI: 10.1136/thorax.57.4.338
22. Schneider E, Epstein C, Kaback M, Brandes D. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: report of three cases and review of the literature. *Am J Med.* 1977;63(3):475-80. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90288-1
23. Ortiz LA, Lasky J, Hamilton RF Jr, Holian A, Hoyle GW, Banks W, Peschon JJ, Brody AR, Lungarella G, Friedman M. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice. *Exp Lung Res.* 1998;24(6):721-43. DOI: 10.3109/01902149809099592
24. Polakoff PL, Horn BR, Scherer OR. Prevalence of radiographic abnormalities among Northern California shipyard workers. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:333-9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18736.x
25. Selikoff IJ, Lilis R, Nicholson WJ. Asbestos disease in United States shipyards. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:295-311. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18732.x
26. Corsini E, Luster MI, Mahler J, Craig WA, Blazka ME, Rosenthal GJ. A protective role for T lymphocytes in asbestos-induced pulmonary inflammation and collagen deposition. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(5):531-9. DOI: 10.1165/ajrcmb.11.5.7946383
27. Warshamana GS, Pociask DA, Sime P, Schwartz DA, Brody AR. Susceptibility to asbestos-induced and transforming growth factor b1-induced fibroproliferative lung disease in two strains of mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(6):705-13. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0096OC
28. Jiao J, Li L, Yao W, Qin W, Hao C, Lu L. Influence of silica exposure for lung silicosis rat. *Dis Markers.* 2021; 13:6268091. DOI: 10.1155/2021/6268091
29. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):197-204. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.007
30. Kardas G, Daszyńska-Kardas A, Marynowski M, Brząkałska O, Kuna P, Panek M. Role

- of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Front Pharmacol.* 2020;11:47. DOI: 10.3389/fphar.2020.00047
31. Duchek P, Somogyi K, Jékely G, Beccari S, Rørth P. Guidance of cell migration by the *Drosophila* PDGF/VEGF receptor. *Cell.* 2001;107(1):17-26. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00502-5
 32. Heino TI, Kärpänen T, Wahlström G, Pulkkinen M, Eriksson U, Alitalo K, Roos C. The *Drosophila* VEGF receptor homolog is expressed in hemocytes. *Mech Dev.* 2001;109(1):69-77. DOI: 10.1016/s0925-4773(01)00510-x
 33. Cho NK, Keyes L, Johnson E, Heller J, Ryner L, Karim F, Krasnow MA. Developmental control of blood cell migration by the *Drosophila* VEGF pathway. *Cell.* 2002;108(6):865-76. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00676-1
 34. Li X, Pontén A, Aase K, Karlsson L, Abramsson A, Uutela M, Bäckström G, Hellström M, Boström H, Li H, Soriano P, Betsholtz C, Heldin CH, Alitalo K, Ostman A, Eriksson U. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF α -receptor. *Nat. Cell Biol.* 2000;2(5):302-9. DOI: 10.1038/35010579
 35. LaRoche WJ, Jeffers M, McDonald WF, Chillakuru RA, Giese NA, Lokker NA, Sullivan C, Boldog FL, Yang M, Vernet C, Burgess CE, Fernandes E, Deegler LL, Rittman B, Shimkets J, Shimkets RA, Rothberg JM, Lichenstein HS. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):517-21. DOI:10.1038/35074593
 36. Bergsten E, Uutela M, Li X, Pietras K, Ostman A, Heldin CH, Alitalo K, Eriksson U. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF β -receptor. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):512-16. DOI: 10.1038/35074588
 37. Heldin C-H, Lennartsson J. Structural and functional properties of platelet-derived growth factor and stem cell factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(8):a009100. DOI: 10.1101/cshperspect
 38. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008;22(10):1276-1312. DOI: 10.1101/gad.1653708
 39. Demoulin J-B, Essaghiri A. PDGF receptor signaling networks in normal and cancer cell. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;2(3):273-83. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.03.003
 40. Chen P-H, Unger V, He X. Structure of full-length human PDGFR β bound to its activating ligand PDGF-B as determined by negative-stain electron microscopy. *J Mol Biol.* 2015;427(24):3921-34. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.003
 41. Pan P, Qu J, Li Q, Li R, Yang Y, Zuo Sh, Liu X, Feng H, Chen Y. Aggravated pulmonary injury after subarachnoid hemorrhage in PDGF-Bret/ret mice. *Chin Neurosurg J.* 2020; 6:13. DOI: 10.1186/s41016-020-00193-2
 42. Kourembanas S, Morita T, Liu Y, Christou H. Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature. *Kidney Int.* 1997;51(2):438-43. DOI: 10.1038/ki.1997.58
 43. Liu R, Xu J, Jiang Y, Hong W, Li Sh, Fu Zh, Cao W, Li B, Ran P, Peng G. Platelet-derived growth factor-BB induces pulmonary venous smooth muscle cells proliferation by upregulating calcium sensing receptor under hypoxic conditions. *Cytotechnology.* 2021; 73:189–201. DOI: 10.1007/s10616-021-00456-5
 44. Nagaoka I, Trapnell BC, Crystal RG. Upregulation of platelet-derived growth factor-A and -B gene expression in alveolar macrophages of individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 1990;85:2023–27. DOI: 10.1172/JCI114669
 45. Shaw RJ, Benedict SH, Clark RAF, King TE Jr. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease: alveolar macrophage PDGF(B) gene activation and up-regulation by interferon gamma. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):167-73. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.167
 46. Sasaki M, Kashima M, Ito T, Watanabe A, Sano M, Kagaya M, Shioya T, Miura M. Effect of heparin and related glycosaminoglycan on PDGF-induced lung fibroblast proliferation, chemotactic response and matrix metalloproteinases activity. *Mediators of Inflammation.* 2000;47(8):634-9. DOI: 10.1136/thx.47.8.634
 47. Giebler N, Zigrino PA. Disintegrin and

- metalloprotease. Historical overview of their functions. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):122. DOI: 10.3390/toxins8040122
48. Roberts MJ, May LT, Keen AC, Liu B, Lam T, Charlton SJ, Rosethorne EM, Halls ML. Inhibition of the proliferation of human lung fibroblasts by prostacyclin receptor agonists is linked to a sustained cAMP signal in the nucleus. *Front Pharmacol*. 2021; 12:669227. DOI: 10.3389/fphar.2021.669227
49. Rieg AD, Suleiman S, Anker C, Bünting NA, Verjans E, Spillner J, Kalverkamp S, von Stillfried S, Braunschweig T, Uhlig S, Martin Ch. Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB regulates the airway tone via activation of MAP2K, thromboxane, actin polymerisation and Ca²⁺-sensitisation. *Respir Res*. 2022;23(1):189. DOI: 10.1186/s12931-022-02101-x
50. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathicpulmonaryfibrosis. *EurRespirJ*. 2015; 45:1426–33. DOI: 10.1183/09031936.00149614
51. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathicpulmonaryfibrosis. *EurRespirJ*. 2015; 45:1434-45. DOI: 10.1183/09031936.00174914
52. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349:209–20. DOI: 10.1124/jpet.113.208223

Article history:

Received: 25.07.2024

Revision requested: 01.08.2024

Revision received: 12.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

**THE ROLE OF PLATELET GROWTH FACTOR PDGF AS A PREDICTOR OF
FIBROTIC CHANGES IN LUNG PATHOLOGY
(literature review)**

Liubarets T. F., Sych O. G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

tliubarets@yahoo.com

Background. Fibrotic changes as manifestations of a systemic process in the human body are found in a wide range of diseases of the bronchopulmonary system. The genetic component of the process of lung tissue fibrosis, which involves genes of the platelet-derived growth factor (PDGF) family, plays an important role in the clinical course of lung diseases and the formation of isolated consequences, in particular, the development of respiratory failure, which significantly complicates the quality of life of patients.

Aim: to determine the role of PDGF family genes in the formation of fibrotic changes in normal and lung pathology, to analyze the ways of correcting the detected disorders.

Materials and methods. The article uses the bibliographic method, summarizes scientific publications presented in PubMed and Google Scholar.

Results. The literature review presents structural features of PDGF family genes and their receptors (PDGFR). The role of PDGF genes in the processes of physiological development of the lungs, their participation in the mechanisms of the formation of pathological processes accompanied by fibrosis of lung tissue (viral infections, interstitial lung diseases, bronchial asthma) was analyzed. The effectiveness of the use of modern drugs that affect signaling pathways involving genes of the PDGF family and their receptors PDGFR as predictors of the formation of fibrotic changes in lung tissue was evaluated.

Conclusion. Genes of the PDGF family play an important role both in the processes of lung development in the neonatal period and in the development of fibrotic changes in lung tissue in a wide range of diseases (viral infections, interstitial lung diseases, bronchial asthma). The introduction into treatment of drugs that affect signaling pathways involving the genes of the PDGF family and the use of tyrosine kinase inhibitors to correct the functioning of PDGFR receptors leads to a reduction in the progression of fibrotic changes in the lung tissue and is one of the modern strategic directions in the treatment of this group of diseases.

Key words: fibrosis, gene, PDGF, PDGFR, lung disease.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МІОПІЇ

Тарамбула С.Ю. <https://orcid.org/0009-0003-5693-526X>

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

tarambula91@ukr.net

Актуальність. Актуальність проблеми міопії перш за все полягає в її високій поширеності в світі. Крім того, важливі й значні глобальні економічні витрати на лікування та втрати через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології. В Україні серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей найчастіше виявляється саме короткозорість. За найбільш сучасними даними до 2050 року цю аномалію рефракції може мати більше половини населення Східної Європи. За останні кілька десятиліть було відкрито численні поліморфізми у сотнях генів, які асоціюються з міопією, оскільки контролюють ріст та розвиток структур очного яблука, передачу сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інші біохімічні процеси в оці.

Ціль: проаналізувати дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясувати вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на теоретичних методах, таких як класифікаційний, описовий, порівняльний, узагальнювальний. Було проаналізовано сучасні статті з тем епідеміології, патофізіологічних механізмів, факторів ризику та ролі генетичних поліморфізмів у розвитку та прогресуванні міопії.

Результати. Гени, поліморфізми в яких асоційовані з міопією, відповідальні за модуляцію росту та розвитку структур очного яблука, передачі сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інших біохімічних процесів в оці, які задіяні в патогенезі короткозорості. Встановлено стійку асоціацію з міопією таких генетичних поліморфізмів як rs6214 гену IGF1, rs339501 гену FGF10 та rs644242 PAX6. З виявленням нових генів, асоційованих з міопією, а також дослідженням епігенетичної архітектури даної патології, з'явиться можливість більш детально розібратись у молекулярних механізмах її патогенезу та зростуть можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості.

Висновок. Проаналізовано та систематизовано дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясовано вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

Ключові слова: аномалії рефракції, міопія, короткозорість, генетичні поліморфізми, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242.

Актуальність. Аномалії рефракції – найпоширеніша офтальмологічна проблема, що стосується всіх вікових груп населення. Дослідження та звіти ВООЗ, з урахуванням того, що 43% випадків порушення зору пов'язані саме з аномаліями рефракції, приходять до висновку, що вони є першою причиною погіршення і другою причиною втрати зору в усьому світі [1, 2]. У свою чергу, саме недостатня корекція такого виду аметропії, як короткозорість, що визначається як порушення рефракції $\leq -0,50$ D в найменш міопічному оці при розслаблен-

ні акомодатції, складає найбільшу частку даних випадків [2, 3, 4].

В Україні було встановлено, що серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей віком 0–17 років протягом 2005–2014 рр. найчастіше виявлялася міопія – $28,26 \pm 0,02\%$, в т.ч. серед вперше зареєстрованих хвороб ока її частка дорівнювала $13,89 \pm 0,02\%$ (друга після кон'юнктивіту) [5]. Поширеність короткозорості за цей же період склала $28,84 \pm 0,02$ на 1000 дітей, а захворюваність – $6,38 \pm 0,01$ на 1000 дітей.

Більш детальний аналіз частоти виявлення

міопії за віком, згідно з даними 2014-2017 рр., демонструє наступне: частота виявлення міопії складала 3,68 на 1000 дітей віком 0-6 років, 35,57 на 1000 дітей 7-14 років, 84,86 на 1000 дітей 15-17 років [6].

Нещодавні мета-аналізи демонструють, що до 2050 року близько половини населення світу (у Східній Європі до 50,4%) може бути короткозорим, до того ж кількість хворих з високим ступенем міопії збільшиться з 2,7% до 9,8% [7].

Одним з основних аспектів проблеми міопії є її можлива прогресія з розвитком короткозорості високого ступеня через осьове подовження ока та асоційованих з міопією макулопатією, глаукоматозною або глаукомоподібною атрофією зорового нерва, що призводить до значного порушення зору та сліпоті [8]. Серед ускладнень прогресуючої міопії велике значення для необоротного погіршення зору мають також міопічна хоріоїдна неоваскуляризація, макулярна атрофія, макулошизис, макулярний отвір, відшарування сітківки та міопічна тракційна макулопатія.

Крім того, важливі й значні глобальні економічні витрати на лікування та втрати через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології [1; 9; 10].

За останні кілька десятиліть було відкрито численні поліморфізми у сотнях генів, які асоціюються з міопією, оскільки контролюють ріст та розвиток структур очного яблука, передачу сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інші біохімічні процеси в оці [11].

Ціль: проаналізувати дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясувати вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літературних джерел було проведено за ключовими словами: аномалії рефракції, міопія, короткозорість, генетичні поліморфізми, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242 за допомогою відкритої медичної наукової

бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 320 джерел, з яких для даної статті було відібрано 45.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення та класифікація міопії. Європейське Товариство Офтальмологів, яке в 2021 році у співпраці з Міжнародним Інститутом Міопії представило найбільш актуальну класифікацію короткозорості та її ускладнень, визначає міопію, або короткозорість, як аномалію рефракції, при якій промені світла, що проникають в око паралельно оптичній осі, фокусуються перед сітківкою, коли акомодация ока розслаблена. Зазвичай це є наслідком того, що очне яблуко занадто видовжене, але може бути спричинене надмірно викривленою рогівкою та/або кришталиком з підвищеною оптичною силою [4, 12]. За якісною класифікацією виділяють осьову, рефракційну та вторинну міопію. Кількісні визначення включають низьку міопію ($SER \leq -0,50$ і $> -6,00$ D), високу міопію ($SER \leq -6,00$ D) та пре-міопію ($SER \leq +0,75$ D та $> -0,50$ D у дітей, коли поєднання вихідних параметрів рефракції, віку та інших кількісно вимірюваних факторів ризику міопії забезпечує достатню для початку проведення профілактичних втручань ймовірність розвитку міопії в майбутньому). До структурних ускладнень міопії відносять патологічну міопію (в т. ч. специфічні клінічні стани, характерні для неї - міопічна тракційна макулопатія та глаукомоподібна нейропатія зорового нерва, асоційована з міопією) та міопічну макулярну дегенерацію (діагностичні підвиди - міопічна макулопатія (4 категорії та 2 «плюс»-ознаки) й імовірна міопічна макулярна дегенерація).

Середовищні фактори ризику розвитку міопії. Міопія має складну етіологію, оскільки в її розвитку та прогресуванні важливі не лише генетичні та середовищні фактори, але й їхня взаємодія між собою [13].

За результатами Gutenberg Health Study серед європейців, які закінчили школу після 13 років навчання, міопію мали 50,9%, в той час

серед тих, хто провчився 10 років – 41,6%, 9 років – 27,1% [14]. Ті, хто не отримали середню освіту, мали хворобу лише в 26,9% випадків ($P < 0,001$). Серед учасників PISA-2009 (Program in Secondary Assessment), яка враховує рівень знань учнів з дисциплін читання, математики та природничих наук, було визначено шість регіонів з високим ($>70\%$) рівнем поширеності короткозорості – Шанхай (Китай), Гонконг (Китай), Тайвань, Сінгапур, Японія та Південна Корея. Усі вони увійшли до верхнього квартилю за освітніми показниками [15].

Можливою ланкою, яка пов'язує рівень освіти та поширеність міопії є кропітка робота (та, що виконується на близькій відстані). З нею безпосередньо пов'язане значне відставання акомодатції, яке також розглядається як один з факторів ризику розвитку й прогресування міопії [16]. Нещодавній мета-аналіз 12 когортних і 15 перехресних досліджень показав, що більше часу, витраченого на кропітку діяльність, асоціюється з вищим ризиком короткозорості (OR: 1,14; 95% CI: 1,08-1,20) і що ризик міопії збільшується на 2% (OR: 1,02; 95% CI: 1,01-1,03) на кожен додаткову діоптрійну годину (diopter-hour) кропіткої роботи на тиждень [17].

Одним з середовищних факторів ризику виникнення міопії також вважається недостатній час, проведений на свіжому повітрі [18]. У Гуанчжоу, Китай, було проведено рандомізоване клінічне дослідження на першокласниках з 12 шкіл, в якому до кожного навчального дня додавали одне 40-хвилинне заняття на свіжому повітрі. За 3-річний період частота виникнення міопії у групи втручання склала 30,4%, а у контрольної – 39,5% [19]. Захисний ефект довшого перебування на свіжому повітрі пояснюють низкою можливих механізмів, серед яких більша інтенсивність світла надворі, інший його спектр, включаючи УФ-хвилі, що стимулює вивільнення дофаміну та утворення активних форм вітаміну D, а також збільшеною глибиною різкості [20].

Видима частина спектру сонячного світла також є важливим фактором, що визначає його користь: дослідження на тваринах показали, що червоне світло прискорює розви-

ток міопії, а синє – сповільнює [20]. Однією з найбільш актуальних гіпотез є так звана світло-дофамінова, яка полягає в тому, що при денному світлі вивільнюється ретинальний дофамін, причому з мінімальним циркадним компонентом даного процесу. Дофамін, в свою чергу, сповільнює осьове подовження ока [22].

Згідно з даними NIM Study OR (CI 95%) для міопії у дітей $11,6 \pm 2,2$ років при перегляді телевізору 15-21 годину на тиждень складає 5,40 (4,07-7,26; $P < 0,001$), >21 години – 12,30 (8,93-16,90; $P < 0,001$); при використанні комп'ютера та грі у відеоігри 1-4 години на тиждень – 4,50 (2,33-8,98; $P < 0,001$), >4 годин – 8,10 (4,05-16,20; $P < 0,001$) [23].

Генетичні фактори розвитку міопії. На виникнення та прогресування короткозорості впливають не тільки фактори навколишнього середовища, але й генетичні особливості [11]. Завдяки широкогеномному дослідженню генетичних асоціацій (Genome-Wide Association Study, GWAS) ідентифіковані сотні генів, які мають відношення до розвитку аномалій рефракції та короткозорості, що дало змогу зрозуміти багато молекулярних механізмів розвитку міопії. Ці дослідження показали, що короткозорість є складною ознакою з багатьма генетично обумовленими механізмами порушення внутрішньоклітинної сигналізації сітківки, росту очей і процесу еметропізації. Гени, що асоціюються з міопією, беруть участь у синаптичній передачі, зв'язуванні іонів кальцію, активності катіонних каналів, міжклітинній адгезії, функції плазматичної мембрани, регуляції клітинного циклу та росту клітин. Вплив багатьох з них залежить від дії світла на сітківку [12].

Успадковуваність міопії широко варіює у результатах різних досліджень, оскільки в них відрізняються досліджувані популяції, дизайн, методологія, втім в середньому генетична схильність може пояснювати від 60 до 80% відхилень при аномаліях рефракції. На рівень міопії найбільше впливають кривизна рогівки і осьова довжина очного яблука [24]. Метод дослідження близнюків виявив значну успадковуваність цих параметрів. Так, одне з досліджень показало, що успадковуваність для

кривизни рогівки складає 0,95 (SE 0,11), а для осрової довжини ока – 0,67 (SE 0,14) [25].

Усі гени, асоційовані з розвитком міопії та її ендотипами були відкриті за допомогою різних методик: дослідження взаємозв'язків (Linkage studies), дослідження генів-кандидатів (Candidate gene studies), широкогеномне дослідження генетичних асоціацій (GWAS), аналізування молекулярних шляхів, в яких задіяні гени, виявлені GWAS, секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing, NGS), дослідження взаємодії генів та навколишнього середовища (Gene-Environment interactions) та дослідження впливу епігенетичних факторів [24].

Було виявлено поліморфізми rs10860860, rs2946834, and rs6214 гена IGF1 в локусі MYP3 (12q23.2) [26]. Оцінка асоціації поліморфізмів генів інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF1, IGFBP3 та IGFBP4) у китайській популяції показала зв'язок з вираженою міопією у дорослих осіб, але тільки для IGF1 і поліморфізму rs6214 ($P=2 \times 10^{-3}$) [27]. IGF-1 – це поліпептид, який відіграє важливу роль у проліферації, диференціації та апоптозі клітин. Дані досліджень генетичного картування людини (поліморфізм в локусі MYP3 міг бути відповідальний за 25% міопії серед 51 британської сім'ї [28]), експериментальної індукції міопії на тваринних моделях (у курей ін'єкції IGF-1 в склисте тіло прискорювали осьове подовження ока [29]) та спостереження за зв'язком між неконтрольованою глікемією та короткозорістю у людей (існує гіпотеза, що вуглеводні дієти з високим глікемічним навантаженням можуть сприяти розвитку та прогресуванню міопії, можливо, шляхом впливу на чутливість до інсуліну або підвищення рівня вільно циркулюючого IGF-1 [30]) свідчать про те, що IGF-1 також відіграє важливу роль у контролі росту очного яблука [31].

Спарений блок 6 (PAX6) бере участь у розвитку очей і пов'язаний з кількома очними захворюваннями. Було встановлено, що SNP rs644242 гена PAX6 мав зв'язок із вираженою короткозорістю (OR=1,27; 95% CI: 1,10-1,46; $P=0,001$; I²=0%), але не з короткозорістю нижчого ступеня [32]. Таким чином, він може бути причетним до розвитку або прогресування

тяжкої короткозорості. В іншому дослідженні із залученням китайського населення, що проживає на Тайвані, було встановлено, що SNPs rs644242 і rs662702 гена PAX6 були пов'язані із сильно вираженою короткозорістю (≤ -11 D). Для CC генотипу в SNP rs662702 на 3'-UTR (зв'язувальний сайт) мікроРНК-328 OR для екстремальної міопії склав 2,1 ($P=0,007$) [33]. Функціональний аналіз показав, що алель ризику (C) мав значно нижчий рівень експресії, ніж алель T ($P=0,0001$), і тому він може знижувати рівень білка PAX6, що значно підвищує ризик короткозорості. Знижень експресії PAX6 в RPE збільшує його проліферацію, але знижує проліферацію клітин склери. Крім того, в RPE зростають рівні TGF-бета-3. У склері збільшується концентрація MMP2, в той час як кількості колагену I типу та інтегрину бета-1 зменшуються [34].

Фактор росту фібробластів-10 (FGF10) може модулювати гени, пов'язані з позаклітинним матриксом, і, отже, він може бути геном схильності до короткозорості. Встановлено зв'язок між SNP rs339501 гена FGF10 і вираженою міопією в популяції китайців Хань [35]. Спостерігалися значущі відмінності між пацієнтами з високою короткозорістю та контрольною групою за частотою алелів (OR=1,268; 95% CI: 1,030-1,560; $P=0,025$), але не в розподілі генотипів ($P=0,059$). Слабкий зв'язок був виявлений у рецесивній моделі (GG проти AG+AA: OR=1,929; 95% CI: 1,004-3,708; $P=0,045$), але не в домінантній моделі ($P=0,072$). Склери короткозорих очей мишей з експериментальною міопією мали вищі рівні мРНК FGF10 в 2,57 рази в порівнянні з контролем ($P=0,018$). G-алель ризику SNP rs339501 FGF10 був пов'язаний із вираженою (≤ -10 D; $P=0,008$) короткозорістю у людини (OR=1,58) та викликав більш високу експресію цього гена у порівнянні з алелем A ($P=0,011$). Зроблено висновок, що FGF10 міг брати участь у розвитку короткозорості. За даними Sun Y. et al. (2024), SNP rs339501 FGF10 значно корелює з високою міопією, а також з помірною міопією в китайській популяції дітей 6-12 років [36].

Зі створенням великих біобанків, подальші GWAS мета-аналізи між крупними консорці-

умами і компаніями зможуть ідентифікувати ще більше нових генів, які збільшують ризик розвитку міопії, що дозволить більш детально розібратись в молекулярних механізмах її патогенезу. З часом секвенування всього геному замінить GWAS і WES, і завдяки цьому будуть з'ясовані генетичні структури, які регулюють поліморфізми ризику міопії. Для повного розуміння механізмів, що лежать в основі міопії, слід зосередитися на розкритті генетичної та епігенетичної архітектури міопії шляхом вивчення взаємодії та впливу інших процесів у відповідних тканинах. Ця концепція включає в себе метиломіку, транскриптоміку, протеоміку та метаболоміку. Майбутні проекти повинні бути спрямовані на збір більшої кількості таких даних про тканини ока і їхній кількісний аналіз за допомогою штучного інтелекту та глибокого навчання. Майбутні функціональні дослідження генів- і локусів-кандидатів також розширять знання про патогенез міопії і покращать можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості [37].

Патогенез міопії. Еметропія – стан рефракції, при якому падаючі паралельні промені світла від віддалених об'єктів фокусуються на сітківці без напруження акомодатії. Активний регуляторний процес еметропізації гармонізує показник осьової довжини ока (відстань від передньої поверхні рогівки до сітківки вздовж зорової осі) з оптичними силами рогівки і кришталика. Він перебігає в постнатальному періоді життя людини і більшою мірою завершується до 5-6-річного віку [38]. Будь-яке порушення цих висококоординованих змін призводить до виникнення порушень рефракції, при яких зображення фокусується або позаду (гіперопія, далекозорість), або попереду (міопія, короткозорість) сітківки [39].

Оскільки експериментальні моделі надали докази того, що короткозорість може розвиватися як адаптація до візуальних умов навколишнього середовища за допомогою тих самих механізмів, які протікають при еметропізації, виникнення та прогресування міопії на сучасному етапі розвитку науки вважається резуль-

татом складної взаємодії зорових/середовищних умов і генетичних факторів, які змінюють візуально керований ріст ока таким чином, що механізми контролю даного процесу більше не в змозі координувати ріст ока з розвитком його оптичних компонентів [12; 39].

В ході численних досліджень на людях та тваринах було встановлено, що за патогенезом пришвидшеного поздовжнього росту ока стоять чинники, які можуть впливати на якість зображення на сітківці. Серед них: акомодатія, аберації вищих порядків (АВП, НОА), циркадні ритми, інтенсивність та спектральний склад світла та надмірна стимуляція OFF-шляхів сітківки. Провідним же вважається ретинальне дефокусування [40].

Усі вказані фактори об'єднує те, що вони спричиняють зорову депривацію сітківки, тобто позбавляють її структурованої зорової стимуляції (form deprivation). При цьому вивільняються хімічні медіатори, що призводить до клітинних та біохімічних змін в структурах очного яблука [41]. За Schaeffel F. et al. (2015), зорова депривація сітківки – це стан із замкнутим циклом, при якому порушується зоровий зворотній зв'язок, що в нормі координує ріст та еметропізацію ока [42]. При цьому око не в змозі отримати інформацію про власний стан рефракції і відбувається його неконтрольоване і нерегульоване осьове подовження.

Даний вид міопії є переважно результатом збільшення осьової довжини ока за рахунок, головним чином, його склистої камери, а також стоншення власне судинної оболонки ока та фіброзної склери [39]. Крім того, декілька досліджень відмітили зміни кривизни рогівки та товщини кришталика при цьому стані [43]. Оптичне дефокусування первинно сприймається сітківкою, де перетворюється на молекулярні сигнали, які передаються через сітківковий пігментний епітелій і власне судинну оболонку ока до склери і виливається в її структурні зміни, пов'язані з короткозорістю [40]. При цьому відбуваються також і структурні зміни самої сітківки: прискорюється проліферація попередників її тканини на периферії, що призводить до збільшених нейрогенезу і росту в цілому [44].

На думку деяких авторів [45], внаслідок постійної акомодатії при кропіткій роботі може виникати затримка увеосклерального відтоку водянистої вологи, для протікання якого необхідне раціональне розвантаження війчастого м'яза. При збільшеному ВОТ і зниженій біомеханічній міцності склери відбувається прискорений поздовжній ріст очного яблука.

ВИСНОВКИ

1. Проблема міопії полягає в її високій поширеності в світі, яка невпинно зростає, значних глобальних економічних витратах на лікування та втратах через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології.
2. В Україні серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей найчастіше виявляється саме короткозорість.
3. Гени, поліморфізми в яких асоційовані з міопією, відповідальні за модуляцію росту та розвитку структур очного яблука, передачі сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інших біохімічних процесів в оці, які задіяні в патогенезі короткозорості.
4. Встановлено стійку асоціацію з міопією таких генетичних поліморфізмів як rs6214 гену IGF1, rs339501 гену FGF10 та rs644242 PAX6.
5. З виявленням нових генів, асоційованих з міопією, а також дослідженням епігенетичної архітектури даної патології, з'явиться можливість більш детально розібратись у молекулярних механізмах її патогенезу та зростуть можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості.

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. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2017;30(1):3-22. DOI: 10.1016/j.joco.2017.08.009
2. Flanagan J, Fricke T, Morjaria P, Yasmin S. Myopia: a growing epidemic. *Community Eye Health*. 2019;32:9.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42. DOI: 10.1016/j.opth.2016.01.006
4. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, Rahi J, Resnikoff S, Vitale S, Yannuzzi L. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M20-M30. DOI: 10.1167/iops.18-25957
5. Вітовська ОП, Савіна ОМ. Структура та частота хвороб ока та придаткового апарату у дітей в Україні. *Медичні перспективи*. 2015;3:133-138.
6. Моїсеєнко РО, Михальчук ВМ, Риков СО. Офтальмологічна допомога в Україні за 2014-2017 роки. Аналітично статистичний довідник. КР-й: «ПОЛІУМ». 2018. 314с.
7. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42. DOI: 10.1016/j.opth.2016.01.006
8. Han X, Liu C, Chen Y, He M. Myopia prediction: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2022;36(5):921-929. DOI: 10.1038/s41433-021-01805-6
9. Smith TS, Frick KD, Holden BA, Fricke TR, Naidoo KS. Potential lost productivity resulting from the global burden of uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ*. 2009;87(6):431-7. DOI: 10.2471/blt.08.055673

10. Fricke TR, Holden BA, Wilson DA, Schlenther G, Naidoo KS, Resnikoff S, Frick KD. Global cost of correcting vision impairment from uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ.* 2012;90(10):728-38. DOI: 10.2471/BLT.12.104034
11. Mak CY, Yam JC, Chen LJ, Lee SM, Young AL. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review. *Hong Kong Med J.* 2018;24(6):602-609. DOI: 10.12809/hkmj187513
12. Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber JHN, Januleviciene I, Grzybowski A, Nagy ZZ, Pärssinen O, Guggenheim JA, Allen PM, Baraas RC, Saunders KJ, Flitcroft DI, Gray LS, Polling JR, Haarman AE, Tideman JW, Wolffsohn JS, Wahl S, Mulder JA, Smirnova IY, Formenti M, Radhakrishnan H, Resnikoff S. Update and guidance on management of myopia. *European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):853-883. DOI: 10.1177/1120672121998960
13. Martínez-Albert N, Bueno-Gimeno I, Gené-Sampedro A. Risk Factors for Myopia: A Review. *J Clin Med.* 2023 Sep;12(18):6062. DOI: 10.3390/jcm12186062
14. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, Beutel ME, Pfeiffer N. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2047-52. DOI: 10.1016/j.optha.2014.04.017
15. Morgan IG, Rose KA. Myopia and international educational performance. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33(3):329-38. DOI: 10.1111/opro.12040
16. Бушуєва НМ, Коновалова НВ, Храменко НІ, Шакір Дхаєр, Ковтун ОВ. Профілактика порушень акомодатції і міопії у дітей. *Архів офтальмології України.* 2021;9(2):25-28. DOI: 10.22141/2309-8147.9.2.2021.241506
17. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10): e0140419. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419
18. Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, Ness AR, Deere K, Mattocks C, Pourcain BS, Williams C. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2856-65. DOI: 10.1167/iovs.11-9091
19. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, Smith W, Rose K, Morgan IG. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(11):1142-8. DOI: 10.1001/jama.2015.10803
20. French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013; 114:58-68. DOI: 10.1016/j.exer.2013.04.018
21. Long Q, Chen D, Chu R. Illumination with monochromatic long-wavelength light promotes myopic shift and ocular elongation in newborn pigmented guinea pigs. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(4):176-80. DOI: 10.3109/15569520903178364
22. McCarthy D, Lueras P, Bhidé PG. Elevated dopamine levels during gestation produce region-specific decreases in neurogenesis and subtle deficits in neuronal numbers. *Brain Res.* 2007; 1182:11-25. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.08.088
23. Saxena R, Vashist P, Tandon R, Pandey RM, Bhardawaj A, Gupta V, Menon V. Incidence and progression of myopia and associated factors in urban school children in Delhi: The North India Myopia Study (NIM Study). *PLoS One.* 2017;12(12): e0189774. DOI: 10.1371/journal.pone.0189774
24. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, Hammond CJ, Verhoeven VJM, Klaver CCW; CREAM Consortium. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M89-M105. DOI: 10.1167/iovs.18-25965
25. Klein AP, Suktitipat B, Duggal P, Lee KE, Klein R, Bailey-Wilson JE, Klein BE. Heritability analysis of spherical equivalent, axial length, corneal curvature, and anterior chamber

- depth in the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):649-55. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.61
26. Stambolian D. Genetic susceptibility and mechanisms for refractive error. *Clin Genet.* 2013;84(2):102-8. DOI: 10.1111/cge.12180
 27. Mak JY, Yap MK, Fung WY, Ng PW, Yip SP. Association of IGF1 gene haplotypes with high myopia in Chinese adults. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(2):209-28. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, Pong-Wong R, Haley CS, Guggenheim JA. Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q, and 17q in 51 U.K. families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):2879-85.
 29. Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful stimulator of axial myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(1):13-23. DOI: 10.1167/iovs.08-1702
 30. Ritchey ER, Zelinka CP, Tang J, Liu J, Fischer AJ. The combination of IGF1 and FGF2 and the induction of excessive ocular growth and extreme myopia. *Exp Eye Res.* 2012; 99:1-16. DOI: 10.1016/j.exer.2012.03.019
 31. Metlapally R, Ki CS, Li YJ, Tran-Viet KN, Abbott D, Malecaze F, Calvas P, Mackey DA, Rosenberg T, Paget S, Guggenheim JA, Young TL. Genetic association of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with high-grade myopia in an international family cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4476-9. DOI: 10.1167/iovs.09-4912
 32. Tang SM, Ma L, Lu SY, Wang YM, Kam KW, Tam POS, Young AL, Pang CP, Yam JCS, Chen LJ. Association of the PAX6 gene with extreme myopia rather than lower grade myopias. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(4):570-574. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311327
 33. Liang CL, Hsi E, Chen KC, Pan YR, Wang YS, Juo SH. A functional polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene may confer risk for extreme myopia in the Chinese. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3500-5. DOI: 10.1167/iovs.10-5859
 34. Chen KC, Hsi E, Hu CY, Chou WW, Liang CL, Juo SH. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2732-9. DOI: 10.1167/iovs.11-9272
 35. Jiang X, Tong T, Xia N, Wu L, Zhang C, Zhang Y, Li RX. Association study of fibroblast growth factor 10 (FGF10) rs399501 polymorphism with susceptibility to high myopia in a Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(3):239-242. DOI: 10.1080/13816810.2021.1881980
 36. Sun Y, Li Z, Wang Z, He X, Yu S, Hu L, Xu L, He W. Association of 10 Genetic Variations and 10 Environmental Factors with Myopia of Different Severities in Different Age Groups of People in Northeast China. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(1):9. DOI: 10.31083/j.fbl2901009
 37. Tedja MS, Haarman AE, Meester-Smoor MA, et al. The genetics of myopia. In: Ang M, Wong TY, editors. *Updates on myopia.* Springer; 2020. pp. 95–132. DOI: 10.1007/978-981-13-8491-2_5
 38. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye (Lond).* 2014;28(2):169-79. DOI: 10.1038/eye.2013.276
 39. Chakraborty R, Read SA, Vincent SJ. Understanding myopia: pathogenesis and mechanisms. In: Ang M, Wong TY (eds.) *Updates on myopia. A clinical perspective.* 1st ed. Singapore: Springer, 2020, pp.65–95.
 40. Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, Ashby R, Tkatchenko AV, Ostrin LA, Gawne TJ, Pardue MT, Summers JA, Kee CS, Schroedl F, Wahl S, Jones L. IMI - Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M31-M88. DOI: 10.1167/iovs.18-25967
 41. Metlapally R, Wildsoet CF. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134:241–8. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.005
 42. Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom.* 2015;98(6):507-17. DOI: 10.1111/cxo.12312
 43. Qiao-Grider Y, Hung LF, Kee CS, Ramamirtham R, Smith EL 3rd. Nature of the refractive errors in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with experimentally induced ametropias. *Vision Res.* 2010;50(18):1867-81. DOI: 10.1016/j.visres.2010.06.008

44. Tkatchenko AV. Whole-mount BrdU staining of proliferating cells by DNase treatment: application to postnatal mammalian retina. *Biotechniques*. 2006;40(1):29-30, 32. DOI: 10.2144/000112094
45. Кошиць ІН, Світлова ВВ. Механізм формування адекватної довжини ока в нормі та метаболічна теорія патогенезу набутої міопії. *Офтальмологічний журнал*. 2011; 5:4-23.

Article history:

Received: 24.08.2024

Revision requested: 28.08.2024

Revision received: 03.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESS OF MYOPIA

Tarambula S. Yu

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

tarambula91@ukr.net

Background. The urgency of the problem of myopia lies primarily in its high prevalence in the world. In addition, the global economic costs of treatment and losses due to reduced working capacity of the population due to vision-threatening complications of this pathology are important and significant. In Ukraine, among the diseases of the eye and accessory apparatus in children, myopia is most often detected. According to the most recent data, by 2050, more than half of the population of Eastern Europe may have this refraction anomaly. Over the past few decades, numerous polymorphisms have been discovered in hundreds of genes that are associated with myopia because they control the growth and development of eyeball structures, signal transmission from the retina to the sclera, remodeling of the latter, and other biochemical processes in the eye.

Genes whose polymorphisms are associated with myopia are responsible for modulating the growth and development of eyeball structures, signal transmission from the retina to the sclera, remodeling of the latter, and other biochemical processes in the eye that are involved in the pathogenesis of myopia. A stable association with myopia was established for such genetic polymorphisms as rs6214 of the IGF1 gene, rs339501 of the FGF10, and rs644242 of PAX6. With the discovery of new genes associated with myopia, as well as the study of the epigenetic architecture of this pathology, it will be possible to understand in more detail the molecular mechanisms of its pathogenesis, and the possibilities of medicine will increase in identifying individuals from risk groups for better treatment, management, and prevention of myopia development and complications.

Conclusion. The data on the epidemiology, risk factors, pathogenesis of myopia were analyzed and systematized, and the influence of genetic polymorphisms on the risks of its occurrence and progression was clarified.

Key words: refractive errors, myopia, myopia, genetic polymorphisms, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242.

ВИКОРИСТАННЯ ВІРТОПСІЇ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ЕКСПЕРТИЗІ ПОВІШЕННЯ (огляд літератури)

¹ Біляков А.М., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>

² Франчук В.В., <https://orcid.org/0000-0001-8484-8049>

³ Ванчуляк О.Я., <https://orcid.org/0000-0003-0243-1894>

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

² Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

³ Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

venik316@gmail.com

Актуальність. Вже третє десятиліття поспіль судово-медична експертиза в світі впроваджує та розвиває використання віртопсії, як віртуальної альтернативи традиційному розтину. Вважають, що поєднання посмертної комп'ютерної томографії (РМСТ), посмертної магнітно-резонансної томографії (PMRI), 3D сканування поверхні та посмертної ангіографії є цілком достатньо, аби замінити традиційний розтин на віртуальний. Однак практичний досвід використання віртопсії виявив як позитивні його сторони, так і недоліки, які слід враховувати при використанні на практиці.

Ціль: дослідити особливості використання віртопсії при судово-медичних експертизах загиблих осіб в цілому та у випадках, де причиною смерті була механічна асфіксія через повішення.

Матеріали та методи. Системний огляд електронних баз даних медичних і біологічних публікацій, бібліографічний, аналітичний.

Результати. Віртопсія може бути корисна в випадках ідентифікації за стоматологічним статусом, при пошкодженнях кісток черепа та при діагностиці черепно-мозкових травм. Аналіз ролі РМСТ при травмах та особливості діагностики показали, що передбачувана причина смерті в результаті травми була доведена розтином приблизно в 30% випадків. Властивості РМСТ дають можливість її використання в випадках утоплення, при експертизі вогнепальних ушкоджень, для виявлення ушкоджень скелета при високоенергетичній травмі і його можна використовувати як інструмент відбору окремих частин тіла для подальшої детальної аутопсії та реконструкції перебігу подій та встановлення причини смерті. Крім того, для рентгенологічної оцінки вогнепальних ушкоджень є доцільним використання посмертної PMRI. Посмертна КТ-ангіографія особливо корисна для ідентифікації ураження судин та коронарної смерті. При віртопсії виявляли ознаки механічної асфіксії, переломи під'язикової кістки, гортані або щитоподібного хряща, внутрішньо м'язові крововиливи, що може бути використано як доповнення до розтину. Комбінований підхід у поєднанні з радіологічними методами демонструє корисність мультидисциплінарного підходу до значного зменшення кількості неідентифікованих пошкоджень.

Висновок. Аналіз літературних джерел свідчить, що як посмертна комп'ютерна томографія (РМСТ), так і посмертна магнітно-резонансна томографія (PMRI) знайшли широке використання, однак судово-медичний розтин все ще залишається золотим стандартом діагностики ушкоджень та встановлення причини смерті. У випадках механічної асфіксії внаслідок повішення за допомогою РМСТ доцільно виявляти травмування під'язикової кістки та хрящів гортані, а за допомогою PMRI крововиливи в м'які тканини ший. Виявлення за допомогою РМСТ специфічних ознак життєвості травмування тканин ший при механічній асфіксії дозволяє покращити діагностику повішення шляхом застосування інноваційних технологій та використання мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: судово-медична експертиза, віртопсія, механічна асфіксія, повішення.

Актуальність. Вже третє десятиліття поспіль судово-медична експертиза в світі впроваджує та розвиває використання віртопсії, як віртуальної альтернативи традиційному розтину. Запатентований Річардом Діріндофером, колишнім керівником Інституту судової медицини Бернського університету (Швейцарія) в 2001 році термін «віртопсія» знайшов широке використання серед судово-медичних експертів [1]. Поєднання посмертної комп'ютерної томографії (РМСТ), посмертної магнітно-резонансної томографії (РМРІ), 3D сканування поверхні та посмертної ангіографії, на думку засновників, є цілком достатньо, аби замінити традиційний розтин на віртуальний. РМСТ пропонує візуалізацію всього тіла, покращуючи виявлення м'яких тканин, органів, структур скелета та сторонніх об'єктів. РММР доповнює РМСТ, забезпечуючи кращий контраст м'яких тканин, тоді як ангіографія РМСТ (РМСТА) фокусується на патології судин. Ці методи, разом із 3D-фотограмметрією, значно вдосконалили криміналістичну візуалізацію, дозволяючи отримувати детальні зображення [2,3,4,5,6,7]. Віртуальний розтин та прицільна коронарографія покращують діагностичні можливості в судово-медичній галузі, в тому числі при дослідженні розкладених, або крихких залишків [8,9,10,11].

В 2023 році експерти з Інституту судової медицини Цюрихського університету (Цюрих, Швейцарія) шляхом розсилки по всьому світу анкети, що включала 18 питань, як закритих, так і відкритих, спробували встановити регіональні відмінності в застосуванні та поширенні віртопсії в судово-медичній практиці. Відповіді були отримані з 29 країн, що представляють 6 континентів від 100 установ-учасників. В більшості випадків (89%) експерти на практиці використовували посмертну комп'ютерну томографію (РМСТ) і менше половини експертів (48%) вказали, що розтин трупа необхідно проводити завжди. В переважній більшості випадків (65%) за технічне виконання РМСТ відповідали рентгенологи, а більшість установ (32%) визначили клінічних радіологів як основних осіб, відповідальних за читання, оцінку радіологічних зображень і написання

звітів. Багато респондентів (64%) повідомили, що їхні спеціалісти з читання зображень відвідували спеціалізовані курси посмертної томографії [12].

Однак практичний досвід використання даного методу виявив як позитивні його сторони, так і недоліки, які слід враховувати при використанні на практиці.

Ціль: дослідити особливості використання віртопсії при судово-медичних експертизах загиблих осіб в цілому та у випадках, де причиною смерті була механічна асфіксія через повішення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Системний огляд електронних баз даних медичних і біологічних публікацій, бібліографічний, аналітичний.

Критерії прийнятності. Огляд виконувався відповідно до стандартів бажаних елементів звітності систематичного контролю (БЕЗСК/PRISMA)[13]. Було використано модель, що ґрунтується на фактичних даних, для створення моделі сфокусованих медичних питань (СМП/РІСО: населення, втручання, контроль і результати).

Критерії пошуку та критична оцінка. Проведено систематичний пошук літератури та критичну оцінку зібраних досліджень. Було проведено електронний пошук у PubMed та Google Scholar з початку 2013 року до 11 червня 2024 року.

Для пошуку інформації в Google Scholar були використані такі ключові слова: «віртопсія» та «віртопсія механічна асфіксія», «віртопсія повішення». Також обмежували часовий інтервал пошуку 2010-2024 роками.

Під час пошуку в базі даних PubMed (Medline) критеріями включення був дизайн дослідження, який включав книги та документи, клінічне дослідження, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження, огляд, систематичний огляд, а пошук за ключовими словами здійснювали серед анотацій та повного тексту з відкритим режимом доступу. Критеріями виключення були публікації, які не відповідали меті цього огляду, результа-

ти дослідження на тваринах, мова публікації, окрім англійської та української, та анотації, які не містили повноцінної інформації щодо результатів досліджень у закритому режимі доступу. Як ключові слова використовували: *postmortem imaging OR forensic imaging AND virtopsia*, а також *mechanical asphyxia OR hanging AND virtopsia*. Часовий інтервал пошуку становив період 2013-2024 років.

Бібліографії всіх ідентифікованих документів були переглянуті та порівняні для подальшої оцінки. Методологічну оцінку кожного дослідження проводили відповідно до стандартів (БЕЗСК/PRISMA), включаючи оцінку упередженості. Збір даних включав вибір дослідження та вилучення даних.

Попередній відбір індексованих у PubMed публікацій, що задовольняли сукупним критеріям пошуку, дозволив знайти 102 та 11 публікацій у Google Scholar. Оцінювання та ідентифікація публікацій за їх назвами дозволила видалити з результатів пошуку публікації ($n=91$), які фактично не були релевантними основній меті пошуку – віртопсії в судовій медицині. Двоє дослідників незалежно один від одного переглянули документи, назва чи анотація яких виявилися доречними, і вибрали ті ($n=22$), де мова йшла про віртопсію трупів та віртопсію повішення.

У разі виникнення розбіжності думок щодо включення публікації в подальший процес скринінгу порозуміння було досягнуто шляхом обговорення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В судово-медичній галузі фахівцями вже неодноразово проводилася оцінка використання віртопсії на практиці. Так, станом на 2017 рік експерти, проаналізувавши попередній світовий досвід, встановили, що даний метод особливо може бути корисний в випадках ідентифікації за стоматологічним статусом, при пошкодженнях кісток черепа та при діагностиці черепно-мозкових травм [14]. Саме в випадках травм віртопсія є актуальною, адже може забезпечити цілісний огляд пошкоджень тіла, виявлення черепно-лицьових, черепно-моз-

кових, грудних, кісткових ушкоджень. Однак у метода є обмеження, які обумовлені гниттям тіла та появою патологічних зображень [15,16,17,18]. Представлено стислий огляд ролі РМСТ при травмах та особливості діагностики, який показав, що передбачувана причина смерті в результаті травми була доведена розтином приблизно в 30% випадків. Переважні недоліки залежали від давності смерті та диференційної діагностики зажиттєвих та післясмертних змін [19].

Оскільки за допомогою РМСТ добре виявляють в тілі гази, експерти, вивчивши особливості її використанні в випадках утоплення, акцентували на можливості їх виявлення в малих камерах пазух і соскоподібного відростка, дихальних шляхах, легенях, шлунково-кишковому тракті та крові з метою його діагностики [20,21,22].

Використання РМСТ може бути дуже корисним при експертизі вогнепальних ушкоджень, адже дозволяє виявляти в тілі сторонні об'єкти – снаряди та простежувати раньові канали [23]. Крім того, для рентгенологічної оцінки вогнепальних ушкоджень є доцільним використання посмертної МРТ, адже вона має явні переваги перед посмертною комп'ютерною томографією (КТ) щодо візуалізації ушкоджень м'яких тканин. Ще одна перевага використання МРТ полягає в тому, що снаряди, виготовлені з неферромагнітного матеріалу, такого як свинець, представляють лише незначні металеві артефакти порівняно з серйозними артефактами на КТ [24].

РМСТ виявився чутливим інструментом для виявлення ушкоджень скелета при високоенергетичній травмі і його можна використовувати як інструмент відбору окремих частин тіла для подальшої детальної аутопсії та реконструкції перебігу подій та встановлення причини смерті [25].

Аналізуючи експертний досвід, колеги зазначають, що посмертна КТ-ангіографія особливо корисна для ідентифікації ураження судин та коронарної смерті. Посмертна КТ-ангіографія надзвичайно розвинулася в останнє десятиліття і обіцяє потенційну заміну звичайного розтину відповідних об'єктів. Тим не

менш, на сьогодні залишається потреба в стандартизації методів візуалізації та формі звітностей для широкомасштабного впровадження методу в судово-медичну практику [26].

Багато публікації присвячені особливостям використання РМСТ при ушкодженнях внутрішніх органів, зокрема, легень [27,28], шлунково-кишкового тракту [29], органів черевної порожнини [30], серця [31], що демонструє значну вживаність та універсальність методу.

Механічна асфіксія через підвищення, будучи превалуючою причиною насильницької смерті, також зазнала використання віртопсії як методу її діагностики. Ще в 2005 році Йен, описуючи випадки посмертної РМСТ і РМРІ дев'яти осіб, які померли від підвищення та задушення руками, зазначав, що при віртопсії виявили ознаки механічної асфіксії, що узгоджуються з результатами судово-медичного розтину [32]. В 2018 році експерти дослідили наявний на той час світовий досвід віртопсії та узагальюючи відмітили, що переломи під'язикової кістки або щитоподібного хряща в основному досліджували за допомогою РМСТ, яка у порівнянні з розтином продемонструвала еквівалентні результати. Однак, без посилення вона не дозволяє виявляти крововиливи в м'які тканини, для чого більше підходить посмертна РМРІ (PMRI), адже вона майже однаково точна, як і аутопсія. Виявлений та описаний на РМСТ «знак газової бульбашки» може полегшити виявлення переломів гортані. Порівняно з розтином, посмертні РМСТ і РМРІ показують переваги у виявленні пневмомедіастинуму та емфіземи м'яких тканин, однак діагностика значно ускладнюється в випадку появи гнильних газів [33]. Аналіз 14 випадків використання РМСТ при підвищенні зазначив, що кістково-хрящові ураження були виявлені на РМСТ лише в половині проаналізованих випадків, тоді як зовнішній огляд дозволив вірно виявити всі ознаки. Фізичний огляд і пряма візуалізація слідів лігатур і синців на шії зазвичай не відображалися при РМСТ [34]. Дослідження на 25 трупах цінності посмертної магнітно-резонансної томографії (PMRI) порівняно з посмертною комп'ютерною томографією (РМСТ) і розтином у випадках смертельного підвищення,

показало, що при РМСТ у великій кількості випадків виявлено внутрішньом'язові крововиливи, однак при розтині експерт встановив їх не всі. РМСТ дозволила виявити переломи під'язикової кістки та хрящів гортані в більшій кількості випадків, аніж РМРІ. Таким чином, РМРІ надала додаткову діагностичну цінність у виявленні пошкоджень м'яких тканин і набряку лімфатичних вузлів, що може бути використано як доповнення до розтину [35].

Інше дослідження показало, що розтин не можна замінити посмертною радіологією для кращої ефективності діагностики механічної асфіксії і судово-медичний розтин залишається золотим стандартом в діагностиці пошкоджень хрящів гортані та м'яких тканин. Однак, комбінований підхід у поєднанні з радіологічними методами демонструє корисність мультидисциплінарного підходу до значного зменшення кількості неідентифікованих пошкоджень [36].

Відомо, що під час підвищення на хребет діють гравітаційні сили. При вивченні за допомогою РМСТ 72 випадків було встановлено, що наявність центрально розташованого феномену міжхребцевого вакууму в дисках поперекового відділу хребта можна розглядати як ознаку життєвості підвищення, особливо у осіб молодого віку при наявності кровотечі Саймона [37].

Висновки. Аналіз використання віртопсії в судово-медичній практиці свідчить, що як посмертна комп'ютерна томографія (РМСТ), так і посмертна магнітно-резонансна томографія (PMRI) знайшли широке використання, однак судово-медичний розтин все ще залишається золотим стандартом діагностики ушкоджень та встановлення причини смерті. У випадках механічної асфіксії внаслідок підвищення за допомогою РМСТ доцільно виявляти травмування під'язикової кістки та хрящів гортані, а за допомогою РМРІ - крововиливи в м'які тканини шії. Виявлення за допомогою РМСТ ознак життєвості травмування тканин шії при механічній асфіксії у вигляді «ознак газової бульбашки», пневмомедіастинуму, емфіземи м'яких тканин, центрально розташованого феномену міжхребцевого вакууму дозволяє покращити

діагностику підвищення шляхом застосування інноваційних технологій та використання мультидисциплінарного підходу.

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. VIRTopsy – wirtschaft.ch – trademarks– Universität Bern Institut für Rechtsmedizin (IRM) Prof. Dr. R. Dirnhofer, Direktor Bern – Trademark no. P-491277 - Application no. 04728/2001.
2. Grabherr S, Egger C, Vilarino R, Campana L, Jotterand M, Dedouit F. Modern post-mortem imaging: an update on recent developments. *Forensic Sci Res.* 2017 Jun 7;2(2):52-64. PMID: 30483621; PMCID: PMC6197109. DOI: 10.1080/20961790.2017.1330738.
3. Busardò FP, Frati P, Guglielmi G, Grilli G, Pinto A, Rotondo A, Panebianco V, Fineschi V. Postmortem-computed tomography and postmortem-computed tomography-angiography: a focused update. *Radiol Med.* 2015 Sep;120(9):810-23. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26088469. DOI: 10.1007/s11547-015-0559-4.
4. Rutty GN, Morgan B, Robinson C, Raj V, Pakkal M, Amoroso J, Visser T, Saunders S, Biggs M, Hollingbury F, McGregor A, West K, Richards C, Brown L, Harrison R, Hew R. Diagnostic accuracy of post-mortem CT with targeted coronary angiography versus autopsy for coroner-requested post-mortem investigations: a prospective, masked, comparison study. *Lancet.* 2017 Jul 8;390(10090):145-154. Epub 2017 May 24. PMID: 28551075; PMCID: PMC5506259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30333-1.
5. Bolliger SA, Thali MJ. Imaging and virtual autopsy: looking back and forward. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Aug 5;370(1674):20140253. DOI: 10.1098/rstb.2014.0253. PMID: 26101279; PMCID: PMC4580998.
6. Sieberth T, Dobay A, Affolter R, Ebert LC. Applying virtual reality in forensics - a virtual scene walkthrough. *Forensic Sci Med Pathol.* 2019 Mar;15(1):41-47. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30519987. DOI: 10.1007/s12024-018-0058-8.
7. D. Kreul, M. Thali, W. Schweitzer Case report: Forensic 3d-match of hair brush and scalp abrasions revealing dynamic brush deformation *J. Forens. Radiol. Imag.,* 16 (2019), pp. 34-37. DOI: 10.3390/forensicsci1020008
8. R. Baumeister, S. Gauthier, W. Schweitzer, M.J. Thali, S. Mauf Small-but fatal: postmortem computed tomography indicated acute tonsillitis *J. Forensic Radiol. Imag.,* 6 (2016), pp. 52-56. DOI: 10.1016/j.jofri.2015.11.008
9. Usui A, Kawasumi Y, Hosokai Y, Kozakai M, Saito H, Funayama M. Usefulness and limitations of postmortem computed tomography in forensic analysis of gunshot injuries: Three case reports. *Leg Med (Tokyo).* 2016 Jan;18:98-103. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26832386. DOI: 10.1016/j.legalmed.2016.01.004.
10. Tappero C, Thali MJ, Schweitzer W. The possibility of identifying brain hemorrhage in putrefied bodies with PMCT. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020 Dec;16(4):571-576. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840712; PMCID: PMC7669795. DOI: 10.1007/s12024-020-00283-8.
11. G.M. Hatch, F. Dedouit, A.M. Christensen, M.J. Thali, T.D. Ruder Radid: a pictorial review of radiologic identification using postmortem ct *J. Forensic Radiol. Imag.,* 2 (2) (2014), pp. 52-59. ISSN 2212-4780, DOI: 10.1016/j.jofri.2014.02.039.
12. Natalia Khmara, Rilana Baumeister, Wolf Schweitzer, Michael Thali, Garyfalia Ampanozi, Virtopsy concept around the world: Institute-based survey of worldwide forensic postmortem imaging, *Forensic Imaging, Volume 37, 2024, 200595, ISSN 2666-2256, DOI: 10.1016/j.fri.2024.200595.*
13. The PRISMA 2020 statement: an updated guide- line for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. Badam RK, Sownetha T, Babu DBG, Waghray S, Reddy L, Garlapati K, Chavva S. Virtopsy:

- Touch-free autopsy. J Forensic Dent Sci. 2017 Jan-Apr;9(1):42. PMID: 28584475; PMCID: PMC5450483. DOI: 10.4103/jfo.jfds_7_16.
15. Ananya Panda, Atin Kumar, Shivanand Gamanagatti, Biplab Mishra, Virtopsy Computed Tomography in Trauma: Normal Postmortem Changes and Pathologic Spectrum of Findings, Current Problems in Diagnostic Radiology, Volume 44, Issue 5, 2015, Pages 391-406, ISSN 0363-0188, <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.03.005>.
16. Berger N, Ampanozi G, Schweitzer W, Ross SG, Gascho D, Ruder TD, Thali MJ, Flach PM. Racking the brain: detection of cerebral edema on postmortem computed tomography compared with forensic autopsy. Eur J Radiol. 2015 Apr;84(4):643-51. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25604908. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.014.
17. Flach PM, Egli TC, Bolliger SA, Berger N, Ampanozi G, Thali MJ, Schweitzer W. "Blind spots" in forensic autopsy: improved detection of retrobulbar hemorrhage and orbital lesions by postmortem computed tomography (PMCT). Leg Med (Tokyo). 2014 Sep;16(5):274-82. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25017308. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.06.003.
18. Azmitia L, Grassi S, Signorelli F, Filograna L, Pascali V, Olivi A, Visocchi M, Oliva A. Post-mortem Imaging of Brain/Spine Injuries: The Importance of a Comprehensive Forensic Approach. Acta Neurochir Suppl. 2023;135:27-31. PMID: 38153445. DOI: 10.1007/978-3-031-36084-8_6.
19. Chandy PE, Murray N, Khasanova E, Nasir MU, Nicolaou S, Macri F. Postmortem CT in Trauma: An Overview. Canadian Association of Radiologists Journal. 2020;71(3):403-414. DOI:10.1177/0846537120909503.
20. Jian JQ, Liu NG, Chen YJ. Research Progress in Virtopsy of Drowning. Fa Yi Xue Za Zhi. 2019 Jun;35(3):328-331. English, Chinese. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31282630. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.03.013.
21. Lo Re G, Vernuccio F, Galfano MC, Picone D, Milone L, La Tona G, Argo A, Zerbo S, Salerno S, Procaccianti P, Midiri M, Lagalla R. Role of virtopsy in the post-mortem diagnosis of drowning. Radiol Med. 2015 Mar;120(3):304-311. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25012474. DOI: 10.1007/s11547-014-0438-4.
22. Laurent PE, Coulange M, Mancini J, Bartoli C, Desfeux J, Piercecchi-Marti MD, Gorincour G. Postmortem CT appearance of gas collections in fatal diving accidents. AJR Am J Roentgenol. 2014 Sep;203(3):468-75. PMID: 25148148. DOI: 10.2214/AJR.13.12063.
23. Cascini F, Polacco M, Cittadini F, Paliani GB, Oliva A, Rossi R. Post-mortem computed tomography for forensic applications: A systematic review of gunshot deaths. Med Sci Law. 2020 Jan;60(1):54-62. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31739723. DOI: 10.1177/0025802419883164.
24. Gascho D, Marosi M, Thali MJ, Deininger-Czermak E. Postmortem Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Gunshot Wounds to the Neck. J Forensic Sci. 2020 Jul;65(4):1360-1364. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32105348. DOI: 10.1111/1556-4029.14311.
25. Di Paolo M, Maiese A, dell'Aquila M, Filomena C, Turco S, Giaconi C, Turillazzi E. Role of post mortem CT (PMCT) in high energy traumatic deaths. Clin Ter. 2020 Nov-Dec;171(6):e490-e500. PMID: 33151247. DOI: 10.7417/CT.2020.2263.
26. Tawfiq Zyoud TY, Abdul Rashid SN, Suppiah S, Abdul Rahim E, Mahmud R. Decoding death by unknown causes using post mortem image-guided virtopsy: A review of recent literature and the Malaysian experience. Med J Malaysia. 2020 Jul;75(4):411-418. PMID: 32724006.
27. Filograna L, Thali MJ. Post-mortem CT imaging of the lungs: pathological versus non-pathological findings. Radiol Med. 2017 Dec;122(12):902-908. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28836139. DOI: 10.1007/s11547-017-0802-2.
28. Chatzaraki V, Heimer J, Thali MJ, Ampanozi G, Schweitzer W. Approaching pulmonary fat embolism on postmortem computed tomography. Int J Legal Med. 2019 Nov;133(6):1879-1887. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30972495. DOI: 10.1007/s00414-019-02055-8.
29. Berger F, Steuer AE, Rentsch K, Gascho D,

- Stamou S, Schärli S, Thali MJ, Krämer T, Flach PM. Postmortem computed tomography and magnetic resonance imaging facilitates forensic autopsy in a fatal case of poisoning with formic acid, diphenhydramine, and ethanol. *Forensic Sci Med Pathol*. 2016 Sep;12(3):304-11. DOI: 10.1007/s12024-016-9797-6.
30. Carballeira Álvarez A, Mancini J, Tuchtan-Torrents L, Gach P, Bartoli C, Desfeux J, Piercecchi MD, Gorincour G. Diagnostic value of unenhanced postmortem computed tomography in the detection of traumatic abdominal injuries. *Diagn Interv Imaging*. 2018 Jun;99(6):397-402. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29475777. DOI: 10.1016/j.diii.2017.12.015.
 31. Filograna L, Thali MJ, Marchetti D. Forensic relevance of post-mortem CT imaging of the haemopericardium in determining the cause of death. *Leg Med (Tokyo)*. 2014 Sep;16(5):247-51. Epub 2014 May 24. PMID: 24953834. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.05.005.
 32. Yen K, Thali MJ, Aghayev E, Jackowski C, Schweitzer W, Boesch C, Vock P, Dirnhofer R, Sonnenschein M. Strangulation signs: initial correlation of MRI, MSCT, and forensic neck findings. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Oct;22(4):501-10. PMID: 16142698. DOI: 10.1002/jmri.20396.
 33. Gascho D, Heimer J, Tappero C, Schaerli S. Relevant findings on postmortem CT and postmortem MRI in hanging, ligature strangulation and manual strangulation and their additional value compared to autopsy - a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019 Mar;15(1):84-92. DOI: 10.1007/s12024-018-0070-z. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30627977.
 34. Willaume та ін., Willaume T, Farrugia A, Kieffer EM, Charton J, Geraut A, Berthelon L, Bierry G, Raul JS. The benefits and pitfalls of post-mortem computed tomography in forensic external examination: A retrospective study of 145 cases. *Forensic Sci Int*. 2018 May;286:70-80. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29571045. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.02.030.
 35. Deininger-Czermak, E., Heimer, J., Tappero, C. et al. The added value of postmortem magnetic resonance imaging in cases of hanging compared to postmortem computed tomography and autopsy. *Forensic Sci Med Pathol* 16, 234–242 (2020). DOI:10.1007/s12024-020-00233-4
 36. Bilotta C, Perrone G, Zerbo S, Salerno S, Adelfio V, Viola I, Lo Re G, Argo A. The Multidisciplinary Approach for the Diagnosis of Laryngohyoid Lesions: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Clin Ter*. 2023 Jan-Feb;174(1):97-108. PMID: 36655652. DOI: 10.7417/CT.2023.2504.
 37. Chatzaraki V, Tappero C, Thali MJ, Schweitzer W. Death by hanging: a retrospective case-control investigation of the intervertebral disc vacuum phenomenon on PMCT. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018 Dec;14(4):484-496. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426338. DOI: 10.1007/s12024-018-0034-3.

Article history:

Received: 11.08.2024

Revision requested: 15.08.2024

Revision received: 07.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

THE USING OF VIRTOPSISIA IN FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF HANGING (literature review)

¹ Bilyakov A.M., V.V., ² Franchuk V.V., ³ Vanchuliak O.Ya.

¹ Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

² I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine,

³ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

venik316@gmail.com

Background. For the third decade in a row, forensic medical expertise in the world has been introducing and developing the use of virtopsia as a virtual alternative to traditional examination of corpse.

It is believed that the combination of postmortem computed tomography (PMCT), postmortem magnetic resonance imaging (PMRI) 3D surface scanning and postmortem angiography is sufficient to replace the traditional autopsy with a virtual one. Yjwever, the practical experience of using virtopsia has revealed both its positive aspects and disadvantages that should be taken into account when using in practice.

Aim: to study the peculiarities of the use of virtopsia in forensic medical examinations of corpses in general and in cases where the cause of death was mechanical asphyxia due to hanging.

Material and methods: systematic review of electronic databases of medical and biological publications, bibliographic, analytical.

Results. Virtopsia can be useful in cases of identification by dental status, in case of damage of the bones of the skull and in the diagnosis of craniocerebral injuries. Analysis of the role of PMCT in trauma and diagnostic features showed that the presumed cause of death as a result of trauma was proven in approximately 30% of cases. The properties of PMCT make it possible to use it in cases of drawing, in the examination of gunshot injuries to detect skeletal injuries in high-energy trauma and it can be used as a tool for selecting individual parts of the body for further detailed autopsy and reconstruction of the cause of events and finding the cause of death. In addition, it is advisable to use postmortem PMRI for the radiological assessment of gunshot wounds. Postmortem CT angiography is particularly useful for identifying vascular involvement and coronary death. During virtopsia signs of mechanical asphyxia, fractures of the hyoid bone, larynx or thyroid cartilage and intramuscular hemorrhages were revealed which can be used as an adjunct to the autopsy. A combined approach with radiological methods demonstrates the utility of a multidisciplinary approach to significantly reduce the number of unidentified injuries.

Conclusion. Analysis of the literature suggests that both postmortem PMCT and PMRI have become widely used, but forensic medical examination of corpse is the gold standard for diagnosing injuries and determining of the cause of death yet. In cases of mechanical asphyxia due to hanging, it is advisable to use PMCT to detect injuries to the hyoid bone and cartilage of the larynx, and using PMRI to detect hemorrhages in the soft tissues of the neck. Detection of specific signs of perpetuity of neck tissue injury during mechanical asphyxia with the help of PMCT allows to improve the diagnosis of hanging by applying innovative technologies and using a multidisciplinary approach.

Key words: forensic medical expertise, virtopsia, mechanical asphyxia, hanging.

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ЯКІСТЬ СНУ (огляд літератури)

Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Христич К.П. <https://orcid.org/0009-0009-5907-565X>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

lfitsner@gmail.com

Актуальність. Безсоння є поширеним та серйозним розладом, що впливає на фізичне й психічне здоров'я людини. Особливий вплив на якість сну виявляється в умовах війни. Лікування хронічного безсоння включає когнітивно-поведінкову терапію та медикаментозні засоби, такі як мелатонін, який регулює цикл сон-неспанья та має нейропротекторні властивості. Зростання застосування мелатоніну підкреслює важливість систематизації даних щодо його ефективності та безпечності.

Ціль: провести систематичний огляд літератури з метою оцінки доказової бази щодо впливу мелатоніну на якість сну. Зокрема, встановити клінічну ефективність та безпеку мелатоніну при лікуванні безсоння та інших розладів сну, проаналізувати його вплив на різні показники сну та виявити потенційні небажані ефекти.

Матеріали та методи. Систематичний огляд включав 43 клінічні та рандомізовані контрольовані дослідження, відібрані з 1353 джерел, опублікованих у 2021-2024 роках. Аналізувалися дослідження, що вивчали використання мелатоніну в різних дозах та формах для покращення якості сну. Основна увага приділялася клінічній ефективності, безпеці та можливим небажаним ефектам мелатоніну.

Результати. Результати аналізу клінічних досліджень свідчать, що мелатонін є перспективним засобом у покращенні якості сну у літніх людей, жінок у перименопаузі, дітей з аутизмом, пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших клінічних станах. В більшості досліджень мелатонін сприяв поліпшенню сну, зменшенню нічних пробуджень та покращенню загальної якості життя. Мелатонін виявився безпечним для використання у різних вікових групах та клінічних станах. Найчастішими небажаними ефектами були головний біль, сонливість та незначні шлунково-кишкові симптоми. Дослідження не виявили серйозних небажаних реакцій при тривалому застосуванні мелатоніну у різних дозах.

Хоча мелатонін показав ефективність у багатьох випадках, деякі дослідження виявили відсутність значущого покращення якості сну або інших симптомів у певних групах пацієнтів, таких як жінки з безсонням, пацієнти з біполярним розладом та після ортопедичних операцій.

Висновок. Важливими є подальші дослідження для визначення оптимальних доз і умов застосування мелатоніну у пацієнтів з безсонням.

Ключові слова: мелатонін, сон, безсоння, клінічні дослідження, небажані реакції, ефективність

Актуальність. Сон є важливою складовою загального здоров'я людини. Разом з тим, безсоння є одним з найбільш розповсюджених та серйозних розладів серед дорослого населення [1]. За оцінками, 30% світової популяції страждають від одного або більше симптомів безсоння [2]. Розлади сну є одним з найбільш часто зазначених симптомів жінок в період менопаузи [3]. Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на поширеність безсоння, про що свідчить зростання його частоти приблизно до

55% населення протягом цього періоду [4]. Окрім того, повномасштабне військове вторгнення суттєво вплинуло на якість сну населення. За результатами опитування 103 респондентів, 67% українців, що проживають в умовах війни, повідомили про порушення сну різного ступеня тяжкості. Виявлено пряму залежність між розладами сну та підвищенням рівня тривоги [5]. Безсоння впливає як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Хронічне безсоння пов'язане з підвищеним ризиком артеріальної

гіпертензії, інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу, та ожиріння. Крім того, безсоння пов'язане з вищим ризиком психічних розладів, збільшує ризик рецидиву депресії та є значним фактором ризику суїциду. Хронічне безсоння також сприяє зниженню якості життя та збільшенню витрат на охорону здоров'я [2, 6].

Клінічні рекомендації з лікування хронічного безсоння у дорослих передбачають першочергове застосування когнітивно-поведінкової терапії, рамелтеону, Z-препаратів (золпідем, зопіклон, залеплон та ін.), доксіпину та подвійних антагоністів рецепторів орексину, залежно від симптомів, включаючи труднощі з засинанням і підтриманням сну [7]. Мелатонін є основним гормоном, який бере участь у контролі циклу сон-неспанья. У шишкоподібній залозі ссавців біосинтез мелатоніну регулюється світловим і темрявим циклом через вплив супрахіазматичного ядра, яке виконує функцію координатора циркадних ритмів організму [8]. В наших попередніх дослідженнях встановлено нейропротекторні властивості мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті [9]. Мелатонін може застосовуватися перорально та є перспективним засобом для лікування проблем зі сном, таких як безсоння, парасомнія та розлади, пов'язані з циркадними ритмами [10]. Збільшення застосування мелатоніну в клінічній практиці для лікування різних порушень сну підкреслює необхідність систематизації даних про його ефективність та безпечність.

Ціль: провести систематичний огляд літератури з метою оцінки доказової бази щодо впливу мелатоніну на якість сну. Зокрема, встановити клінічну ефективність та безпеку мелатоніну при лікуванні безсоння та інших розладів сну, проаналізувати його вплив на різні показники сну та виявити потенційні небажані ефекти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд базується на даних досліджень, опублікованих у період з 2021 по 2024 рік. Пошук джерел літератури здійснено за ключовими словами: мелатонін, інсомнія, розлади сну за допомогою відкритої медичної

бази PubMed. На першому етапі було відібрано 1353 джерел, з яких для статті було відібрано 43 клінічні та рандомізовані контрольовані дослідження. Дослідження включалися до аналізу, якщо вони були науковими статтями, що представляли оригінальні дослідження, написані англійською мовою, та вимірювали мелатонін як кінцеву точку. Оцінювалися результати досліджень, що включали використання мелатоніну в різних дозах і формах (миттєвого вивільнення та пролонгованого вивільнення) для покращення якості сну та лікування різних клінічних станів. Ключовими критеріями були клінічна ефективність, безпека та небажані ефекти.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З віком відбуваються значні зміни у структурі та якості сну, що може мати суттєві наслідки для здоров'я, когнітивних функцій та загальної якості життя літніх людей [11]. Покращення сну є критично важливим аспектом для підтримки цих функцій. Ефективність та безпека застосування мелатоніну для нормалізації сну у пацієнтів літнього віку активно вивчається. У рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь 24 здорових людей літнього віку (середній вік 64.2 ± 6.3 роки) оцінювалося використання мелатоніну у дозі 0,3 мг та 5 мг протягом двох тижнів. Було встановлено, що доза 0,3 мг мелатоніну сприяла покращенню ефективності сну, переважно завдяки впливу на денний сон. Доза 5 мг значно підвищила ефективність як вдень, так і вночі, головним чином за рахунок збільшення тривалості сну на стадії 2 непадоксального сну та незначного скорочення пробуджень [12]. В іншому дослідженні було оцінено вплив застосування таблеток мелатоніну швидкого вивільнення (5 мг на добу протягом 4 тижнів) на активність електроенцефалографії під час швидкої фази сну у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Застосування препарату сприяло покращенню архітектури сну та збільшенню тривалості глибокого сну [13]. На основі проведених досліджень, мелатонін може бути корисним засобом для покращен-

ня якості сну та його структури у літніх пацієнтів, зокрема тих, хто страждає на хворобу Альцгеймера, що відкриває перспективи для подальших досліджень та розробки нових терапевтичних підходів.

Порушення сну є одним із найпоширеніших та найбільш виснажливих симптомів, який відзначають жінки під час перехідного періоду до менопаузи. У дослідженні Zhang et al. було встановлено, що застосування мелатоніну у жінок у період перименопаузи протягом 4 тижнів (з одним тижнем перерви) сприяло зменшенню рівня лютиїнізуючого та фолікулстимулюючого гормонів порівняно з контрольною групою. Автори дослідження зазначають, що мелатонін є ефективним лікарським засобом для полегшення симптомів клімаксу, покращення сну, настрою та якості життя у жінок у перименопаузі без значних небажаних ефектів [14]. Разом з тим, в іншому дослідженні за участю 39 жінок віком від 55 до 75 років встановлено, що застосування мелатоніну у дозі 10 мг протягом 12 тижнів не спричинило серйозних небажаних ефектів, одна не призвело до значного покращення якості сну за індексом якості сну Піттсбурга порівняно з плацебо [15]. Leerasiri et al. продемонстрували, що застосування 2 мг мелатоніну має суттєвий позитивний ефект на показники, пов'язані з ніктурією у жінок. Зокрема, прийом препарату сприяв статистично значущому збільшенню медіанної тривалості першого безперервного сну [1,0 години (другий квартиль: -0,3; четвертий квартиль: 4,5) порівняно з 0,0 години (другий квартиль: -3,0; четвертий квартиль: 2,3); $p < 0,001$]. Крім того, було відзначено покращення оцінок за опитувальником якості життя при ніктурії, зокрема в підшкалі «сон/енергія» ($p=0,019$) та загальному балі ($p=0,016$) [16]. Результати досліджень демонструють, що мелатонін виявляється перспективним засобом для полегшення симптомів, пов'язаних з менопаузою та ніктурією. Хоча застосування високих доз мелатоніну не завжди призводить до значних покращень якості сну. Для повнішого розуміння ефективності і безпеки мелатоніну, необхідні додаткові дослідження з більшими вибірками і різними дозуваннями.

Дослідження застосування мелатоніну у жінок було проведено в інших клінічних випробуваннях. Зокрема, в рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні з участю 79 пацієнток з раком молочної залози, які проходили променеву терапію, оцінювалась ефективність мелатоніну у дозі 20 мг. Лікування розпочиналося з ночі перед початком радіотерапії і тривало до 2 тижнів після завершення лікування. Результати показали, що мелатонін добре переносився, причому найбільш поширеними побічними ефектами були головний біль, сонливість і болі в животі. Однак, мелатонін не виявився ефективним у запобіганні або суттєвому покращенні втоми, нормалізації сну, апетиту та інших симптомів у пацієнток з ранніми стадіями раку молочної залози, які проходили радіотерапію [17]. Kim et al. не виявили значних позитивних ефектів мелатоніну на жорсткість артерій або інсулінорезистентність у здорових жінок з безсонням [18].

У трьох клінічних дослідженнях оцінювалась ефективність мелатоніну у нічних працівників. У одному з таких досліджень, що включало 24 працівників нічної зміни (середній вік $36,6 \pm 11,5$ років), застосування таблеток пролонгованої форми мелатоніну у дозі 2 мг протягом 12 тижнів призвело до значного покращення якості сну, яка на початку дослідження була суттєво порушена у цих працівників порівняно з особами, які не працюють в нічну зміну ($p < 0,001$). Проте, цей вплив не супроводжувався значними змінами в інсулінорезистентності [19]. У двох інших дослідженнях вивчалось застосування мелатоніну у медичних сестер, які працювали в нічну зміну. Marqueze et al. виявили, що екзогенний мелатонін в дозі 3 мг знижує циркадний десинхроноз у медичних сестер. Крім того, у осіб з високим циркадним порушенням, зокрема серед ранкових типів, використання мелатоніну сприяло зниженню індексу маси тіла без змін у споживанні калорій [20]. Тоді Nogueira et al. не знайшли значних змін у метаболічних показниках після 12 тижнів прийому 3 мг мелатоніну у медичних сестер з надмірною масою тіла [21].

Активно вивчається застосування мелато-

ніну у дітей. Зокрема, вісім клінічних досліджень присвячені оцінці впливу мелатоніну на показники сну у дітей. У дослідженні за участю 60 здорових дітей (віком від 7 до 12 років), які мали безсоння, застосування мелатоніну у дозі 3 мг протягом 4 тижнів показало свою ефективність в покращенні різних аспектів сну. Зокрема, мелатонін значно покращував ініціювання та підтримання сну, зменшував затримку початку сну, збільшував тривалість сну, знижував тривожність перед сном, зменшував кількість нічних пробуджень, парасомній та підвищував щоденну продуктивність. Водночас, мелатонін не виявився ефективним у подоланні опору перед сном і порушень дихання під час сну. Препарат не викликав значних побічних ефектів [22]. У дослідженні Малов et al. тривале застосування таблеток пролонгованого вивільнення мелатоніну у дозах 2 мг, 5 мг та 10 мг для лікування дітей з розладом аутистичного спектра сприяло покращенню якості сну. Використання мелатоніну було безпечним. Найбільш частими небажаними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були втома (6,3%), сонливість (6,3%) та перепади настрою (4,2%) [23]. Ефективність та безпечність використання мелатоніну у дітей з розладом аутистичного спектра також було доведено в дослідженні Hayashi et al. Так, застосування препарату у дітей сприяло значному скороченню часу на засинання порівняно з групою плацебо ($p < 0,0001$) [24]. У дослідженні Sun et al. використання мелатоніну (3 мг протягом 2 тижнів) у немовлят із синдромом епілептичних спазмів, які отримували адренкортико-тропний гормон, сприяло покращенню якості сну, скороченню часу на засинання та підвищенню рівня мелатоніну в крові. Крім того, було виявлено, що це безпечний варіант лікування [25]. Вивчається застосування мелатоніну (3 мг та 10 мг) у дітей з постконтузійними симптомами після легких травм голови. За результатами вторинного аналізу рандомізованого контрольованого дослідження, зменшення постконтузійних симптомів спостерігалось у всіх групах з найбільш вираженим ефектом у групі, що отримувала мелатоніну 3 мг. Тривалість сну збільшилася у групах мелатоніну 3 мг

(на 43 хвилини) і 10 мг (на 55 хвилин) порівняно з плацебо. Було виявлено також поліпшення ефективності сну в групі, що отримували мелатонін 10 мг. Депресивні симптоми значно зменшилися при прийомі мелатоніну 3 мг, але не в групі 10 мг, порівняно з плацебо [26].

В окремих дослідженнях вивчається використання мелатоніну перед проведенням електроенцефалографії (ЕЕГ) у дітей. У дослідженні Bonucelli et al. використання ліпосомального мелатоніну (у дозі 3 мг для дітей від 1 до 3 років, 5 мг для дітей 4-6 років) протягом 4 тижнів сприяло значному покращенню показників сну порівняно з групою плацебо. Аналіз ЕЕГ виявив зменшення часу засинання і збільшення тривалості сну у дітей, які отримували мелатонін. Було також відзначено покращення якості сну, зокрема збільшення частки глибоких стадій сну. Автори дослідження зазначають, що регулярне використання ліпосомального мелатоніну може покращити клінічну практику в нейрофізіології, допомагаючи зменшити процедурний стрес у батьків і дітей, збільшити шанси запису сну під час ЕЕГ та зменшити кількість невдалих, невдалих записів [27]. Yilmaz et al. показали, що мелатонін у дозі 3 мг може бути ефективною та безпечною альтернативою хлоралгідрату для покращення якості сну під час запису ЕЕГ у дітей [28]. В іншому дослідженні було встановлено, що мелатонін за ефективністю та безпекою не поступається триклофосу. Автори дослідження відзначають, що мелатонін можна безпечно використовувати для індукції сну під час проведення ЕЕГ у дітей [29]. Результати досліджень свідчать про те, що мелатонін є перспективним засобом для підготовки дітей до проведення ЕЕГ, забезпечуючи більш комфортний та ефективний процес дослідження.

Вивчається ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Згідно з результатами дослідження Hadi et al., використання мелатоніну 3 мг/добу протягом 4 тижнів сприяло покращенню індексу якості сну, що оцінювалося за допомогою шкали Піттсбурга. Важливо відзначити, що мелатонін не викликав небажаних ефектів у досліджуваних пацієнтів [30]. В іншому дослідженні вивча-

лася ефективність застосування мелатоніну у дозі 0,5 мг/добу у пацієнтів з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності. За результатами дослідження мелатонін не впливав на зміну часу сну, не покращував загальну якість сну та не сприяв зміцненню ритмів активності та неспання [31]. Дослідження, проведене Mehramiri et al., довело ефективність використання препарату у пацієнтів з епізодами мігрені. Було встановлено, що застосування мелатоніну в дозі 3 мг протягом 8 тижнів значно зменшує частоту та інтенсивність мігренозних нападів у порівнянні з плацебо. Крім того, мелатонін сприяє покращенню якості сну та зменшенню потреби в анальгетиках [32].

У двох клінічних дослідженнях доведено ефективність мелатоніну у комплексній терапії епілепсії [33, 34]. У дослідженні Verma et al. взяли участь 88 пацієнтів з епілепсією, які додатково до вальпроєвої кислоти отримували меланін у дозі 3 мг. Результати дослідження показали, що додаткове застосування мелатоніну сприяло значному покращенню індексу якості сну за Піттсбурзькою шкалою. Крім того, було відзначено зниження частоти та тяжкості нападів, а також досягнення квищого відсотка пацієнтів без нападів у порівнянні з контрольною групою [33]. Однак, у дослідженні Quested et al. не було виявлено ефективності застосування мелатоніну в дозі 10 мг для лікування біполярного розладу. Результати дослідження свідчать про те, що мелатонін у вказаній дозі не забезпечує значущих клінічних переваг у пацієнтів з біполярним розладом, що потребує подальшого вивчення для визначення потенційних варіантів дозування та терапевтичних режимів [35].

Swanson et al. дослідили ефективність використання мелатоніну у дорослих з розладом затримки фаз сну. Результати дослідження показали, що низька доза екзогенного мелатоніну у поєднанні з вечірнім приглушеним світлом та плануванням часу в ліжку ефективно зміщувала циркадну фазу вперед [36]. В іншому дослідженні мелатонін був безпечнішим, але мав вищий профіль безпеки порівняно з альтернативними терапіями, проте його ефективність у лікуванні ізольованого розладу поведінки під час швидкої фази сну є меншою [37].

Два дослідження оцінювали вплив мелатоніну на якість сну у пацієнтів після ортопедичних операцій. Перше дослідження, проведене Tanner et al., включало 84 пацієнтів з ортопедичними травмами та оперативним лікуванням переломів, які отримували 5 мг мелатоніну перед сном протягом 4 тижнів. Незважаючи на покращення Піттсбурзького індексу якості сну на 3,3 бала ($p < 0,001$), суттєвої різниці між групами мелатоніну та плацебо не було виявлено. Лікування мелатоніном також не вплинуло на використання опіоїдів, суб'єктивну якість сну, біль або якість життя [38]. Друге дослідження, проведене Clarkson et al., включало 118 пацієнтів, які перенесли первинну тотальну артропластику тазостегнового або колінного суглоба. Пацієнти отримували 6 мг мелатоніну протягом 6 тижнів. Незважаючи на те, що якість сну залишалася низькою як через 2, так і через 6 тижнів після операції, значних відмінностей між групами мелатоніну та плацебо не було виявлено. Таким чином, екзогенний мелатонін не показав помітного впливу на якість сну у пацієнтів після артропластики суглобів [39].

Viana et al. провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 39 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, які отримували 3 мг мелатоніну протягом 12 тижнів. Дослідження показало значне покращення пройденої дистанції у 6-хвилинному тесті ходьби, стану здоров'я та якості життя у групі мелатоніну порівняно з групою плацебо ($p < 0,01$) [40]. Mousavi et al. провели клінічне дослідження за участю 96 пацієнтів з COVID-19, які отримували 3 мг мелатоніну за годину до сну протягом одного тижня. На 7-й день дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей у симптомах, але середні оцінки за анкетною оцінкою сну Лідса були значно вищими ($p < 0,001$), а насичення крові киснем було значно краще в групі мелатоніну ($p = 0,003$) [41]. Результати досліджень свідчать, що мелатонін може суттєво покращити якість сну, функціональну здатність, стан здоров'я та насичення крові киснем у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та COVID-19, коли використовується у поєднанні зі стандартним лікуванням.

Результати нещодавнього рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного Faghih et al. вказують на потенціал мелатоніну як ефективного засобу лікування для пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). У дослідженні взяли участь 136 пацієнтів (середній вік 39.9 ± 14.6 роки), які протягом 8 тижнів приймали 6 мг мелатоніну на добу. Отримані дані свідчать про значне покращення загальних симптомів СПК в обох групах пацієнтів – як у тих, хто мав проблеми зі сном, так і тих, хто спав добре. Зменшилася інтенсивність та частота болю в животі, здуття живота, покращилася якість дефекації та загальне самопочуття. Особливо виражений ефект мелатоніну спостерігався у пацієнтів із порушеннями сну. У цій групі значно покращилися всі параметри сну, включаючи його якість, тривалість та ефективність. Крім того, у значної кількості пацієнтів, які приймали мелатонін, покращилася загальна якість життя [42]. Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що мелатонін може бути ефективним додатковим засобом у лікуванні СПК, як у пацієнтів із порушеннями сну, так і без них.

Дослідження Grima et al. продемонструвало, що мелатонін може ефективно покращувати якість сну у пацієнтів, які перенесли черепно-мозкову травму, особливо у тих, хто мав найбільш виражені розлади сну до початку лікування. Цей ефект спостерігався незалежно від часу, що минуло після травми та інших супутніх факторів [43]. Тоді як дослідження Yousef et al. продемонструвало високу ефективність мелатоніну в покращенні якості життя пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Вчені виявили, що регулярний прийом мелатоніну не лише нормалізував сон, знизивши рівень тривоги та депресії, а й позитивно вплинув на біохімічні показники крові, такі як рівень кальцію та ліпопротеїнів низької щільності. Важливою перевагою мелатоніну є його високий профіль безпеки та добра переносимість пацієнтами. Таким чином, результати цього дослідження відкривають нові перспективи в лікуванні розладів сну та покращенні загального стану здоров'я пацієнтів на гемодіалізі [44].

Дослідження Onyeakazi et al. вивчало ефективність мелатоніну у покращенні сну у пацієнтів із хронічним болем. Хоча тривале шести-тижневе лікування мелатоніном не призвело до значних змін у загальній картині порушень сну, вчені виявили, що протягом перших трьох тижнів лікування спостерігалися покращення таких показників, як латентність сну, загальна якість сну та вплив болю на сон. Ці результати свідчать про те, що мелатонін може мати короткостроковий позитивний вплив на деякі аспекти сну у пацієнтів із хронічним болем. Важливо зазначити, що мелатонін не вплинув на інтенсивність самого болю, але покращивши якість сну, що є важливим аспектом лікування хронічного болю. Крім того, лікування мелатоніном добре переносилося пацієнтами та не викликало значних небажаних реакцій [45]. Lubas et al. досліджували ефективність мелатоніну в покращенні нейрокогнітивних функцій та якості сну у пацієнтів, які в дитинстві мали онкологічні захворювання. Хоча загалом мелатонін не продемонстрував значного впливу на нейрокогнітивні функції, автори виявили цікаву закономірність: у підгрупі пацієнтів із ізолюваними нейрокогнітивними порушеннями мелатонін сприяв покращенню візуально-моторної швидкості та невербального мислення. Крім того, у пацієнтів з ізолюваними порушеннями сну мелатонін покращив здатність перемикаати увагу та збільшив тривалість сну [46]. Ці результати свідчать про те, що мелатонін може мати певний терапевтичний потенціал для покращення специфічних когнітивних функцій та якості сну у пацієнтів, які мали в дитинстві онкологічні захворювання.

Вивчається застосування мелатоніну у спорті. В подвійно-сліпому, рандомізоване контрольоване дослідженні було встановлено, що 6 мг мелатоніну можуть бути використані студентами-спортсменами для покращення рівноваги, психомоторної та фізичної працездатності після недостатнього сну [47].

Дослідження Ait Abdellah et al. порівняло ефективність двох форм мелатоніну – таблеток пролонгованої дії та сублінгвального спрею миттєвої дії. Результати показали, що спрей забезпечує швидкий і високий рівень мелатоніну

в крові, що може бути корисним для людей, які страждають на затримку засинання або часте пробудження вночі. З іншого боку, таблетки пролонгованої дії забезпечують більш тривалий ефект, що робить їх більш придатними для лікування загального безсоння. Обидві форми мелатоніну добре переносились учасниками дослідження [48]. Pachimsawat et al. провели дослідження з кросоверним дизайном за участю 64 здорових волонтерів. Учасники приймали 2 мг мелатоніну з пролонгованим вивільненням о 20:00 одноразово перед дослідженням. Мелатонін покращив час настання сну на 7 хвилин 4 секунди ($p=0,037$) та збільшив загальний час сну на 24 хвилини ($p=0,006$). Учасники з початково поганою якістю сну більше реагували на мелатонін і повідомляли про більшу задоволеність сном ($p=0,017$). Мелатонін також підвищував рівень кортизолу в слині при пробудженні ($p=0,023$) та мав тенденцію до зниження рівня альфа-амілази, хоча ця різниця не була статистично значущою. Рівень мелатоніну в слині був значно підвищений о 21:00 і залишався підвищеним до 10:00 наступного дня ($p<0,001$). Одноразова доза мелатоніну позитивно впливає на якість сну, полегшуючи засинання і подовжуючи загальний час сну, а також впливає на рівні кортизолу і альфа-амілази, що свідчить про складні взаємодії між мелатоніном і біомаркерами гіпофізарно-наднирникової осі та симпатичної нервової системи [49]. Інше дослідження, в якому взяли участь 18 здорових волонтерів показало, що мелатонін з пролонгованим вивільненням (1,98 мг) ефективно індукує сон та підтримує його протягом тривалої години порівняно з звичайними таблетками мелатоніну [50]. Результати іншого дослідження демонструють, що мелатонін з пролонгованим вивільненням має потенціал для ефективного регулювання рівнів мелатоніну в організмі. Ці дані відкривають нові перспективи для розробки більш ефективних стратегій лікування розладів сну та інших порушень, пов'язаних із циркадними ритмами [51].

ВИСНОВКИ

Мелатонін показав значні позитивні результати у покращенні якості сну у літніх людей, жінок у перименопаузі, дітей з аутизмом, пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших клінічних станах. В більшості досліджень мелатонін сприяв поліпшенню сну, зменшенню нічних пробуджень та покращенню загальної якості життя.

Мелатонін виявився безпечним для використання у різних вікових групах та клінічних станах. Найчастішими побічними ефектами були головний біль, сонливість та незначні шлунково-кишкові симптоми. Дослідження не виявили серйозних небажаних реакцій при тривалому застосуванні мелатоніну у різних дозах.

Хоча мелатонін показав ефективність у багатьох випадках, деякі дослідження виявили відсутність значущого покращення якості сну або інших симптомів у певних групах пацієнтів, таких як жінки з безсонням, пацієнти з біполярним розладом та після ортопедичних операцій. Це вказує на необхідність подальших досліджень для визначення оптимальних доз і умов застосування мелатоніну.

Конфлікт інтересів. Автори цього рукопису підтверджують, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. January 2023 [cited 2024 August 1]:101746. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101746.
2. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological Management of

- Insomnia. Neurotherapeutics [Internet]. January 2021 [cited 2024 August 5];18(1):44-52. DOI: 10.1007/s13311-021-01010-z.
3. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, Nappi RE. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. Climacteric [Internet]. September 2020 [cited 2024 August 1];23(6):539-49. DOI: 10.1080/13697137.2020.1799973.
4. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. Sleep Med [Internet]. June 2020 [cited 2024 August 2]. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.005.
5. Morozyuk K. Sleep disturbance due to war distress. PMGP [Internet]. June 2023 [cited 2024 August 3];8(2). Available on: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/428>. [in Ukrainian].
6. K Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. Am J Med [Interne]. March 2019 [cited 2024 August 3];132(3):292-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021.
7. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med [Internet]. February 2017 [cited 2024 August 7];13(02):307-49. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
8. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, Palagini L. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. Brain Sci [Internet]. August 2021 [September 2020];11(9):1121. DOI: 10.3390/brainsci11091121.
9. Temirova OA. Pharmacological substantiation of the combined use of N-acetylcysteine and melatonin in type 1 diabetes [thesis abstract]. Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Sciences of Ukraine"; 2020. 23 c. [in Ukrainian].
10. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. Neurol (Engl Ed) [Interne]. September 2020 [cited 2024 August 4]. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004.
11. Tatineny P, Shafi F, Gohar A, Bhat A. Sleep in the Elderly. J Missouri medicine [Internet]. 117(5), 490–495. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311760/>
12. Duffy JF, Wang W, Ronda JM, Czeisler CA. High dose melatonin increases sleep duration during nighttime and daytime sleep episodes in older adults. J Pineal Res [Internet]. April 2022 [cited 2024 August 3]. Available on: DOI: 10.1111/jpi.12801
13. Cruz-Aguilar MA, Ramírez-Salado I, Hernández-González M, Guevara MA, del Río JM. Melatonin effects on EEG activity during non-rapid eye movement sleep in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study. Int J Neurosci [Internet]. April 2020 [cited 2024 August 3]:1-11. Available on: DOI: 10.1080/00207454.2020.1750392
14. Healthcare Engineering JO. Retracted: Influence of Melatonin Treatment on Emotion, Sleep, and Life Quality in Perimenopausal Women: A Clinical Study. J Healthc Eng [Internet]. November 2023 [cited 2024 August 2];2023:1. DOI: 10.1155/2023/9817037
15. Amstrup AK, Rejnmark L. Effects of melatonin on blood pressure, arterial stiffness and quality of life in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Complement Ther Med [Internet]. January 2024. [cited 2024 August 3]:103026. DOI: 10.1016/j.ctim.2024.103026.
16. Leerasiri P, Pariyaeksut P, Hengrasmee P, Asumpinwong C. Effectiveness of melatonin for the treatment of nocturia: a randomized controlled trial. Int Urogynecology J [Internet]. May 2022. [cited 2024 August 3]. DOI: 10.1007/s00192-022-05232-3.
17. Mukhopadhyay ND, Khorasanchi A, Pandey S, Nemani S, Parker G, Deng X, Arthur DW, Urdaneta A, Del Fabbro E. Melatonin Supplementation for Cancer-Related Fatigue in Patients With Early Stage Breast Cancer Receiving Radiotherapy: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Oncologist. [Internet]. 2024 Feb [cited 2024 August 2]; 29(2):e206-e212. DOI: 10.1093/oncolo/oyad250.
18. Kim Y, Kang HT, Lee DC. Melatonin Supplementation for Six Weeks Had No Effect on Arterial Stiffness and Mitochondrial DNA in

- Women Aged 55 Years and Older with Insomnia: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. March 2021. [cited 2024 August];18(5):2561. DOI: 10.3390/ijerph18052561.
19. Hannemann J, Laing A, Middleton B, Schwedhelm E, Marx N, Federici M, et al. Effect of oral melatonin treatment on insulin resistance and diurnal blood pressure variability in night shift workers. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pharmacological Research* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 19];199:107011. Available on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661823003675?via%3Dihub>
 20. Marqueze EC, Nogueira LFR, Vetter C, Skene DJ, Cipolla-Neto J, Moreno CRC. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *Journal of Pineal Research*. 2021 Jun 20;71(2).
 21. Nogueira LFR, Crispim CA, Cipolla-Neto J, de Castro Moreno CR, Marqueze EC. The Effect of Exogenous Melatonin on Eating Habits of Female Night Workers with Excessive Weight. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 30];14(16):3420. Available on: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/16/3420>
 22. Jalilolghadr S, Roozmehr S, Yazdi Z, Soltanabadi M. The effect of treatment with melatonin on primary school aged children with difficulty in initiation and maintenance of sleep. *The Turkish Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 22];64(6):993–1000. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583881/>
 23. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2021 Feb 1;60(2):252–261.e3. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084705/>
 24. Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, Takahashi H, Ishikawa Y, Hamada I, et al. Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Jun 28;52(6).
 25. Sun Y, Chen J, Shi X, Li Z, Wan L, Yan H, et al. Safety and efficacy of melatonin supplementation as an add-on treatment for infantile epileptic spasms syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Pineal Research*. 2023 Nov 1;76(1).
 26. Barlow KM, Kirk V, Brooks B, Esser MJ, Yeates KO, Zemek R, et al. Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance in Children with Persistent Post-Concussion Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*. 2021 Apr 15;38(8):950–9.
 27. Bonuccelli A, Santangelo A, Castelli F, Giulia Magherini, Volpi E, Costa E, et al. Efficacy of Liposomal Melatonin in sleep EEG in Childhood: A Double Blind Case Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Dec 29;20(1):552–2.
 28. Yilmaz S, Simsek E, Gazeteci Tekin H, Aktan G, Gokben S, Tekgul H. Melatonin Versus Chloral Hydrate for Sleep Electroencephalography Recording in Children. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2021 Feb 16; Publish Ahead of Print.
 29. Lalwani S, Srivastava K, Thakor B, Panda BK, Kaur H, Karmarkar S, et al. Efficacy and tolerability of Melatonin vs Triclofos to achieve sleep for pediatric electroencephalography: A single blinded randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2021 Sep;34:14–20.
 30. Hadi F, Agah E, Samaneh Tavanbakhsh, Zahra Mirsepassi, Seyed Hadi Mousavi, Negin Talachi, et al. Safety and efficacy of melatonin, clonazepam, and trazodone in patients with Parkinson's disease and sleep disorders: a randomized, double-blind trial. *Neurological Sciences*. 2022 Jun 6;43(10):6141–8.
 31. van Andel E, Bijlenga D, Vogel SWN, Beekman ATF, Kooij JJS. Effects of chronotherapy on circadian rhythm and ADHD symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep phase syndrome:

- a randomized clinical trial. *Chronobiology International*. 2020 Oct 29;38(2):260–9.
32. Asieh Mehrmiri, Davood Shalilhamadi, Seyed Ehsan Mohamadianinejad, Kouti L, Yazdan Hosseinpour. The Effect of Melatonin on Reducing the Frequency and Severity of Migraine Attacks: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *PubMed*. 2024 May 1;49(5):313–21.
 33. Verma N, Rituparna Maiti, Biswa Ranjan Mishra, Jha M, Jena M, Mishra A. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial. *Journal of neuroscience research*. 2021 Feb 27;99(6):1618–31.
 34. Maghbooli M, Alyan NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, Molseghi MH. Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain and Behavior [Internet]*. 2023 Jan 1;13(2):e2860. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9927842/>
 35. Quesed DJ, Gibson JC, Sharpley AL, Cordey JH, Economou A, De Crescenzo F, et al. Melatonin In Acute Mania Investigation (MIAMI-UK). A randomised controlled trial of add-on melatonin in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2020 May 31.
 36. Swanson LM, Trevor de Sibour, DuBuc K, Conroy DA, Raglan GB, Lorang K, et al. Low dose exogenous melatonin plus evening dim light and time in bed scheduling advances circadian phase irrespective of measured or estimated dim light melatonin onset time: preliminary findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2024 Jul 1;20(7):1131–40.
 37. Byun JI, Shin YY, Seong YA, Yoon SM, Hwang KJ, Jung YJ, et al. Comparative efficacy of prolonged-release melatonin versus clonazepam for isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep and Breathing*. 2022 Feb 9.
 38. Tanner N, Schultz B, Calderon C, Fithian A, Segovia N, Bishop J, et al. Effectiveness of melatonin treatment for sleep disturbance in orthopaedic trauma patients: A prospective, randomized control trial. *Injury*. 2022 Dec;53(12):3945–9.
 39. Clarkson SJ, Yayac MF, Rondon AJ, Smith BM, Purtill JJ. Melatonin Does Not Improve Sleep Quality in a Randomized Placebo-controlled Trial After Primary Total Joint Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2021 Nov 1;30(2):e287–94.
 40. Maria S, Meireles V, Renata Santos Vasconcelos, Cirino N, Mesquita R, Felipe P. Melatonin supplementation enhances pulmonary rehabilitation outcomes in COPD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Medicine*. 2023 Dec 1;220:107441–1.
 41. Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, et al. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2022 Jan 1;94(1):263–71. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460132/>.
 42. Masood Faghih Dinevari, Farzaneh Jafarzadeh, Amirreza Jabbaripour Sarmadian, Samaneh Abbasian, Zeinab Nikniaz, Riaz A. The effect of melatonin on irritable bowel syndrome patients with and without sleep disorders: a randomized double-blinded placebo-controlled trial study. *BMC Gastroenterology*. 2023 Apr 25;23(1).
 43. Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, McKenzie D, Ponsford JL. Poorer sleep quality predicts melatonin response in TBI patients: findings from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021 Mar 11.
 44. Elshahat Ali Yousef, El A, Aya Atef Baddor, Mohammed Abd-Elkader Sobh. A Cross-sectional Study on Pulmonary Hypertension in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2022 Feb 1;33(Suppl 1):S1–11.
 45. Onyeakazi UM, Columb MO, Rosalind A, Saravanakumar Kanakarajan, Galley HF. Melatonin treatment has consistent but transient beneficial effects on sleep measures and pain in patients with severe chronic pain:

- the DREAM–CP randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2024 Feb 1.
46. Lubas MM, Mandrell BN, Greene WL, Howell CR, Christensen R, Kimberg CI, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effectiveness of melatonin on neurocognition and sleep in survivors of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2024 May 6];69(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859989/>
 47. Paryab N, Taheri M, H'Mida C, Irandoust K, Mirmoezzi M, Trabelsi K, et al. Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. *Chronobiology International*. 2021 Apr 12;38(5):753–61.
 48. Samira Ait Abdellah, Véronique Raverot, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, et al. Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. *Drugs in R & D* [Internet]. 2023 Jul 12;23(3):257–65. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10439092/>.
 49. Praewpat Pachimsawat, Piyanee Ratanachamnong, Nattinee Jantaratnotai. Exogenous melatonin's effect on salivary cortisol and amylase: A randomized controlled trial. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2024 May 19;12(3).
 50. Román Martínez M, García Aguilar E, Martín Vélchez S, González García J, Luquero-Bueno S, Camargo-Mamani P, et al. Bioavailability of Oniria®, a Melatonin Prolonged-Release Formulation, Versus Immediate-Release Melatonin in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D* [Internet]. 2022 Sep 1;22(3):235–43. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35918587/>.
 51. Mun JG, Wang D, Doerflein DL, Fakhary M, Gualco SJ, Grant RW, et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetics of Extended-Release Melatonin Compared to Immediate-Release Melatonin in Healthy Adults. *Journal of Dietary Supplements*. 2023 May 7;21(2):1–13.

Article history:

Received: 19.06.2024

Revision requested: 22.06.2024

Revision received: 04.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

INFLUENCE OF MELATONIN ON SLEEP QUALITY (literature review)

Temirova O.A., Khrystych K.P.

Bogomolets National Medical University

lfitsner@gmail.com

Background. Insomnia is a common and serious disorder that affects a person's physical and mental health. A special influence on the quality of sleep is revealed in the conditions of war. Treatment for chronic insomnia includes cognitive behavioral therapy and medications such as melatonin, which regulates the sleep-wake cycle and has neuroprotective properties. The increasing use of melatonin underscores the importance of systematizing data on its efficacy and safety.

Aim: to conduct a systematic review of the literature to evaluate the evidence base regarding the effect of melatonin on sleep quality. To establish the clinical efficacy and safety of melatonin in treating insomnia and other sleep disorders, to analyze its impact on various sleep indicators, and identify potential adverse effects.

Material and methods. The systematic review included 43 clinical and randomized controlled trials selected from 1353 sources published between 2021 and 2024. Trials examining the use of melatonin in various doses and forms to improve sleep quality were analyzed. The focus was on the clinical efficacy, safety, and potential adverse effects of melatonin.

Results. The results of the analysis of clinical trials indicate that melatonin is a promising medicine in improving the quality of sleep in the elderly, women in perimenopause, children with autism, patients with Alzheimer's disease and other clinical conditions. In most trials, melatonin has been shown to improve sleep, reduce nighttime awakenings, and improve overall quality of life. Melatonin has been shown to be safe for use in a variety of age groups and clinical conditions. The most common side effects were headache, somnolence, and minor gastrointestinal symptoms. Trials have not revealed serious adverse reactions with long-term use of melatonin in various doses. Although melatonin has shown efficacy in many cases, some trials have found no significant improvement in sleep quality or other symptoms in certain patient groups, such as women with insomnia, patients with bipolar disorder, and after orthopedic surgery.

Conclusion. Further research to determine the optimal doses and conditions of melatonin use in patients with insomnia is important.

Key words: melatonin, sleep, insomnia, clinical studies, adverse reactions, effectiveness.

CLINICAL UTILITY OF MULTIMODAL IMAGING AND NEURO-MONITORING IN AWAKE CRANIOTOMY FOR LOW-GRADE GLIOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Dipak Chaulagain, <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>
Volodymyr Smolanka, <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>
Andriy Smolanka, <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>
Taras Havryliv, <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

*Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University,
Uzhhorod, Ukraine*

neurodipak@gmail.com

Insular gliomas pose a therapeutic challenge due to their intricate anatomy and proximity to eloquent brain regions. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) tractography are useful ways to learn about the insular region's neuronal connections and how they work before surgery. The purpose of this case report is to show how awake craniotomy, with intraoperative neuromonitoring (IONM), can be used to remove low-grade gliomas, especially from the insular region. By carefully drawing functional boundaries using fMRI and DTI data collected before surgery, surgical methods were created to protect important brain areas as much as possible while removing as much of the tumor as possible. A 31-year-old male presented with a 5-month history of headaches, seizures, and right-sided numbness. Neurological examination revealed difficulty with word finding and organization but no overt speech deficits. An MRI revealed a non-enhancing lesion in the left frontotemporal region. An awake craniotomy was conducted to protect language centres and brain function during surgical resection, with guidance from DTI, fMRI, and IONM. The study underscores the importance of integrating advanced imaging modalities with intraoperative techniques to optimize surgical outcomes for insular gliomas. To maximize success and minimize postoperative complications, a comprehensive understanding of tumor biology, neuroanatomy, and patient-specific factors is imperative. Incorporating preoperative fMRI and DTI into surgical planning enhances the accuracy and efficacy of awake craniotomy procedures. Further research is warranted to validate these findings and refine treatment strategies for insular gliomas.

Keywords: awake craniotomy, Insular glioma, Glioma.

Background. There is an increased risk of neurological complications following surgical removal of insular gliomas, making them a typical problem in neurosurgical oncology. Because of their complex anatomy and proximity to important cerebral arteries, therapeutic approaches are complicated. New developments in neuroanesthesia, microsurgery, and functional mapping, however, have made it possible to treat these tumors in a safer and more successful manner. A lot of different brain and blood vessel structures surround the insula. These structures may lessen the effects of neurological problems,

leading to fewer and milder problems in many cases [1, 2].

The surgical extraction of tumors from the brain's eloquent cortical regions presents a considerable risk of neurological impairment. Current methodologies prioritize maximally safe excision, aiming to preserve as much of the patient's neurological function as possible [3].

Complications, including edema, stroke, or fibre tract disruption, are possible outcomes of surgical treatments used to remove tumours. Brain surgery treatments that involve finding language areas are easier to do with techniques like cortex and

subcortical stimulation used during surgery [4,5]. The results that people get from these methods, nevertheless, could differ. Maps of speech and their brain bases are being gradually filled in with the use of functional magnetic resonance imaging (fMRI), a noninvasive technique [6].

This study delves into optimal surgical approaches for low-grade insular gliomas. With the help of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI), a low-grade insular glioma was successfully removed. Before surgery, fMRI and DTI helped stop large areas of functional and anatomical redistribution. This helped the surgeon plan the surgery so that the tumor could be removed as much as possible while important white matter pathways were kept. Language processing data revealed a left-dominant language and contralateral brain processing pattern. The investigation also scrutinized the impact of left inferior frontal gyrus (Broca's area) tumors on speech center lateralization and localization.

Case Report

A 31-year-old male presented to the neurosurgery department at the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine, with a five-month history of recurrent headaches and seizures. During these episodes, the patient experienced paresthesia

in his right arm and leg, along with expressive aphasia characterized by difficulty in word retrieval and organization. The neurological examination revealed normal findings, with no overt speech impairments reported by the patient. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a non-enhancing lesion localized in the left fronto-temporal region (Fig. 1).

The surgical intervention was meticulously planned and executed, integrating sophisticated imaging modalities such as diffusion tensor imaging (DTI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), and intraoperative neuro-monitoring (IONM). Employing an awake craniotomy approach, the surgical team aimed to preserve eloquent language centers while achieving maximal tumor resection. A precise craniotomy was performed under neuro-navigation guidance to access the left-sided insular glioma situated in the fronto-temporal region. Throughout the procedure, the patient remained awake to facilitate real-time assessment of language function and mitigate the risk of postoperative language deficits. Utilizing DTI and fMRI data, the surgical team accurately delineated eloquent brain regions and tumor boundaries. Continuous intraoperative neuromonitoring (IONM) was employed to assess and safeguard critical neurological functions during tumor resection. Despite the challenging

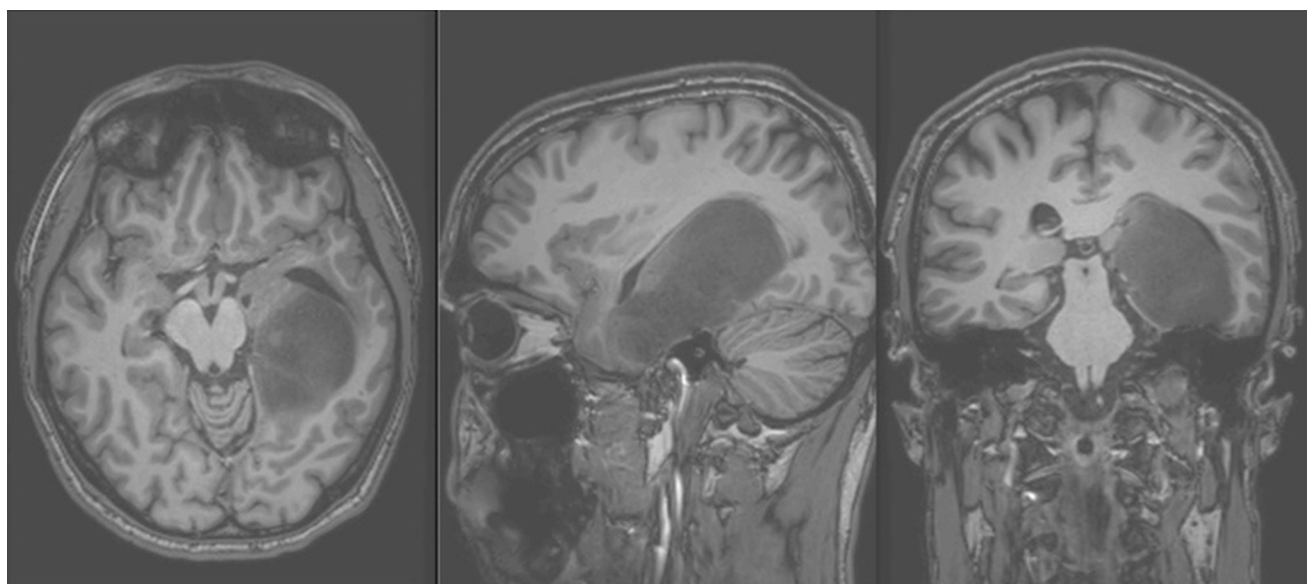


Fig. 1. Different Slices of T1 Weighted MRI of Brain showing Insular Glioma

tumor location, partial resection was successfully achieved while preserving essential neurological functions. Postoperative MRI scans confirmed partial tumor removal (Fig. 2).

Following surgery, the patient was closely monitored, and at one-month follow-up, reported resolution of previous symptoms, with no residual weakness or sensory deficits on the right side. Neurological examination revealed normal findings, indicative of successful intervention and postoperative recovery.

fMRI Analysis of Case

Furthermore, functional MRI (fMRI) analysis revealed clear left hemispheric language lateralization, with predominant activation observed in the Broca and Wernicke areas of the left hemisphere (Fig. 3).

Notably, Wernicke activations were identified superficially to the left temporal lobe tumor formations, primarily located in the parahippocampal gyrus with intraventricular extensions. The tumor was observed to be in close

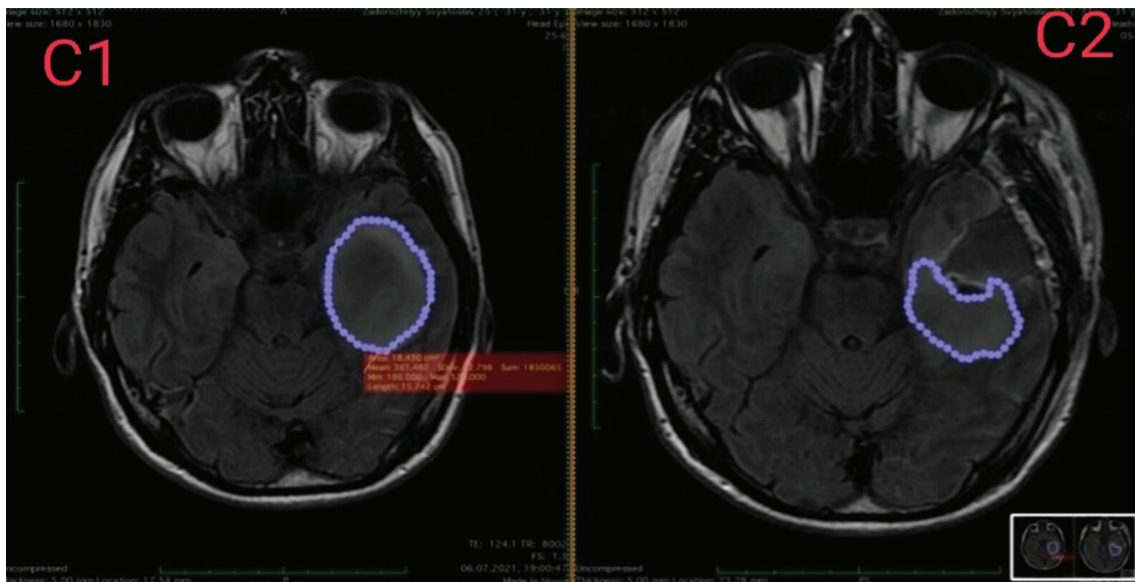


Fig. 2. Pre- and Post-operative MRI of Brain

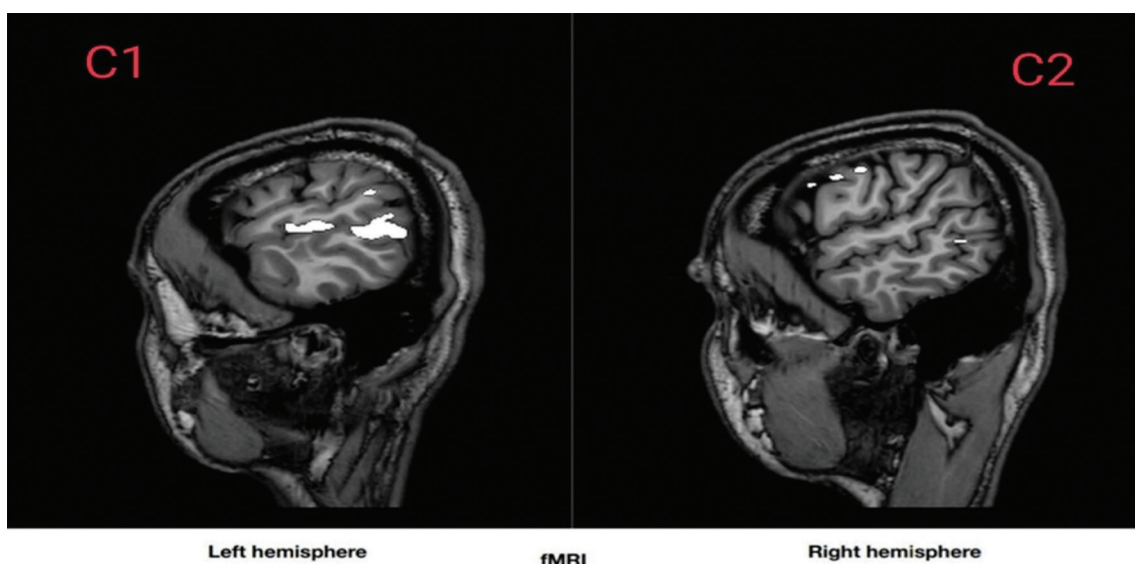


Fig. 3. fMRI of Brain shows language lateralization

proximity to the lateral temporal lobe, medially touching it (Fig. 4).

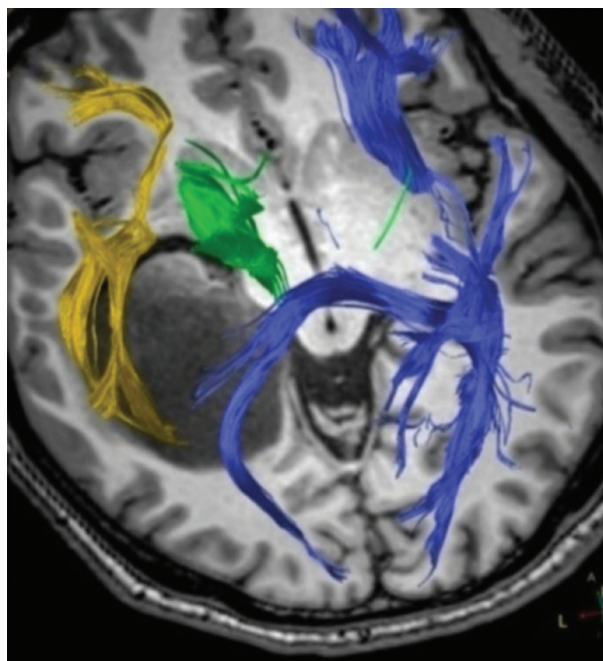


Fig. 4. DTI of Brain shows the tumor is touching the lateral temporal lobe medially

DISCUSSION

The case report presented demonstrates the effective surgical management of an insular glioma using a multimodal approach under the direction of cutting-edge imaging techniques and intraoperative neuromonitoring. Using diffusion tensor imaging (DTI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), and intraoperative neuromonitoring (IONM) together made it easier to precisely define important brain areas and tumor boundaries. This allowed for maximum tumor removal while maintaining important neurological functions.

Because of improvements in technology and tools, somatosensory evoked potentials (SSEP) are now needed to track a lot of different neurological and vascular therapies that affect the brain [7]. Horsley pioneered the first cortical excisions using stimulation in 1886 and 1887 [8]. Cortical direct electrical stimulation (DES) has seen extensive use despite concerns about possible side effects and downsides, such as post-operative seizures. Patients with high-grade astrocytic tumours who underwent intraoperative neuromonitoring

(IONM) had a lower risk of neurologic impairments and a longer overall survival time, according to research by Zhang et al. [9].

In order to eradicate gliomas, intermittent intraoperative monitoring with the use of DES is necessary. Also, it's the main way to check the language brain area's functionality in real time. Intraoperative DES technology makes use of a wide range of anaesthetic techniques, mirroring the variety of surgical procedures. Thanks to advancements in anaesthesia, individuals who want to stay conscious throughout their brain tumour surgery can now have the treatment done while they are awake.

"Regional anaesthesia" was a term used by Cushing at the tail end of the nineteenth century and served as the basis for contemporary methods [10]. The sleep-wake-alert-sleep (SAW) and awake-awake-awake (AAA) protocols are now the most used modalities of anaesthesia for awake craniotomies [10]. One of these is AAA technology, which improves intraoperative neuromonitoring (IONM) by keeping patients aware during the whole surgery [11]. For postoperative pain control to be effective, there must be preoperative patient education, specialised anesthesiologists, and surgical procedures that minimise traction on pain-sensitive brain structures [12].

By following these steps, awake brain tumour surgery may be performed with little danger and discomfort, leading to the best possible results for patients. In 1886, the first conscious craniotomy was performed by Sir Victor Horsley, who used brain electrical stimulation to localise epileptic foci [13]. Famous brain surgeon and researcher Wilder Penfield continued his work by carefully mapping brain activities in awake patients with severe epilepsy while they were under local anaesthesia (LA) [14]. It has been proposed by Sanai et al. [15] that areas of the brain where electrical stimulation does not cause language problems may be safely targeted for glioma tumour removal. Of the 250 glioma patients studied, 145 (or 58% of the total) benefited from frontal and temporal lobe mapping when it came to activities like reading aloud, number calling, and recognition.

For patients whose tumors are situated close to functioning brain areas, Chang et al. [16]

found that intraoperative mapping improves survival outcomes and decreases recurrence rates. Only 3.4% of patients in a study including 8091 procedures reported major complications after intraoperative stimulation mapping in the operating room. Complication rates were 8.3% higher in those who had preoperative simulated mapping but who did not. In addition, mapping allowed for a larger tumour to be removed [17].

As an example, in a scenario where the epileptic foci and eloquent centres were co-localized, all but one of the patients were able to keep their function while experiencing no seizures. Minor postoperative neurological deficits were seen in 12.7% of persons who underwent awake targeted resection, 49.1% who underwent persistent subdural electrode implantation, and 16.4% who underwent persistent subdural electrode implantation in non-lesional epileptic patients [18].

After surgery, 4% of 890 patients with insular gliomas had new, long-lasting problems with motor or speech, according to a meta-analysis [19]. The use of transcortical insula methods has grown in recent years due to improvements in intraoperative mapping techniques. To locate the internal capsule on the medial plane of excision for dominant-sided insular gliomas, subcortical motor mapping is used. The preservation of functional cortex and Sylvian arteries can be achieved by making several cortical windows in instances when massive gliomas involve non-functional brain [1,20].

Resection of low-grade gliomas may now be safely performed because to the combination of fMRI and diffusion tensor imaging (DTI). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) aids in preoperative identification of the dominant hemisphere and functional language cortex by direct stimulation of the language cortex. Though fMRI has its uses, it does have its limits. The specificity and sensitivity of linguistic functional magnetic resonance imaging (fMRI) and direct brain stimulation varied from 0% to 97%, according to a meta-analysis of nine trials [21].

The presented case report illustrates the use of an awake craniotomy approach allowed for real-time assessment of language function during surgery,

minimizing the risk of postoperative language deficits. Despite the challenging tumor location, the surgical team achieved partial resection while safeguarding critical language centers and maintaining brain function. Postoperative recovery was favorable, with the patient reporting resolution of previous symptoms and no residual weakness or sensory deficits on the left side at one-month follow-up. Neurological examination revealed normal findings, indicating successful intervention and postoperative recovery.

Overall, the case highlights the importance of a comprehensive and individualized surgical approach in the management of insular gliomas. By combining advanced imaging modalities with intraoperative monitoring, surgeons can optimize tumor resection outcomes while minimizing the risk of neurological deficits, ultimately improving patient outcomes and quality of life.

CONCLUSIONS

In conclusion, there are a lot of different biological, anatomical, and clinical factors that go into managing low-grade gliomas during awake craniotomy. In order to maximise patient outcomes, the surgeon's first priority is to perform the safest resection possible. Intraoperative technologies are crucial for improving surgical accuracy and reducing postoperative problems; hence, technical competence and these technologies must be integrated. When dealing with low-grade gliomas, it is crucial to have a multidisciplinary team of specialists from different areas due to the tumours' intricate nature. Neuromonitoring and imaging techniques that are up-to-date during surgery, such as awake craniotomy and tractography, along with careful motor and speech mapping, can successfully treat most cases. Improving patient prognosis and optimising therapy for low-grade gliomas can be achieved by combining state-of-the-art intraoperative technology with established surgical approaches.

Ethics approval and consent to participate:

This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and material: The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: Not applicable (No funding was received for this research).

REFERENCE

- Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 2010 Jan;112(1):1–9. DOI: 10.3171/2009.6.jns0952
- Przybyłowski CJ, Baranoski JF, So VM, Wilson J, Sanai N. Surgical morbidity of transsylvian versus transcortical approaches to insular gliomas. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 2020 Jun;132(6):1731–1738. DOI: 10.3171/2018.12.jns183075
- Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *The Lancet Neurology* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Aug;4(8):476–486. DOI: 10.1016/s1474-4422(05)70140-x
- Kundu B, Penwarden A, Wood JM, Gallagher TA, Andreoli MJ, Voss J, Meier T, Nair VA, Kuo JS, Field AS, Moritz C, Meyerand ME, Prabhakaran V. Association of functional magnetic resonance imaging indices with postoperative language outcomes in patients with primary brain tumors. *Neurosurgical Focus* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 2013 Apr;34(4):E6. DOI: 10.3171/2013.2.focus12413
- Roux F-E, Boulanouar K, Lotterie J-A, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language Functional Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Assessment of Language Areas: Correlation with Direct Cortical Stimulation. *Neurosurgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Jun;52(6):1335–1347. DOI: 10.1227/01.neu.0000064803.05077.40
- Kośła K, Pfajfer L, Bryszewski B, Jaskólski D, Stefańczyk L, Majos A. Reorganizacja funkcjonalna ośrodków językowych u pacjentów z guzami OUN w badaniu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. *Polish Journal of Radiology* [Internet]. Termedia Sp. z o.o.; 2012;77(3):39–45. DOI: 10.12659/pjr.883373
- Goldring S. A method for surgical management of focal epilepsy, especially as it relates to children. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 1978 Sep;49(3):344–356. DOI: 10.3171/jns.1978.49.3.0344
- Horsley V. Remarks on Ten Consecutive Cases of Operations upon the Brain and Cranial Cavity to Illustrate the Details and Safety of the Method Employed. *BMJ* [Internet]. BMJ; 1887 Apr 23;1(1373):863–865. DOI: 10.1136/bmj.1.1373.863
- Zhang N, Yu Z, Hameed NUF, Xu G, Song Y, Wu B, Zhang J, Qiu T, Zhuang D, Lu J, Wu J. Long-Term Functional and Oncologic Outcomes of Glioma Surgery with and without Intraoperative Neurophysiologic Monitoring: A Retrospective Cohort Study in a Single Center. *World Neurosurgery* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Nov;119: e94–e105. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.051
- Stevanovic A, Rossaint R, Veldeman M, Bilotta F, Coburn M. Anaesthesia Management for Awake Craniotomy: Systematic Review and Meta-Analysis. Gemma M, editor. *PLOS ONE* [Internet]. Public Library of Science (PLOS); 2016 May 26;11(5): e0156448. DOI: 10.1371/journal.pone.0156448
- Hansen E, Seemann M, Zech N, Doenitz C, Luerding R, Brawanski A. Awake craniotomies without any sedation: the awake-awake-awake technique. *Acta Neurochirurgica* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Jun 28;155(8):1417–1424. DOI: 10.1007/s00701-013-1801-2
- Meng L, McDonagh DL, Berger MS, Gelb AW. Anesthesia for awake craniotomy: a how-to guide for the occasional practitioner. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2017 Feb 8;64(5):517–529. DOI: 10.1007/s12630-017-0840-1

13. Anesthesia for Awake Craniotomy in Patients with Metastatic Brain Tumor in Ibadan, Nigeria. *Journal of Anesthesia & Pain Medicine* [Internet]. Opast Group LLC; 2020 Dec 11;5(2). DOI: 10.33140/japm.05.02.01
14. Dziedzic T, Bernstein M. Awake craniotomy for brain tumor: indications, technique and benefits. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. Informa UK Limited; 2014 Nov 21;14(12):1405–1415. DOI: 10.1586/14737175.2014.979793
15. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2008 Jan 3;358(1):18–27. DOI: 10.1056/nejmoa067819
16. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley M-Y, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 2011 Mar;114(3):566–573. DOI: 10.3171/2010.6.jns091246
17. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2012 Jul 10;30(20):2559–2565. DOI: 10.1200/jco.2011.38.4818
18. Yang T-F, Chen H-H, Liang M-L, Chen C, Chiu J-W, Wang J-C, Lai C-J, Liao K-K, Chan R-C. Intraoperative brain mapping to identify corticospinal projections during resective epilepsy surgery in children with congenital hemiparesis. *Child's Nervous System* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2014 May 14;30(9):1559–1564. DOI: 10.1007/s00381-014-2436-1
19. Lu VM, Goyal A, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. Updated incidence of neurological deficits following insular glioma resection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Feb; 177:20–26. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.12.013
20. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau D, Molinaro AM, Benet A, Berger MS. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG); 2016 Feb;124(2):482–488. DOI: 10.3171/2015.4.jns1521
21. Giussani C, Roux F-E, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is Preoperative Functional Magnetic Resonance Imaging Reliable for Language Areas Mapping in Brain Tumor Surgery? Review of Language Functional Magnetic Resonance Imaging and Direct Cortical Stimulation Correlation Studies. *Neurosurgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2010 Jan;66(1):113–120. DOI: 10.1227/01.neu.0000360392.15450.c9

Article history:

Received: 18.07.2024

Revision requested: 22.07.2024

Revision received: 11.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

**КЛІНІЧНА КОРИСНІСТЬ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА
НЕЙРОМОНІТОРИНГУ ПРИ КРАНІОТОМІЇ У СТАНІ НЕСПАННЯ
ДЛЯ ГЛІОМИ НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ:
ЗВІТ ПРО ВИПАДОК ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Діпак Чаулагайн, Володимир Смоланка, Андрій Смоланка, Тарас Гаврилів

*Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології
Ужгородського національного університету, Ужгород, Україна*

neurodipak@gmail.com

Острівкові гліоми становлять терапевтичну проблему через їх складну анатомію та близькість до яскраво виражених ділянок мозку. Функціональна магнітно-резонансна томографія (МРТ) і трактографія дифузійного тензорного зображення (DTI) є корисними способами дізнатися про нейронні зв'язки острівної області та їхню роботу перед операцією. Мета цього звіту про випадок полягає в тому, щоб показати, як краніотомію у стані неспання з інтраопераційним нейромоніторингом (IONM) можна використовувати для видалення гліом низького ступеня злоякісності, особливо в інсулярній області. Ретельно провівши функціональні межі з використанням даних фМРТ і DTI, зібраних перед операцією, було створено хірургічні методи, щоб максимально захистити важливі ділянки мозку, одночасно видаливши якомога більшу частину пухлини. 31-річний чоловік звернувся з 5-місячною історією головних болів, судом і оніміння правого боку. Неврологічний огляд виявив труднощі з пошуком і організацією слів, але жодних явних порушень мовлення. МРТ виявила ураження без збільшення в лівій лобно-скроневій ділянці. Для захисту мовних центрів і функції мозку під час хірургічної резекції була проведена краніотомія у стані неспання за рекомендаціями DTI, fMRI та IONM. Дослідження підкреслює важливість інтеграції передових методів візуалізації з інтраопераційними техніками для оптимізації результатів хірургічного втручання для інсулярних гліом. Для досягнення максимального успіху та мінімізації післяопераційних ускладнень необхідним є всебічне розуміння біології пухлини, нейроанатомії та факторів, характерних для пацієнта. Включення передопераційної фМРТ і DTI в хірургічне планування підвищує точність і ефективність процедур краніотомії у стані неспання. Для підтвердження цих висновків і вдосконалення стратегій лікування інсулярних гліом необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: краніотомія у стані неспання, інсулярна гліома, гліома.

PROGRESSIVE VENOUS THROMBOEMBOLISM AND WARFARIN-INDUCED SKIN NECROSIS ON BACKGROUND DIABETUS MELLITUS TYPE 2 IN COMBINATION WITH ACCOMPANIED DISEASE: A CLINICAL CASE

¹ *Malchevska T.Y.* [hppt://orcid.org/0000-0003-1775-8320](https://orcid.org/0000-0003-1775-8320)

² *Lukianchuk V.A.* [hppt://orcid.org/0000-0003-2415-0428](https://orcid.org/0000-0003-2415-0428)

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Department of Anesthesiology and Intensive Care of Medical center "Medbud", Kyiv, Ukraine*

t.malchevska@ukr.net

Background. Oral anticoagulants used in clinical practice in atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary embolism (PE), as well as in heart valves prothesis, heart thrombosis. Warfarin is the medicine with the largest evidence base and a long history of use more than 70 years. The optimal anticoagulant effect of warfarin is INR from 2,0-3,0 with 70% of measurements (TTR 70%). In one case there is a risk of ischemic stroke in non-compliance, in another - bleeding. Although cutaneous manifestations are rare, however, warfarin-induced skin necrosis is extremely dangerous.

Present's clinical case of progressive venous thromboembolism on the background of anticoagulant therapy in a 64-year-old woman with comorbid pathology. The described clinical, laboratory and instrumental data, that confirmed thrombotic and thromboembolic complications, which were ineffective in relation to the traditional anticoagulant strategy

Aim: to describe a clinical case and analyze the challenges in diagnosing and treatment of progressive venous thromboembolism in a patient with concomitant diabetes mellitus type 2, obese, cirrhosis of liver, ineffective anticoagulants and developing warfarin skin necrosis.

Materials and methods. The article presents the clinical case of pulmonary embolism, progressive venous thromboembolism in a 64-year-old woman with concomitant diabetes mellitus type 2, obese, cirrhosis of liver that was observed in IUC in the Hospital "Medbud".

Results. A 64-year-old woman, was hospitalized in the therapeutic department of «Medbud» with a previous diagnosis of cirrhosis of the liver unknown etiology, Child-Pugh class A, hepatolienal syndrome, articular and hemorrhagic syndrome, de novo diabetes mellitus of type 2, paroxysmal atrial fibrillation tachysystolic variant. Preliminarily prescribed dabigatran without "bridge therapy" at a dose of 150 mg twice a day every other day on the recommendation of a gastroenterologist. Suspected pulmonary embolism made adjustments to treatment and anticoagulant therapy was switched from NOAC to UFH, then to LMWH with the addition of warfarin. There was progression of venous thromboembolism in the upper and lower limbs with the appearance of warfarin skin necrosis.

Conclusion. Thus, cumulative influence of start therapy dabigatran without bridge heparin therapy, disturbance dabigatran regimes and drug interaction with glucocorticoids, postinjection phlebitis, liver disease, thrombocytopenia and hypothetical insufficiency antithrombin-III, protein C had influenced on progressive venous thromboembolism on background diabetes mellitus type 2, obese. Warfarin-induced skin necrosis is rare complication, but is often dangerous. In the absence of protein C, antithrombin – III, if possible, consider an alternative anticoagulant. The failures of anticoagulant therapy are not only associated with delays in its appointment, switching of anticoagulants, but also taking into account the drug interaction, concomitant pathology, the choice of the optimal drug and the prediction of its adverse effects.

Key words: pulmonary venous embolism, progressive venous thrombosis, warfarin skin necrosis, diabetes mellitus of type2, cirrhosis of the liver, heparinresistance.

Background. Vitamin K antagonists (VKA), in particular warfarin due to its high efficacy are widely used for both primary and secondary prevention and treatment of thromboembolic complications [2,10,11,12]. The main requirements for any anticoagulant are safety and efficiency. Warfarin is one of the medication that is not always predictable. Having a high bioavailability, the therapeutic effect can be variable and depending on the factors that pharmacokinetics and pharmacodynamics. First, the dose required to provide therapeutic anticoagulation is often high and variable. One of the patients enough to obtain the anticoagulant effect of 2,5 mg of warfarin, in other cases, according to the literature, the dose reached 30 mg. The dose of warfarin in the elderly is not unambiguous. In most cases, the dose in the elderly is lower to maintain the anticoagulant effect, while overweight people require a revision of the dose to increase it. In particular, the recommendations on Pulmonary embolism observed an age-dependent approach (VPE, 2019). The recommended dose of warfarin in people under 60 years - is 10 mg, over 60 years - 5 mg [11]. Dose selection is influenced by different pharmacogenetic patterns, such as gene polymorphism: the pharmacokinetics of VKA depend on the cytochrome CYP2C9 gene, which regulates hepatic metabolism, and the pharmacodynamics of the VKORC1 gene. Secondly, the combined use of other drugs, such as anti-inflammatory, antibiotics, antiplatelet, statins, antidepressants, amiodarone, antifungal drugs, antiretroviral drugs and dietary supplements [13,14]. Changes in diet or drinking alcohol affect the effectiveness of VKA, requiring adjustment of the maintenance dose. The latter, given this variability and the narrow therapeutic window of VKA, monitoring is required to ensure a proper anticoagulant effect within the TTR of 70% [9].

Among the complications, skin manifestations are rare, but warfarin-induced skin necrosis (WINS), which occurs in only 0.01-0.1% of patients receiving warfarin, is often dangerous [1,3]. WINS is more common in women (ratio: 9: 1.3; according to other data, 4: 1), but the cause of the susceptibility is not found out. The first case of WINS was described in 1945 of Flood E.P. et al., who observed breast skin necrosis in a 49-year-

old woman, and treated it as migrating thrombosis (thrombophlebitis migrans disseminate). In 1954, Verhagen H. confirmed the correlation of skin necrosis with warfarin (dicoumarol). WINS occurs within 10 days from the start of warfarin therapy, according to the literature, the peak of the lesion occurs on the 3-6th day (83-90% of cases) [4,5].

Aim: to describe a clinical case and analyze the challenges in diagnosing and treatment of progressive venous thromboembolism in a patient with concomitant diabetes mellitus type 2, obese, cirrhosis of liver, ineffective anticoagulants and developing warfarin skin necrosis.

MATERIALS AND METHODS

The article presents the clinical case of pulmonary embolism, progressive venous thromboembolism in a 64-year-old woman with concomitant diabetes mellitus type 2, obese, cirrhosis of liver that was observed in IUC in the Hospital "Medbud".

Case report. A 64-year-old woman was hospitalized in the therapeutic department of «Medbud» with a previous diagnosis of cirrhosis of the liver unknown etiology, Child-Pugh class A. Patient had hepatolienal syndrome, de novo diabetes mellitus of type 2 in subcompensation stage, steatohepatosis, paroxysmal atrial fibrillation tachysystolic variant. Patient complained of severe pain in the lower and upper extremities, which intensified with the slightest movement; general weakness, nausea, pain in the right site under the ribs and fever.

Anamnesis: patient before admitted to the hospital treated for 2 weeks in the endocrinology department of another clinic, where dabigatran was prescribed at a dose of 150 mg twice a day, probably due to the paroxysm of atrial fibrillation. Preliminary administration of Low molecular weight Heparin (LMWH) before the appointment of dabigatran in the medical history is not documented. According to the patient, on the 2-3rd day after the appointment of dabigatran, there was pain in the lower and upper extremities, the intensity of which increased with the slightest movement. Isolated haemorrhagic rashes appeared on the skin of the forearms. In addition to

dabigatran 150 mg twice daily the patient received enalapril 5 mg, atorvastatin 20 mg, and metformin 1000 mg, amiodaron 400 mg [14].

Objectively the patient's condition severe. BMI 35kg/ m2. Position in bed is passive due to severe pain sharply limited range of motion in the upper and lower extremities, on palpation of the muscles of the extremities - sharp pain. Hemodynamic stable: pulse 105/ min, BP 134/74 mm Hg. Heart borders are slightly shifted to the left. Sound heart tones, tachycardia. Percussion shortening of percussion tone in the lower parts on both sides. Auscultations breathing is decreased in the lower parts on both sides, liver is +3 sm, sensitive, the edge is rounded. Joints of normal configuration, color, warm to the touch, there is a sharp limitation of movement due to severe pain.

Haemorrhages are noted on the forearm, which are regarded as a thrombohemorrhagic syndrome, taking into account both the

underlying disease (liver cirrhosis) and using of dabigatran. The gastroenterologist recommended taking dabigatran every other day. Differential diagnosis was performed between polymyositis, rhabdomyolysis, idiopathic myopathy, Hyena-Barre syndrome, polyneuropathy of diabetic origin, acute spinal circulatory disorders, fracture of the femoral neck. The patient was consulted by a neurologist, traumatologist. Peripheral neuro-myopathies and pathology of the musculoskeletal system were excluded. Swelling of the left shoulder is caused by post-injection phlebitis. Ultrasound of the vessels of the upper extremities revealed subcutaneous thrombosis of the v.cephalic on the left in the lower third due to post-injection thrombophlebitis (Fig. 1).

Laboratory examination was scheduled to verify diffuse connective tissue disease, vasculitis, antiphospholipid syndrome.

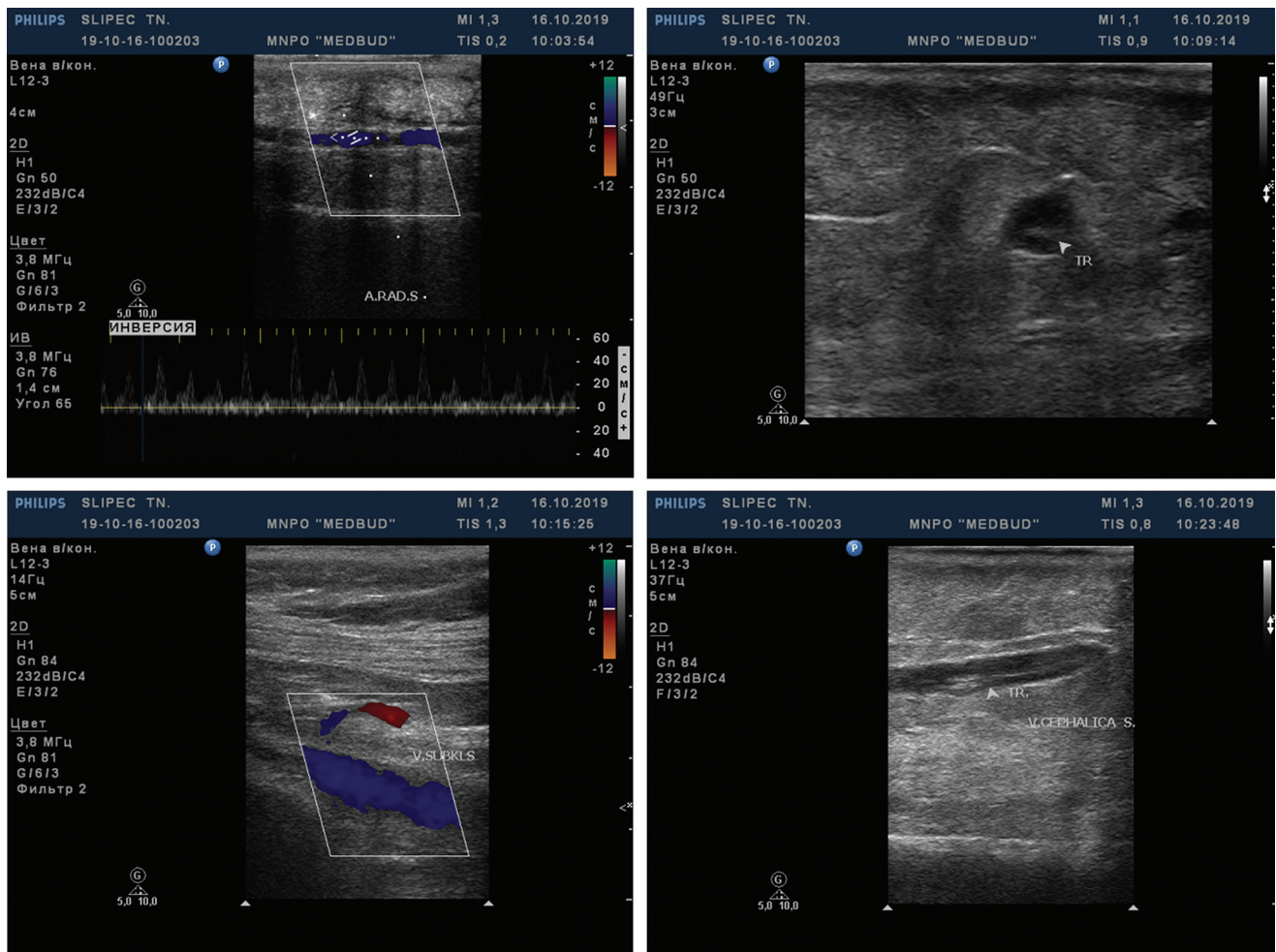


Fig. 1. Subcutaneous thrombosis v.cephalica sinistral

Given that upper extremity thrombosis occurred with dabigatran, the regimen was changed from oral anticoagulant to LMWH (enoxaparin at a dose of 0.4 mg twice a day), which according to the new recommendations for venous thrombosis had certain preferences over Heparin (NFH). Based on the data of the clinical picture - muscle pain, stiffness, and laboratory control- CRP 72.74 mg / l, rheumatoid factor 76.7 IU / ml, ALT 13 IU / l, AST 18 IU / l, CPK 91,9 units / l, prescribed proton pump inhibitors and corticosteroids - esomeprazole 40 mg / day, dexamethasone at a dose of 16 mg / day, which was accompanied by clinical improvement with a decrease in the intensity of muscle and joint syndrome from the first day of corticosteroids, temperature normalization. The patient began to move independently, the movements were carried out in full.

According to fibroelastography: the right lobe of the liver with signs of fatty hepatosis 1 st, fibrosis according to Metavir 4 degrees.

On the 6th day of hospitalization appeared paroxysmal tachysystolic form of atrial fibrillation (CHADSVasc-6 points, HASBLED-5 points) and the resulting unmotivated dyspnea, the patient was transferred to the intensive care unit (ICU). When assessing the probability scales of pulmonary embolism on the WELLS scale – 7,5 points (high risk): on the risk scale of 30-day hospital mortality PESI - 198 points (grade 5) is very high risk.

Given the concomitant pathology of liver cirrhosis and the fact that pulmonary embolism

occurred on the background of taking LMWH in therapeutic doses and available contraindications to thrombolysis, it was decided to replace enoxaparin with NFH. The level of creatinine 95 μ mol/l, urea 8,1 mmol/l, troponin 0,71 ng/ml, D-dimer 627 ng/ml, glycemia 5,4 mmol/l. Indicators of coagulogram APTT-35s., Fibrinogen 3,5 g/l, INR 1,8. Despite NFH therapy, the development and progression of thrombosis of the right upper extremity was noted. According to ultrasound: thrombosis of v. cephalica dex., complete thrombosis of v. basilica dex. in the lower and middle third. Partial thrombosis of v. cephalica sin. persisted in the upper and middle third of the left upper limb. Against the background of heparin therapy revealed clinical signs of venous thrombosis of the left lower extremity, which were confirmed by sonographic examination.

During dynamic control, the D-dimer increased insignificantly to values of 685 ng/ml. After a two-day infusion of NFH on the background of which thrombocytopenia (70 $\times 10^9$ /l) was noted, it was replaced by LMWH (enoxaparin 0,8 bid). Given that thrombocytopenia is an unfavorable prognostic factor for the initiation of thrombosis, on the other hand, it was important to exclude or confirm the antiphospholipid syndrome. On the 4th day of stay in the intensive care unit, platelet levels were restored. According to the results of the laboratory study, systemic connective tissue diseases, antiphospholipid syndrome, systemic vasculitis were excluded. Prescribed therapy

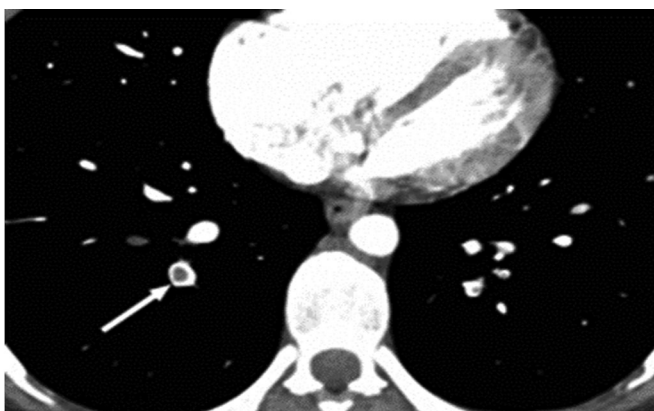


Fig. 2. MSCT with contrast confirmed bilateral pulmonary embolism of segmental and small branches of the pulmonary artery.
On Echo-CG moderate pulmonary hypertension
(pulmonary artery pressure – 55 mm Hg), RV – 35 mm, E/A ratio 2,2.

required correction of carbohydrate metabolism by selection of insulin doses.

The general condition of the patient has improved: consciousness is clear, the patient is contact, hemodynamically stable, movements within the bed are performed in full without pain, RR 20, O₂ Sat 96%. However, despite taking LMWH in therapeutic doses, the picture of venous thromboembolism of the veins of the left lower extremity continued to grow and ultrasound of the veins revealed: complete thrombosis of the external iliac, common and superficial femoral veins, popliteal vein. It was decided to add warfarin under the control of INR (until the level of 2.0-3.0) to prevent generalization of thrombosis. Thus, the picture of migrating venous thrombosis of the upper and lower extremities with pulmonary embolism was observed.

The initial reception of VKA from a dose of 2,5 mg with gradual increase in a dose under control of INR to 5 mg is begun. On the 4th day of warfarin in the patient on the right upper extremity, the rash of hemorrhagic nature rapidly increased and turned into subcutaneous hematomas. Significantly increased the incidence of renal and hepatic insufficiency, appeared a neurodeficiency - 9 points of GCS; glycaemia 7.4 mmol/l, creatinine level 195 μ mol/l, urea 18.7 mmol/l, levels of transaminases, albumin and total serum protein within the reference values. In the general analysis of blood hemoglobin level - 84 g/l with anisocytosis and leukocytosis, $12,5 \times 10^9/l$, platelet levels $127 \times 10^9/l$. Given the anamnestic data, the objective status of the patient, namely liver disease, the picture of severe progressive thrombosis despite anticoagulant therapy and the appearance of hemorrhagic rash, which is regarded as warfarin necrosis of the skin, there was an assumption of a possible deficiency of protein C, which are synthesized at the liver. Probably antithrombin failure in patient with liver cirrosis initiated heparin resistance and migrating venous thrombosis(6,8).

After immediate discontinuation of warfarin, a constant infusion of NFH was restarted and vitamin K and infusions of single-group fresh-frozen plasma were administered. After additional examination, cerebrovascular disorders were ruled

out. The phenomena of acute renal failure and acute cardiovascular insufficiency, which could not be further corrected, increased significantly. Hemorrhagic-necrotic changes of the upper right limb are presented (Fig. 3).



Fig. 3. Warfarin skin necrosis.

DISCUSSION

Hypercoagulation inherent from the first days of warfarin is offset by the simultaneous appointment of LMWH and only when the INR reaches 2,0-3,0 LMWH are canceled. A similar tactic applies to dabigatran, in contrast to rivaroxaban and apixaban, which are prescribed immediately for low-risk pulmonary embolism. Dabigatran is used after a five-day LMWH administration.

The pathogenesis of warfarin-induced skin necrosis (WINS) is not fully understood, there are possible pathophysiological mechanisms, such as thrombosis, direct toxic effect, factor VII and protein C deficiency, hypersensitivity, hemorrhage. It was found that while taking warfarin there is an imbalance of vitamin-K-dependent procoagulant factors of coagulation and anticoagulant proteins C and S, which can cause paradoxical transient hypercoagulation, especially in the first days of its use [1, 3]. Thus, warfarin is not prescribed as monotherapy, but simultaneously with heparin. The early suppressive effect of warfarin on protein C is not able to compensate for the anticoagulant effect caused by a decrease in other vitamin K-dependent factors (II, IX and X) [4, 5]. The result is transient local hypercoagulation, which can cause thrombosis of capillaries, venules and veins of the skin, subcutaneous fat and their necrosis.

The literature proposes a hypothesis about the direct toxic effect of warfarin on the endothelium as one of the mechanisms of WINS development

[1, 3]. However, this hypothesis has not been experimentally confirmed. It has been suggested that hypersensitivity reactions to warfarin may be one of the causes of WINS, but this is unlikely. According to the results of allergy skin tests with the drug in patients with a «pathology» allergy history, no hypersensitivity reactions of the immediate and delayed type were detected. It should be noted that conditions characterized by low levels of protein C include: VKA therapy, liver disease, vitamin K deficiency, acute thrombosis, sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, hemopoietic stem cell transplantation [5, 9, 10].

In this clinical case, the basis of the pathogenesis of progressive, migratory thrombosis is most likely a hypothetical deficit not only of protein C synthesis, but also AT-III due to liver disease, which caused the inefficiency of NFH. The so-called "clinical heparin resistance", in particular in our patient, is probably due to impaired synthesis of AT-III, not only due to liver disease but also spleen, renal clearance [8]. It occurs in about 22%. Increased thrombogenicity at some stage was maintained by thrombocytopenia, which was due to the underlying disease and could be initiated by the introduction of NFH. Although these complications occur in only 1%, but require a review of treatment tactics.

Unwanted provoking factors of progressive thrombosis were forced immobilization of the patient due to severe pain, corticosteroids, violation of the regimen of dabigatran (it is unacceptable to take the drug every other day), post-injection thrombophlebitis, type 2 diabetes mellitus. It should be noted that skin necrosis develops mainly in areas of overdeveloped subcutaneous fat, such as buttocks, thighs, abdomen and chest, sometimes observed on the back, arms, legs, face.

Localization is more often unilateral, but in 30-35% of cases – bilateral and with multiple localizations was observed. In 80% of patients, WINS is observed in the lower half of the body. In women, it is most often the mammary glands, then the buttocks and thighs. In men, skin lesions in the chest are rare, but the pathological process may involve the skin of the penis. The skin of the torso, face and limbs can be equally affected in both men and women [3]. In case of warfarin

necrosis, VKA should be stopped immediately to prevent the progression of necrosis and NFH or LMWH should be prescribed until the affected areas of the skin improve and the skin lesions heal. In addition, parenteral vitamin K and fresh-frozen plasma are administered to reduce the effects of warfarin and restore the level of vitamin K-dependent coagulation factors and proteins C, S.

This tactic was chosen in the patient. It is possible to use protein C concentrate (in patients with proven deficiency), as well as prostacyclin, the positive effect of which is clinically and histologically proven; concentrate of 4-component prothrombin complex (PCC), which contains coagulation factors (II, VII, IX and X) and proteins C, S, which, similar to fresh-frozen plasma, reduces INR and increases the concentration of proteins C and S faster and more efficiently at a lower volume.

The literature provides data on the use of activated protein C and AT-III (10). If necessary, warfarin can be resumed, in these cases it is recommended to titrate the drug starting from lower doses (with a gradual increase of 1-2 mg/day) with concomitant use of heparin (bridge therapy) and its subsequent cancellation only when reaching the target level of INR. Monitoring of the patient's condition is mandatory. These data are highlighted by the recommendations of the American College of Thoracic Surgeons (ACCP) in patients taking warfarin for the treatment of deep vein thrombosis [9].

The goal of this warfarin regimen is to achieve a balanced reduction in protein C levels and coagulation factors. Prolonged heparin therapy and LMWH may be prescribed, but possible complications such as osteoporosis and thrombocytopenia should be considered. Despite drug therapy, more than 50% of patients with WINS require surgery. Surgical treatment of the affected areas and staged necrectomy are required, in some cases there may be a need for dermoplasty or even amputation of the affected areas.

CONCLUSION

Thus, cumulative influence of start therapy dabigatran without bridge heparin therapy,

disturbance dabigatran regimes and drug interaction with glucocorticoids, postinjection phlebitis, liver disease, thrombocytopenia and hypothetical insufficiency antithrombin-III, protein C had influenced on progressive venous thromboembolism on background diabetes mellitus type 2, obese and liver disease. Warfarin-induced skin necrosis is rare complication, but is often dangerous. In the absence of protein C, antithrombin – III, if possible, consider an alternative warfarin anticoagulant. The failures of anticoagulant therapy are not only associated with delays in its appointment, switching of anticoagulants, but also taking into account the drug interaction, concomitant pathology, the choice of the optimal drug and the prediction of its adverse effects.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest

REFERENCE

1. Lai J, Ramai D, Alchi R, et al Anticoagulation therapy for thromboembolism prevention: a case of warfarin-induced skin necrosis in the setting of protein C deficiency Case Reports 2017;2017: bcr-2016-218015. DOI: 10.1136/bcr-2016-218015
2. Heidbuchi H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practice Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patient with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467 DOI: 10.1093/europace/euv309
3. Pourdeyhimi N, Bullard Z. Warfarin-induced skin necrosis. *Hosp Pharm.* 2014 Dec. 49 (11):1044-8: [Medline]. DOI: 10.1310/hpj4911-1044
4. Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. *Pediatric Blood Cancer.* 2017 July 24. vol 64:[Medline]. DOI: 10.1002/pbc.26404
5. Saray A, Mesihovic R, Vanis N, Amila M. Protein C Deficiency in Chronic Hepatitis C: Correlation With Histological Extent of Liver Fibrosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Jan. 23 (1):72-77: [Medline]. DOI: 10.1177/1076029615587356
6. Maureen A.Smythe, Jennifer Presiola, Ann K. Wittkowsky. Guidance of the practical management of heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism *J.Thrombosis Thrombolysis* 2016;41:165-188. DOI: 10.1007/s11239-015-1315-2
7. Daniel M Witt 1, Robby Nieuwlaat, Nathan P Clark. ASH guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulant therapy. *Blood Adv* (2018);2(22):3257-3291. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024893
8. Jibran Durnani, Faizan Malik, Naved Ali,Syed Imran Mustafa Jafri. To be or not to be a case of heparin resistance. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspective* 2018, V.8:issue3. 50. DOI: 10.1080/20009666.2018.1466599
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133:160S–198S. DOI: 10.1378/chest.08-0670
10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH; ACCP. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S. DOI: 10.1378/chest.11-2295.
11. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal,* Volume 41, Issue 4, 2020, Pages 543–603, DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

12. Holger J. Schünemann, Mary Cushman, Allison E. et al. ASH 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients *Blood Adv.* 2018 Nov 27; 2(22): 3198–3225. DOI:10.1182/bloodadvances.2018022954
13. Heather L. Forbes and Thomas M. Polasek Potential drug–drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients *Ther Adv Drug Saf.* 2017 Oct; 8(10): 319–328. DOI: 10.1177/2042098617719815
14. Wiggins B. S., Saseen J. J., Page R. L. et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a Scientific Statement from the American Heart Association, *Circulation*, vol. 134, no. 21, pp. e468–e495, 2016. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456

Article history:

Received: 01.09.2024

Revision requested: 03.09.2024

Revision received: 10.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

ПРОГРЕСУЮЧА ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛІЯ ТА ВАРФАРИН-ІНДУКЦІЙНИЙ НЕКРОЗ ШКІРИ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ В ПОЄДНАННІ ІЗ СУПУТНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

¹ Мальчевська Т.Й., ² Лук'янчук В.А.

¹ Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна

² Відділення анестезіології та інтенсивної терапії медичного центру «Медбуд», Київ, Україна

t.malchevska@ukr.net

Актуальність. Пероральні антикоагулянти широко застосовуються в клінічній практиці при фібриляції передсердь, тромбозах глибоких вен кінцівок, тромбоемболії легеневої артерії, а також при протезуванні клапанів серця, тромбах в порожнинах серця, тощо. Варфарин є препаратом із найбільшою доказовою базою і давньою історією застосування більш ніж 70 років. Оптимальним антикоагулянтним ефектом варфарину вважається діапазон досягнутого МНО від 2,0-3,0 із 70% вимірів (TTR 70%), а при недотриманні - в одному випадку існує ризик ішемічного інсульту, в іншому – кровотеч. І хоча шкірні прояви зустрічаються рідко, проте вкрай небезпечним є варфарин-індукований некроз шкіри. Наводимо клінічний випадок прогресуючого венозного тромбоемболізму на фоні антикоагулянтної терапії у хворій 64-років з коморбідною патологією. Описані клінічні, лабораторні та інструментальні дані, підтвердили тромботичні та тромбоемболічні ускладнення, які виявились неефективними щодо традиційної антикоагулянтної стратегії.

Ціль: описати клінічний випадок та проаналізувати проблеми діагностики та лікування прогресуючої венозної тромбоемболії у хворій із супутнім цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, цирозом печінки, неефективністю антикоагулянтної терапії та розвитком варфаринового некрозу шкіри.

Матеріали та методи. У статті наведено клінічний випадок тромбоемболії легеневої артерії, прогресуючої венозної тромбоемболії у жінки 64 років із супутнім цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, цирозом печінки, що спостерігався у клініці лікарні «Медбуд».

Результати. Жінка 64 років госпіталізована в терапевтичне відділення клініки «Медбуд» з попереднім діагнозом: цироз печінки невідомої етіології, клас А за Чайлд-П'ю, гепатолієнальний, суглобово-геморагічний синдром, цукровий діабет 2 типу de novo, пароксизмальна форма фібриляції передсердь тахісistolічний варіант. Попередньо за рекомендацією гастроентеролога через день призначили дабігатран по 150 мг двічі на добу, без попередньої «терапії моста» гепарином. При підозрі на тромбоемболію легеневої артерії внесено корективи в лікування та здійснено перехід антикоагулянтної терапії з НОАК на НФГ, потім на НМГ з додаванням варфарину. Проте, спостерігалось прогресування венозного тромбозу верхніх та нижніх кінцівок. з появою варфаринового некрозу шкіри.

Висновки. Таким чином, кумулятивний вплив стартової терапії дабігатраном без «терапії моста» гепарином, порушення режимів застосування дабігатрану (через день) та міжлікарської взаємодії, наявність постін'єкційного флебіту, захворювання печінки, тромбоцитопенія та гіпотетична недостатність антитромбіну-III, протеїну С вплинули на прогресуючу венозну тромбоемболію на фоні цукрового діабету 2 типу, ожиріння, що ймовірно стало причиною «резистентності до гепаринів». Некроз шкіри, викликаний варфарином, є рідкісним ускладненням, але часто небезпечним. Слід при відсутності або недостатності протеїну С, антитромбіну – III, якщо можливо, розглянути альтернативний до варфарину антикоагулянт. Невдачі через неефективність антикоагулянтної терапії пов'язана не тільки із запізненням у її призначенні, невиправданою заміною антикоагулянтів, а й з урахуванням міжлікарської взаємодії, супутньої патології, вибором оптимального препарату та прогнозуванням його побічних ефектів.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, прогресуючий венозний тромбоз, варфариновий некроз шкіри, цукровий діабет 2 типу, цирроз печінки, гепаринрезистентність.

¹ **Vitorino M. dos Santos** <https://orcid.org/0000-0002-7033-6074>

² **Taciana A. M. Sugai** <https://orcid.org/0000-0002-4397-3254>

³ **Lister A. M. dos Santos** <https://orcid.org/0000-0003-4647-4044>

¹ *Armed Forces Hospital and Catholic University of Brasília-DF, Brazil*

² *American Society of Neurophysiology, and Dermatologist of Brasília-DF, Brazil*

³ *Advanced General Surgery and Oncosurgery of IAMSPE, São Paulo-SP, Brazil*

vitorinomodesto@gmail.com

Dear Editor

Cryptococcal infection affects the lungs and central nervous system (CNS) of people with HIV infection/AIDS; relapses are related to high mortality, and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) should be a concern [1-5]. This syndrome may appear as unmasking IRIS after the beginning of highly active antiretroviral therapy (HAART), or paradoxical IRIS during the treatment of cryptococcosis from one to six months after the initiation of this treatment [2-4]. The IRIS occurs due to the recovery of cryptococcus-specific immune responses, manifested by fever, headache, seizures, hemiplegia, paraplegia, dysarthria, lymphadenopathy, lung nodules and infiltrates, cerebral edema and abscess [2]. Following the HAART, up to 45% of HIV/AIDS patients with cryptococcal meningoencephalitis may have a risk of lethal IRIS, similar to the post-infectious inflammatory response syndrome (PIIRS) in non-HIV transplant recipients with cryptococcal meningoencephalitis, after the immune conditioning reduction [4,5]. Either IRIS or PIIRS can cause deaths of up to one-third of affected people [4,5]. Their management includes restarting amphotericin B therapy (or increasing the fluconazole dose to 1200 mg daily) and associated higher doses of dexamethasone for severe CNS inflammation, besides reduction of intracranial hypertension [2].

We read with interest the article published in this Journal by Volos LI and Stoliar HL focusing on findings of cryptococcal lesions in the lungs and central nervous system of autopsied patients diagnosed with HIV infection and AIDS [5]. Pathological data of three women and one man between 32 and 55 years of age with antecedent of under- or misdiagnosed secondary diseases and/or inadequate treatment; two presented associated pulmonary lesions, and two had disseminated lesions to liver, spleen, mesenteric lymph nodes, and ovaries. Meningitis and meningoencephalitis were found in all patients with disseminated cryptococcosis as the major ominous prognostic factor of the course of disease; in the lungs, there were interstitial infiltrates of round-cells, granulomas containing cryptococci, besides lympho-macrophage reaction with multinucleated cells [5].

The authors emphasized the fatal outcomes of pulmonary infections, with the presence of fungi within the capillaries, and the giant cells of type Langhans; they also cited the mortality from pulmonary cryptococcosis by the year 2000 (up to 74%) in the HIV-infected, and these fatalities were associated with disseminated disease [5].

In this scenery, some comments on additional literature data may be useful [1-4]. A male patient in his 40s presented with weight loss, fever, headache, vomiting, disorientation, diplopia, neck rigidity, Kernig's and Brudzinski's signs, and had the diagnosis of HIV infection and CD4 cell count of 22 cells/mm³; the chest X-ray and imaging studies of the brain were normal, but cryptococcal antigen was detected in the CSF and serum, and *C. neoformans* was isolated in the CSF [3]. He underwent two weeks of liposomal amphotericin B and flucytosine, and 8 weeks of fluconazole with clinical and laboratory improvement; 4 weeks later used HAART (tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and dolutegravir) [3].

There was no neurological sequel after this episode of cryptococcal meningitis, but one year later, there was a relapse of meningoencephalitis by *C. neoformans* non-resistant to fluconazole, which was successfully controlled; the authors stressed the needed studies to establish the duration of secondary prophylaxis, besides effective options to optimized induction and consolidation treatment [3]. Worthy of note was the Brazilian autopsy study of a 33-year-old male with HIV/AIDS who died due to generalized infection caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex that affected both lungs, kidneys, adrenals, spleen, and liver, besides lymph nodes, without infectious involvement of the CNS [1]. The prostate evaluation revealed an unexpected (2.0 x 2.0 cm) cryptococcoma containing abundant yeast forms either unviable or in single twinning by the Mucicarmin staining, as well as a total absence of local inflammatory reaction [1]. The cryptococcosis was restricted to the prostate, in an HIV-AIDS patient who died because of immunosuppression and widespread mycobacterial infection [1]. The authors emphasized that this patient never utilized medicines against cryptococcal infection, and the prostate of AIDS patients may be a focus of persistent and recurrent infection by these fungi, even after a specific therapy [1].

The case studies of potentially severe conditions can enhance the suspicion index among non-specialist healthy care workers, contributing to establish early diagnosis and prompt adequate management, which result in better outcomes.

Key-words: Cryptococcosis; HIV infection; Pulmonary; Neurologic

Conflict of Interest Disclosures: None to disclose.

Ethical Statement: In writing the manuscript, the authors followed the policy of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Funding: None financial support to declare.

All the authors had substantial contributions to: The conception and design of the work; acquisition, analysis, and interpretation of data for the work; drafting the work and revising it critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

REFERENCES

1. de Lima MA, dos Santos JA, Lazo J, Silva-Vergara ML, dos Santos LA, dos Santos VM. Cryptococcus infection limited to the prostate in an AIDS patient with disseminated mycobacteriosis. A necropsy report. [in Portuguese]. Rev Soc Bras Med Trop. 1997;30(6):501-505. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0037-86821997000600010>.
2. Hogan D, Bishburg E, Suryadevara M. Cerebellitis associated with cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. IDCases. 2023;33:e01790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2023.e01790>.
3. Petrakis V, Angelopoulou CG, Psatha E, Grapsa A, Panopoulou M, Papazoglou D, et al. Recurrent cryptococcal meningitis in a late presenter of HIV: A rare case report and review of literature. Am J Case Rep. 2023;24:e941714. DOI: <https://doi.org/10.12659/AJCR.941714>.
4. Shi ZW, Chen Y, Ogoke KM, Strickland AB, Shi M. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: From clinical studies to animal experiments. Microorganisms. 2022;10(12):2419. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122419>.
5. Volos LI, Stoliar HL. Pathomorphological features of cryptococcosis of the lungs and CNS in case of HIV-infection/AIDS. [in Ukrainian]. Med Sci Ukraine. 2024;20(1):45-51. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024.06>.