

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University**

**Series «MEDICINE»**

**Issue 42**

Since 2000

**Вісник Харківського  
національного університету  
імені В. Н. Каразіна**

**Серія «МЕДИЦИНА»**

**Випуск 42**

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2021

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol № 7 from 06.29.2021).

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-chief:** *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU  
**Deputy Editor-in-Chief:** *T. I. Liadova*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,  
*O. I. Tsivenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

*J. Alpert*, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

*A. Aubert*, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)  
*Yu. V. Avdосyev*, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

*O. M. Fedota*, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*M.G. Grishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Hutten*, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)

*I. G. Kupnovytska*, MD, PhD, Prof., IFNMU  
*I. V. Linsky*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*O. V. Martynenko*, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU

*T. S. Mishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*Ye. Ya. Nikolenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Pastor*, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)

*M. M. Popov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU  
*P. I. Poteiko*, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

*O. S. Protsenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*G. Raimondi*, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)

*V. M. Sokrut*, MD, PhD, Prof., DonNMU  
*A. Wolfgang*, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

*I. A. Zupanets*, MD, PhD, Prof., NUPh

**Executive Secretary:** *M. S. Matvieienko*, Assistant

#### Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6,  
V. N. Karazin Kharkiv National University,  
School of Medicine,

tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,

E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.

MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2021.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 7 від 29.06.2021).

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**Головний редактор:** *I. В. Белозьоров*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

**Заступник головного редактора:** *Т. І. Лядова*, д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,  
*О. І. Цівенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

*Дж. Альперт*, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

*А. Ауберт*, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)  
*Ю. В. Авдосьєв*, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

*О. М. Федота*, д.біол.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*М. Г. Грищенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Г. Хуттен*, д. техн.н., проф., Технічний університет Грац (Австрія)

*І. Г. Купновицька*, д. мед.н., проф., ІФНМУ  
*І. В. Лінський*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*О. В. Мартиненко*, д.мат.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Т. С. Міщенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Є. Я. Ніколенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Х. Пастор*, д. мед.н., проф., Університет Барселони (Іспанія)

*М. М. Попов*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна  
*П. І. Потейко*, к. мед.н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна

*О. С. Проценко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна

*Ж. Раймонді*, д. мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія)

*В. М. Сокрут*, д. мед.н., проф., ДонНМУ  
*А. Вольфганг*, д. мед.н., проф., Університет Виттен-Хердеке (Німеччина)

*І. А. Зупанець*, д. мед.н., проф., НФаУ

**Відповідальний секретар:** *М. С. Матвєєнко*, асистент

#### Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,  
Харківський національний університет  
імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,

E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.

Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2021.

## CONTENTS

## ЗМІСТ

<b>Fundamental researches</b>	<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Martynenko A., Raimondi G., Barsi L., Budreiko N., Maliarova L.</i> FUZZY LOGIC APPROACH FOR HEART RATE VARIABILITY	<i>Мартиненко О., Раймонді Д., Барсі Л., Будрейко М., Малярєва Л.</i> НЕЧІТКА ЛОГІКА В ДІАГНОСТИЦІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	5
<b>Clinical researches</b>	<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Bohmat L. F., Nikonova V. V., Shevchenko N. S., Holovko T. O., Bessonova I. M.</i> DYNAMICS OF BLOOD LIPID SPECTRUM INDICATORS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TAKING INTO ACCOUNT BASIC THERAPY	<i>Богмат Л. Ф., Ніконова В. В., Шевченко Н. С., Головка Т. О., Бессонова І. М.</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ З УРАХУВАННЯМ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ	14
<i>Bodnar Petro</i> THE ROLE OF THE MUSCULAR SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS OF THE LOWER EXTREMITIES IN CANCER PATIENTS	<i>Боднар П. Я.</i> РОЛЬ М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА РАК	24
<i>Diana Dorosh</i> INTERLEUKIN-31 NEW BIOMARKER OF INFECTIOUS SKIN DISEASES	<i>Дорош Д. М.</i> ІНТЕРЛЕЙКІН-31 НОВИЙ БІОМАРКЕР ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ	35
<i>Gogiya Madona</i> STRUCTURE OF ABDOMINAL INJURY AND ITS CONSEQUENCES	<i>Гогія М. О.</i> СТРУКТУРА АБДОМІНАЛЬНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ	42
<i>Korovai S., Lakhno I.</i> INCREASING EFFICIENCY OF PRETERM BIRTH PREDICTION	<i>Коровай С. В., Лакно І. В.</i> ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	51
<i>Nemesh M. I., Palamarchuk O. S., Kentesh O. P.</i> PREDICTION OF CHANGES IN CENTRAL HEMODYNAMICS IN OVERWEIGHT MEN WITH FURTHER DEVELOPMENT OF OBESITY	<i>Немеш М. І., Паламарчук О. С., Кентеш О. П.</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ ПРИ ПОДАЛЬШОМУ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ	58
<i>Savanevich A. L., Vasilkevich M. I., Abdrashitov V. V., Stepuro T. L.</i> BRCA1 AND BRCA2 GENES MUTATIONS AMONG WOMEN WITH CLINICAL SIGNS OF HEREDITARY BREAST CANCER IN WESTERN BELARUS	<i>Савоневіч О. Л., Василькевич М. І., Абдрашитов В. В., Степура Т. Л.</i> МУТАЦІЇ BRCA1 І BRCA2 ГЕНІВ У ЖІНОК З КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ СПАДКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ БІЛОРУСІ	68
<i>Tkachenko N., Sinelnik V., Protsenko O.</i> PECULIARITIES OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICATORS OF THE HEART IN THE COMBINED OF HYPERTENSION AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN LIQUIDATORS OF CONSEQUENCES OF CHORNOBYL ACCIDENTS	<i>Ткаченко Н. О., Синельник В. П., Проценко О. С.</i> ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПРИ ПОСІДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛАДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБІЛЬСЬКІЙ АЕС	77

<i>Uzun D. U., Lazoryshynets V. V., Uzun K. S.</i> VISCOSE AND THROMBOCYTIC-AGGREGATION DISORDERS ON PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH STABLE ELEMENTATION OF ST SEGMENT	<i>Узун Д. Ю., Лазоришинець В. В., Узун К. С.</i> В'ЯЗКІСНІ ТА ТРОМБОЦИТАРНО-АГРЕГАЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST	83
<b>Review</b>	<b>Огляд</b>	
<i>Ovcharenko Yu., Salyenkova O.</i> MODERN CONCEPT OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ANDROGENETIC ALOPECIA	<i>Овчаренко Ю. С., Саленкова О. А.</i> СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕНЕТИЧНОЇ АЛОПЕЦІЇ	92

## Fundamental researches

UDC 616-037; 57.087.1; 519.254

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-42-01

### FUZZY LOGIC APPROACH FOR HEART RATE VARIABILITY

Martynenko A., Raimondi G., Barsi L., Budreiko N., Maliarova L.

**Intrition.** The heart rate variability (HRV) is based on measuring (time) intervals between R-peaks (of RR-intervals) of an electrocardiogram (ECG) and plotting a rhythmogram on their basis with its subsequent analysis by various mathematical methods that are classified as Time Domain (TD), Frequency Domain (FD) and Nonlinear (NM) [1, 2]. Diversity of methods and approaches to analysis of HRV is stemming from complexity and nonlinearity of the phenomenon itself, as well as from greater diversity of physiological reactions of an organism, both in normal and pathological states. Therefore, it appears relevant and important to incorporate currently existing HRV indicators and norms into a unified Fuzzy Logic (FL) methodology, which in turn will allow to integrally assess each metric and HRV results as a whole.

**Objective.** We propose a Fuzzy Logic algorithm for incorporating into a single view of each metric, – Time Domain, Frequency Domain, Nonlinear Methods and HRV as a whole.

**Materials and methods.** We define by FL the extent of belonging to normal state both for each distinct HRV metric – TD, FD and NM, and for a patient's HRV in general. Membership functions of any HRV index and defuzzification rules for FL scores was defined. In order to implement the proposed algorithm, specified parameters of mean values of HRV (M) indicators and their standard deviation ( $\sigma$ ) have been found in scientific publications on HRV [1, 3, 7, 8, 9, 10]. We use for FL algorithm demonstration a long-term HRV records by Massachusetts Institute of Technology - Boston's Beth Israel Hospital (MIT-BIH) from [11], a free-access, on-line archive of physiological signals for Normal Sinus Rhythm (NSR) RR Interval, Congestive Heart Failure (CHF) RR Interval and Atrial Fibrillation (AF) Databases [12].

**Conclusion.** In this article, we have presented a comprehensive view of HRV by Fuzzy Logic technology and thoroughly examined the peculiarities of its application and interpretation. Of all considered examples of FL analysis, the worst result is demonstrated by a patient from the AF group, while the best one belongs to a patient from the NSR group. Difference in FL Scores between these patients from NSR and CHF groups is almost 4 times, while between patients from NSR and AF groups it is almost 6 times. It appears especially important to implement such a design in portable medical devices for quick and easy interpretation of numerous parameters measured by them.

**KEY WORDS:** heart rate variability, fuzzy logic

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Martynenko Alexander**, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**Gianfranco Raimondi**, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy), 5, Piazzale Aldo Moro, Rome, Italy, 00185; e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**L. Barsi**, PhD, Sapienza University of Rome (Italy), 5, Piazzale Aldo Moro Rome, Italy, 00185.

**Budreiko Nikita**, Assistant, Department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

**Maliarova Liudmila**, Assistant, Department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

#### INTRODUCTION

The heart rate variability (HRV) is based on measuring (time) intervals between R-peaks (of RR-intervals) of an electrocardiogram (ECG) and plotting a rhythmogram on their basis with its subsequent analysis by various mathematical methods that are classified as Time Domain (TD), Frequency Domain (FD) and Nonlinear

(NM) [1, 2]. Diversity of methods and approaches to analysis of HRV is stemming from complexity and nonlinearity of the phenomenon itself, as well as from greater diversity of physiological reactions of an organism, both in normal and pathological states. Initially mentioned in [1] are 11 indicators of TD, 7 indicators of FD, 6 indicators of NM and 5 ways of graphical

analysis of NM. However, during the 25 years of HRV development and improvement since [1] had been published, the number of HRV indicators has increased significantly. This is especially true for the area of NM, where the number of distinct variants of NM indicators has increased multi-fold. Thus, for example, in [3] there are 42 various HRV indicators discussed for the area of NM. A good review of HRV metrics and norms is provided in [4], in which it is highlighted that every one of the reviewed HRV metrics – TD, FD and NM, has its own distinct features and advantages. Therefore, it appears relevant and important to incorporate currently existing HRV indicators and norms into a unified methodology, which in turn will allow to integrally assess each metric and HRV results as a whole.

## MATERIALS AND METHODS

Soft computing is a relatively new approach to solving complex problems, whenever traditional methods and algorithms prove ineffective due to extensiveness and diversity of systems in question. It includes various algorithmic methods, primary of which is fuzzy logic [5]. Fuzzy Logic (FL) has become widespread in medical diagnostics as one of the key elements of computer-aided diagnosis [6]. One of the advantages of FL is the ability to incorporate various not always accurately defined data, received from observing a system, into a unified mathematical model of a fuzzy logical argument about state of the system. In our case, we define the extent of belonging to normal state both for each distinct HRV metric – TD, FD and NM, and for a patient's HRV in general. Membership functions of any HRV index are presented on Fig. 1.

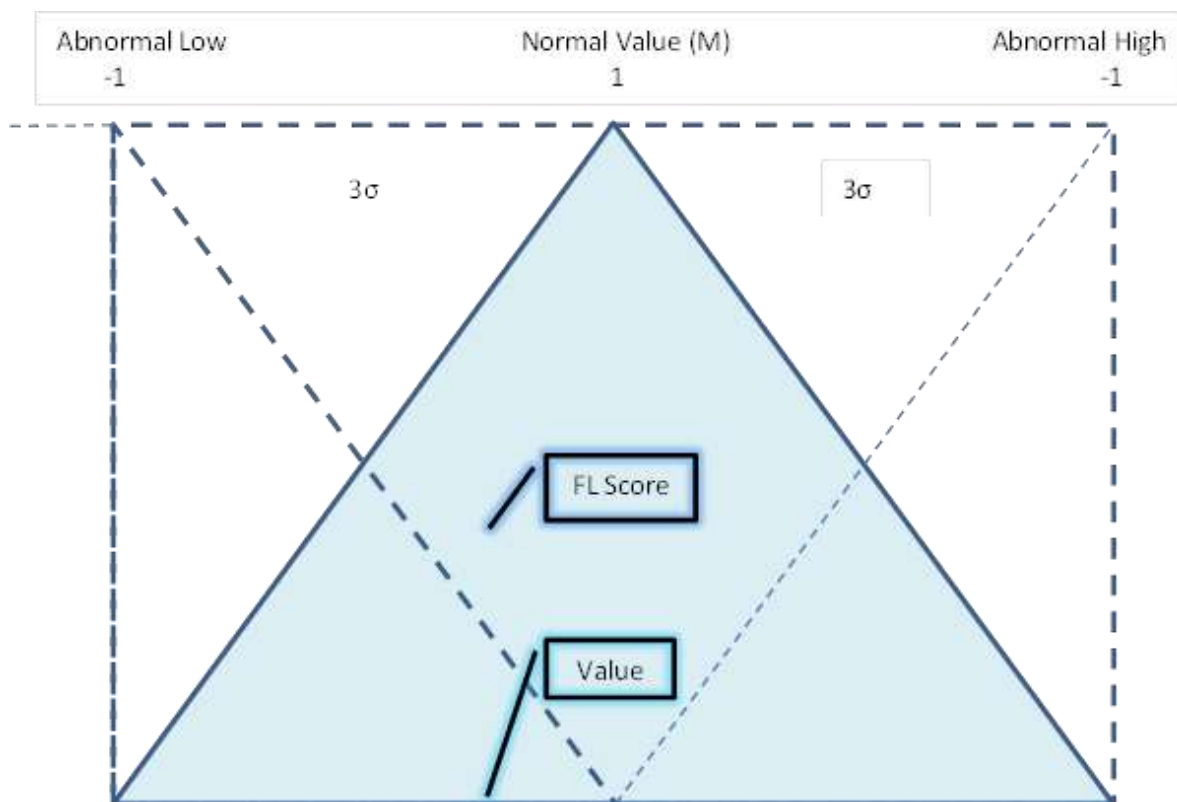


Fig. 1. Membership functions of HRV indices

We compare the notion of ‘Norm’ with a mean value of HRV, established on standard records of RR-intervals. Notions of ‘Abnormal Low’ or ‘Abnormal High’ are compared with values of indices, which are away from a mean  $M$  value by a parameter of  $3\sigma$ . Statistically, it corresponds to 99.8 % of

confidence level of validity of statement about abnormal value of a parameter. Thus, let’s construct the defuzzification rules for FL scores:

$$FL\ Score = \begin{cases} -1 \forall Value < M - 3\sigma \\ \frac{4sign(Value - M)(M - Value)}{3\sigma} + 1 \\ -1 \forall Value > M + 3\sigma \end{cases}$$

According to presented defuzzification rules, we calculate FL scores of all HRV indicators. Mean values of FL scores for each metric and for all HRV indicators will define the extent of validity of argument about normalcy of state of each metric and of the whole HRV.

In order to implement the proposed algorithm, specified parameters of mean values of HRV (M) indicators and their standard deviation ( $\sigma$ ) will be required.

Specified parameters have been found in scientific publications on HRV and presented in following groups: Mean Normal Values (disregarding additional factors), Age (taking Age into account), Gender (taking Gender and Age into account), Circadian (taking Time of Day and Age into account). All collected data are represented mostly by standard 5-minute HRV records (or 5-minute fragments of more lengthy records), with reference to a source of these data provided.

*Mean Normal Values (disregarding additional factors)*

Table 1

**Normal Values of Standard Measures of HRV, Mean  $\pm$  SD**

Time Domain Analysis of Nominal 24 hours [1, 7]		
Variable	Units	Normal Values (mean $\pm$ SD)
SDNN [1]	ms	141 $\pm$ 39
SDANN [1]	ms	127 $\pm$ 35
RMSSD [1]	ms	27 $\pm$ 12
HRV triangular index [1]		37 $\pm$ 15
Recurrence [7]	%	4.79 $\pm$ 2.33
Time Domain Analysis of Short-Term Recording [8]		
Variable	Units	Normal Values (mean $\pm$ SD)
mRR	ms	926 $\pm$ 90
SDNN	ms	50 $\pm$ 16
RMSSD	ms	42 $\pm$ 15
Spectral Analysis of Stationary Supine 5-min Recording [1, 8]		
Variable	Units	Normal Values (mean $\pm$ SD)
Total Power (TP) [1]	ms <sup>2</sup>	3466 $\pm$ 1018
Low Frequency (LF) [1]	ms <sup>2</sup>	1170 $\pm$ 416
High Frequency (HF) [1]	ms <sup>2</sup>	975 $\pm$ 203
LF [1]	nu	54 $\pm$ 4
HF [1]	nu	29 $\pm$ 3
LF/HF [1]		1.5–2.0*
LF/HF [8]		2.8 $\pm$ 2.6
Nonlinear Methods, 5-min Subsets of 24 hours RR Records [7]		
Variable	Units	Normal Values (mean $\pm$ SD)
Entropy (EnRE)		1.72 $\pm$ 0.47
Correlation Dimension (D2)		2.10 $\pm$ 0.28
Time Irreversibility ( $z > 1.96$ )		3.19 $\pm$ 1.78

\* Useless for current FL algorithm without SD

*Age (taking Age into account)*

Table 2

**Aging Effects on 24-h Heart Rate Variability and Heart Rate by Decade [9], Mean  $\pm$  SD**

Age (yr)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN Index (ms)	rMSSD (ms)	pNN50 (%)	HR (beats/min)
10–19	176 $\pm$ 38	159 $\pm$ 35	81 $\pm$ 20	53 $\pm$ 17	25 $\pm$ 13	80 $\pm$ 10
20–29	153 $\pm$ 44	137 $\pm$ 43	72 $\pm$ 22	43 $\pm$ 19	18 $\pm$ 13	79 $\pm$ 10
30–39	143 $\pm$ 32	130 $\pm$ 33	64 $\pm$ 15	35 $\pm$ 11	13 $\pm$ 9	78 $\pm$ 7
40–49	132 $\pm$ 30	116 $\pm$ 31	60 $\pm$ 13	31 $\pm$ 11	10 $\pm$ 9	78 $\pm$ 7
50–59	121 $\pm$ 27	106 $\pm$ 27	52 $\pm$ 15	25 $\pm$ 9	6 $\pm$ 6	76 $\pm$ 9
60–69	121 $\pm$ 32	111 $\pm$ 31	42 $\pm$ 13	22 $\pm$ 6	4 $\pm$ 5	77 $\pm$ 9
70–79	124 $\pm$ 22	114 $\pm$ 20	43 $\pm$ 11	24 $\pm$ 7	4 $\pm$ 5	72 $\pm$ 9
80–99	106 $\pm$ 23	95 $\pm$ 24	37 $\pm$ 12	21 $\pm$ 6	3 $\pm$ 3	73 $\pm$ 10

*Gender (taking Gender and Age into account)*

Table 3

**General age and gender dependency of HRV indices for two age clustered (25–49 years and 50–74 years) female and/or male subject groups [3], Mean ± SD**

HRV methods	HRV indices	Gender and age groups			
		Females, 25–49 y.o.	Males, 25–49 y.o.	Females, 50–74 y.o.	Males, 50–74 y.o.
Time Domain	RR, ms	901 ± 117	930 ± 133	880 ± 115	911 ± 128
	SDNN, ms	44.9 ± 19.2	45.8 ± 18.8	31.6 ± 13.6	33.0 ± 14.8
	rMSSD, ms	36.5 ± 20.1	34.0 ± 18.3	22.0 ± 13.2	20.5 ± 11.0
	pNN50, ms	0.17 ± 0.18	0.15 ± 0.16	0.05 ± 0.09	0.04 ± 0.07
Frequency Domain	LF/HF	2.09 ± 2.05	3.33 ± 3.47	2.75 ± 2.93	4.29 ± 4.06
	LF/TP	0.31 ± 0.14	0.38 ± 0.16	0.28 ± 0.13	0.31 ± 0.15
	HF/TP	0.24 ± 0.15	0.19 ± 0.13	0.17 ± 0.12	0.12 ± 0.10
	LFn, %	0.58 ± 0.19	0.67 ± 0.17	0.63 ± 0.18	0.72 ± 0.17
	HFn, %	0.42 ± 0.19	0.33 ± 0.17	0.37 ± 0.18	0.28 ± 0.17
Nonlinear Methods	Shannon En	3.08 ± 0.49	2.99 ± 0.47	2.50 ± 0.52	2.44 ± 0.49
	SD1	25.8 ± 14.2	24.1 ± 13.0	15.5 ± 9.3	14.5 ± 7.8
	SD2	57.5 ± 24.4	59.7 ± 24.2	41.3 ± 17.6	43.9 ± 20.1
	SD1/SD2	0.45 ± 0.16	0.40 ± 0.13	0.38 ± 0.15	0.34 ± 0.14
	DFA, α1	0.92 ± 0.23	0.98 ± 0.22	1.06 ± 0.24	1.13 ± 0.23
	DFA, α2	0.91 ± 0.20	0.87 ± 0.22	0.98 ± 0.17	0.97 ± 0.20

*Circadian (taking Time of Day and Age into account)*

Table 4

**Normal Values of Standard Measures of HRV [10], Mean±SE**

Age, years	20–39		40–59		60–80	
Times of Day	day	night	day	night	day	night
<i>Time Domain</i>						
mRR, ms	754 ± 35	883 ± 33	832 ± 19	963 ± 20	832 ± 15	937 ± 22
SDNN-i, ms	59.8 ± 3.7	67.8 ± 3.5	51.6 ± 1.7	56.5 ± 1.8	45.0 ± 1.7	49.7 ± 2.3
SDANN, ms	84 ± 6.0	133 ± 9.6	77.5 ± 3.8	88.6 ± 5.1	76.6 ± 2.9	90.1 ± 5.3
RMSSD, ms	32.2 ± 2.9	42.3 ± 3.3	27.7 ± 1.2	32.5 ± 2.2	26.0 ± 1.7	29.5 ± 1.7
pNN50, %	9.8 ± 2.4	17.5 ± 2.6	6.3 ± 0.8	10.2 ± 2.2	4.8 ± 0.9	7.1 ± 1.1
<i>Frequency Domain</i>						
VLF, ms <sup>2</sup>	1677 ± 136	2587 ± 251	1542 ± 145	1994 ± 133	1146 ± 89	1505 ± 124
LF, ms <sup>2</sup>	810 ± 92	1347 ± 110	710 ± 63	922 ± 100	454 ± 64	661 ± 73
HF, ms <sup>2</sup>	540 ± 98	1113 ± 125	386 ± 25	528 ± 53	258 ± 26	344 ± 34
LF/HF	1.50 ± 0.39	1.21 ± 0.19	1.83 ± 0.20	1.74 ± 0.2	1.85 ± 0.17	1.94 ± 0.14
LFn, %	59.8 ± 2.2	54.6 ± 1.9	64.8 ± 1.8	63.5 ± 2.5	62.8 ± 2.0	64.5 ± 1.8
HFn, %	40.1 ± 2.2	45.3 ± 1.9	35.1 ± 1.7	36.4 ± 2.5	37.1 ± 2.0	35.4 ± 1.8

In order to demonstrate the proposed algorithm in action, we used long-term HRV records by Massachusetts Institute of Technology – Boston’s Beth Israel Hospital (MIT-BIH) from [11] (<http://www.physionet.org>), a free-access, on-line archive of physiological signals. Normal Sinus Rhythm (NSR) RR Interval Database includes beat annotation files for 54 long-term ECG recordings of subjects in normal sinus rhythm (30 men, aged 28.5 to 76, and

24 women, aged 58 to 73). Congestive Heart Failure (CHF) RR Interval Database includes beat annotation files for 29 long-term ECG recordings of subjects aged 34 to 79, with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III). Subjects include 8 men and 2 women; gender of the remaining 21 subjects is not known. The original electrocardiography (ECG) signals for both NSR and CHF RR interval databases were digitized at 128 Hz, and the beat annotations



were obtained by automated analysis with manual review and correction. The MIT-BIH Atrial Fibrillation (AF) Database [12] includes 25 long-term ECG recordings of human subjects with atrial fibrillation (mostly paroxysmal). The individual recordings are each 10 hours in duration, and contain two ECG signals each sampled at 250 samples per second with 12-bit resolution over a range of  $\pm 10$  millivolts. The original analog recordings were made at Boston's Beth Israel Hospital (now the Beth Israel Deaconess Medical Center) using ambulatory ECG recorders with a typical recording bandwidth of approximately 0.1 Hz to 40 Hz.

## RESULTS AND DISCUSSION

Demonstration of performance of the proposed algorithm and interpretation of FL results will be done on randomly selected HRV records of MIT-BIH Database for NSR, CHF and AF groups. Numbers of analyzed records, information about field and age of patients (if such information was available), as well as results of FL analysis are presented in Table 5. As a norm, for the purposes of FL analysis we have used data from various tables 1–4 to provide completeness of study for each metric – TD, FD and NM.

Table 5

**FL analysis for TD, FD, NM and total HRV (NSR, CHF and AF patients)**

HRV index	NSR (nsr002) Male, 67 y.o.		CHF (chf204) Male, 62 y.o., NYHA class III		AF (03665) before AF episode		AF (03665) AF episode	
	Value	FL score	Value	FL score	Value	FL score	Value	FL score
<b>Time Domain (TD)</b>								
mRR, ms	915	0.958	741	-0.771	1137	-1.000	1157	-1.000
SDNN, ms	51	-0.622	25	0.279	162	-1.000	224	-1.000
rMSSD, ms	25	0.455	17	0.576	278	-1.000	326	-1.000
pNN50, %	4.8	1.000	0.9	-1.000	15	-1.000	87	-1.000
HRV TI	13.7	-1.000	5.5	-1.000	31	0.467	5.7	-1.000
Recurrence, %	13	-1.000	30	-1.000	23	-1.000	8	-0.837
<b>Mean of FL score for TD (subtotal)</b>		<b>-0.035 (-0.209)</b>		<b>-0.486 (-2.916)</b>		<b>-0.756 (-4.533)</b>		<b>-0.973 (-5.837)</b>
<b>Frequency Domain (FD)</b>								
TP, ms	3332	0.824	984	-1.000	756	-1.000	4266	-0.048
LFn, %	57	-1.000	55	-1.000	9	-1.000	27	-1.000
HFn, %	43	-1.000	45	-1.000	91	-1.000	73	-1.000
LF/HF	1.35	0.034	1.23	-0.005	0.1	-0.376	0.37	-0.287
LF/TP	0.06	-1.000	0.03	-1.000	0.02	-1.000	0.26	0.556
HF/TP	0.04	-0.067	0.02	-0.333	0.19	0.067	0.70	-1.000
<b>Mean FL score for FD (subtotal)</b>		<b>-0.368 (-2.209)</b>		<b>-0.723 (-4.338)</b>		<b>-0.718 (-4.309)</b>		<b>-0.463 (-2.779)</b>
<b>Nonlinear Methods (NM)</b>								
Entropy, EnRE	1.70	0.943	0.99	-1.000	0.96	-1.000	1.30	-0.191
Correlation dimension, D2	1.99	0.476	1.78	-0.524	2.47	-1.000	8.98	-1.000
Irreversibility, z	2.18	0.243	2.80	0.708	3.93	0.446	1.78	-0.056
Poincare Plot, SD1/SD2	0.12	-1.000	0.15	-0.081	1.59	-1.000	1.05	-1.000
DFA, $\alpha_1$	1.43	-0.739	1.00	0.246	0.20	-1.000	0.57	-1.000
DFA, $\alpha_2$	1.07	0.333	1.83	-1.000	0.17	-1.000	0.57	-1.000
<b>Mean of FL score for NM (subtotal)</b>		<b>0.043 (0.256)</b>		<b>-0.275 (-1.651)</b>		<b>-0.759 (-4.554)</b>		<b>-0.708 (-4.247)</b>
<b>Mean of FL score (Total)</b>		<b>-0.12 (-2.16)</b>		<b>-0.50 (-8.91)</b>		<b>-0.74 (-13.39)</b>		<b>-0.72 (-12.86)</b>
<b>Total state of HRV (defuzzification)</b>	<b>Premorbid 88 % Abnormal 12 %</b>		<b>Abnormal 50 % Premorbid 50 %</b>		<b>Abnormal 74 % Premorbid 26 %</b>		<b>Abnormal 72 % Premorbid 28 %</b>	

Let us analyze the results shown in Table 5, in greater detail:

*Normal Sinus Rhythm (NSR)*. Premorbid state of HRV is 88 % and 12 % total abnormality are ‘true’. The best metric is NM: 96 % of premorbid state of HRV and 4 % of normal state are ‘true’. The worst metric is FD: 63 % of premorbid state of HRV and 37 % of abnormality are ‘true’.

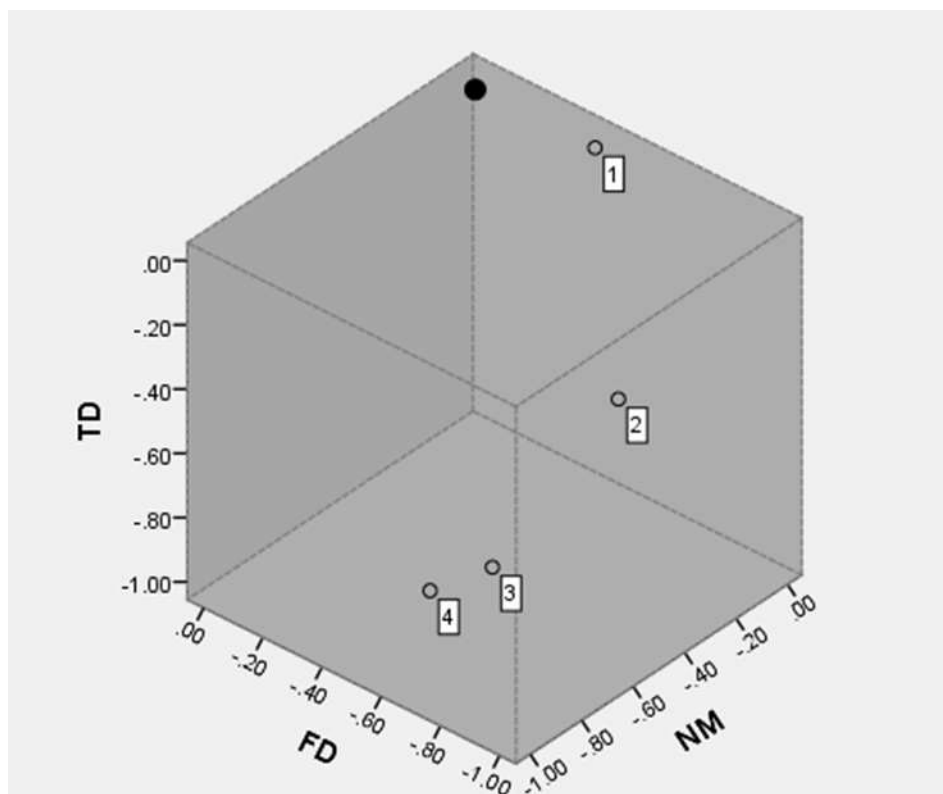
*Congestive Heart Failure (CHF)*. 50 % total abnormality is ‘true’. The best metric is NM: 72 % of premorbid state of HRV and 28 % of abnormality are ‘true’. The worst metric is FD: 72 % of abnormality is ‘true’.

*Atrial Fibrillation (AF)*. 74 % total abnormality is ‘true’ for before/after AF episodes. During AF episode 72 % total abnormality is ‘true’. Therefore, despite significant discrepancy of some HRV indicators, total difference in FL Scores before AF episodes and during an AF episode

is just about 2 %, since it is one and the same patient and the indicators have been measured in a small time range ( $\ll 24$  h.). The best metric is FD for both cases and during AF is better than before/after AF. The worst metric is TD during AF and NM for before/after AF episodes.

Combined view for all HRV metrics showed on the Fig. 2. All patients from Tabl. 5 presented together with point for 100% of ‘true’ Premorbid state (TD – 0, FD – 0, NM – 0).

Of all considered examples of FL analysis, the worst result is demonstrated by a patient from the AF group, while the best one belongs to a patient from the NSR group. Difference in FL Scores between these patients from NSR and CHF groups is almost 4 times, while between patients from NSR and AF groups it is almost 6 times.



**Fig. 2. Combined view for HRV metrics (patients from Tabl. 5: 1 – NSR; 2 – CHF; 3 – AF ‘before episode’; 4 – AF ‘during episode’).**

**CONCLUSIONS**

HRV is a complex phenomenon, study of which requires various approaches and methods. HRV metrics are characterized concisely and clearly in [4]: ‘Time-domain indices of HRV quantify the amount of

variability in measurements of the interbeat interval (IBI), which is the time period between successive heartbeats... Frequency-domain measurements estimate the distribution of absolute or relative power into four frequency bands...Non-linear indices measure the unpredictability and complexity

of a series of IBIs'. However, a comprehensive view of HRV is only possible when there is a technology similar to Fuzzy Logic, one that allows to combine all used methods and approaches into an integral assessment. In this article, we have presented a technology similar to Fuzzy Logic and

thoroughly examined the peculiarities of its application and interpretation. It appears especially important to implement such a design in portable medical devices for quick and easy interpretation of numerous parameters measured by them.

## REFERENCES

1. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. (1996). *Circulation*, 1996. vol. 93, iss. 5, pp.1043–1065.
2. Yabluchansky N., Martynenko A. (2010). *Heart Rate Variability for clinical practice*. 2010. Kharkiv, Univer. Press, 131 p. (in Russ.) depositary: <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>
3. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. (2015) Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLoS ONE*. 2015; 10 (3): e0118308
4. Shafler F., Ginsberg J.P. (2017). An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms // *Frontiers in Public Health*, v. 5, art. 258, p.1–17. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
5. Dogan I. An Overview of Soft Computing. *Procedia Computer Science*. 12th International Conference on Application of Fuzzy Systems and Soft Computing, ICAFS 2016, Vienna, Austria. 102: 34–38 <https://doi.org/10.1016/j.procs.2016.09.366>
6. Yanase J., Triantaphyllou E. (2019). A Systematic Survey of Computer-Aided Diagnosis in Medicine: Past and Present Developments // *Expert Systems with Applications*. 138:112821. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2019.112821>
7. Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Time Irreversibility and Complexity of Heart Rate Variability. *Journal of V. N. Karazin` KhNU Series «Medicine»*. 2021; 41: 5–15. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-41-01>
8. Nunan D., Sandercock G., Brodie D. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33: 1407–1417.
9. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998
10. Nastanova z kardiologii (2009). Red. Kovalenko V.M., Kyiv, MOPIOH, 2009, 1368 p. [in Ukrainian]
11. Goldberger, A.L. et al. (2000). Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 2000, 101, 215–220.
12. Moody GB, Mark RG. (1983). A new method for detecting atrial fibrillation using R-R intervals. *Computers in Cardiology*, 1983, 10: 227–230.

## НЕЧІТКА ЛОГІКА В ДІАГНОСТИЦІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

*Мартиненко О., Раймонді Д., Барсі Л., Будрейко М., Малярова Л.*

**Вступ.** Варіабельність серцевого ритму (ВСР) базується на вимірюванні (часу) інтервалів між R-піками (RR-інтервалів) електрокардіограми (ЕКГ) з поданням їх у вигляді ритмограми і подальшого аналізу різними математичними, які класифікуються як методи (метрики) тимчасової області, частотної області і нелінійні. Різноманітність методів і підходів до аналізу ВСР обумовлено комплексністю і нелінійністю самого явища, а також великою різноманітністю фізіологічних реакцій організму, як в нормі, так і при патологічних станах. Тому, видається актуальним і важливим інкорпорування наявних на сьогоднішній день показників і норм ВСР в єдину методіку, що дозволяє інтегрально оцінити кожну з метрик і результати ВСР в цілому.

**Мета.** У статті запропоновано алгоритм нечіткої логіки (FL) для включення в єдине уявлення кожної з метрик – тимчасової області (TD), частотної області (FD), нелінійних методів (NM) і ВСР в цілому.

**Матеріали та методи.** Ми визначаємо за допомогою FL ступінь приналежності до нормального стану як для кожного окремого показника ВСР – TD, FD і NM, так і для ВСР пацієнта в цілому. Визначено функції приналежності до будь-якого індексу ВСР і правила дефузифікації для оцінок FL. Для реалізації запропонованого алгоритму в наукових публікаціях по ВСР знайдені задані параметри середніх значень показників ВСР (M) і їх стандартного відхилення ( $\sigma$ ) [1, 3, 7, 8, 9, 10]. Демонстрація

роботи запропонованого алгоритму виконувалася на підставі 24-годинних записів ВСП з бази даних MIT-BIH [11] для пацієнтів з нормальним синусовим ритмом (NSR), серцевою недостатністю (CHF) і фібриляції передсердь (AF) [12].

**Результати і висновки.** Цілісний погляд на ВСП можливий тільки тоді, коли є технологія, подібна нечіткої логіки, що дозволяє об'єднати всі використовувані методи і підходи в інтегральну оцінку. Ми представили подібну FL технологію в цій статті і докладно розглянули особливості її застосування та інтерпретації. З усіх розглянутих прикладів FL аналізу найгірший результат демонструє пацієнт з групи AF, а найкращий з групи NSR. Відмінність в FL оцінках у даних пацієнтів з груп NSR і CHF становить майже 4 рази, а у NSR і AF – майже 6 раз. Особливо важливим є імплементація подібної розробки в носяться медичних пристроях для швидкої і легкої інтерпретації численних параметрів, які вони вимірюють.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, нечітка логіка

#### **ИНФОРМАЦИЯ ПРО АВТОРИВ**

**Мартиненко Олександр**, д. фіз-мат. н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**Ж. Раймонди**, д. мед. н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro, 5, Рим, Італія, 00185, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**Л. Барсі**, доктор філософії, Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro 5, Рим, Італія, 00185.

**Будрейко Микита**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

**Малярова Людмила**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

#### **НЕЧЕТКАЯ ЛОГИКА В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

***Мартыненко А., Раймонди Д., Барси Л., Будрейко Н., Малярова Л.***

**Введение.** Вариабельность сердечного ритма (ВСП) базируется на измерении (времени) интервалов между R-пиками (RR-интервалов) электрокардиограммы (ЭКГ) с представлением их в виде ритмограммы и последующего анализа различными математическими, которые классифицируются как методы (метрики) временной области, частотной области и нелинейные. Разнообразие методов и подходов к анализу HRV обусловлено комплексностью и нелинейностью самого явления, а также большим разнообразием физиологических реакций организма, как в норме, так и при патологических состояниях. Поэтому, представляется актуальным и важным инкорпорирование имеющихся на сегодняшний день показателей и норм HRV в единую методику, позволяющую интегрально оценить каждую из метрик и результаты HRV в целом.

**Цель.** В статье предложен алгоритм нечеткой логики (FL) для включения в единое представление каждой из метрик – временной области (TD), частотной области (FD), нелинейных методов (NM) и ВСП в целом.

**Материалы и методы.** Мы определяем с помощью FL степень принадлежности к нормальному состоянию как для каждого отдельного показателя ВСП – TD, FD и NM, так и для ВСП пациента в целом. Определены функции принадлежности к любому индексу ВСП и правила дефuzziфикации для оценок FL. Для реализации предложенного алгоритма в научных публикациях по ВСП найдены заданные параметры средних значений показателей ВСП ( $M$ ) и их стандартного отклонения ( $\sigma$ ) [1, 3, 7, 8, 9, 10]. Демонстрация работы предложенного алгоритма выполнялась на основании 24-часовых записей ВСП из базы данных MIT-BIH [11] для пациентов с нормальным синусовым ритмом (NSR), сердечной недостаточностью (CHF) и фибрилляцией предсердий (AF) [12].

**Результаты и выводы.** Цельный взгляд на ВСП возможен только тогда, когда есть технология, подобная нечеткой логике, позволяющая объединить все используемые методы и подходы в интегральную оценку. Мы представили подобную FL технологию в настоящей статье и подробно рассмотрели особенности ее применения и интерпретации. Из всех рассмотренных примеров FL анализа худший результат демонстрирует пациент из группы AF, а наилучший из группы NSR. Отличие в FL оценках у данных пациентов из групп NSR и CHF составляет почти 4 раза, а у NSR и AF – почти 6 раз. Особенно важным представляется имплементация подобной разработки в носимых медицинских устройствах для быстрой и легкой интерпретации многочисленных параметров, которые они измеряют.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, нечеткая логика

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Мартыненко Александр**, д. физ-мат. н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**Ж. Раймонди**, д. мед. н., проф., Университет Рима «Сапиенза», 5, Piazzale Aldo Moro, Рим, Италия, 00185, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**Л. Барси**, доктор философии, Университет Рима «Сапиенза», 5, Piazzale Aldo Moro, Рим, Италия, 00185.

**Будрейко Никита**, ассистент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

**Малярова Людмила**, ассистент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 05.04.2021 року*

*Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ З УРАХУВАННЯМ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ

*Богмат Л. Ф., Ніконова В. В., Шевченко Н. С., Головка Т. О., Бессонова І. М.*

**Резюме.** У пацієнтів із ревматоїдним артритом ризик серцево-судинних захворювань, які пов'язані з атеросклерозом, значно збільшується у порівнянні з загальною популяцією. Дослідження когорти дітей та дорослих молодого віку свідчить про те, що атеросклеротичний процес, як правило, починається задовго до його клінічної маніфестації, а ступінь змін судин пов'язана як з кількістю факторів ризику, так і з їх інтенсивністю. Використання базисних препаратів у ревматологічних хворих сприяло зниженню кардіоваскулярної смертності, переважно за рахунок ліквідації активності процесу, яка сама по собі є індуктором виникнення та прогресування атеросклерозу.

**Мета дослідження** – встановити характер змін ліпідного спектру крові у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом під впливом базисної терапії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 85 дітей (8–18 років), хворих на ювенільний ідіопатичний артрит з оліго- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами захворювання, двічі з інтервалом в 1 рік. Показники ліпідного спектру крові визначали за рівнем: загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності та коефіцієнту атерогенності ферментативним методом на біохімічному автоматичному аналізаторі-фотометрі А25, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності розрахунковим методом.

**Результати дослідження.** Аналіз ліпідограм в цілому по групі показав, що у пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом вірогідно вищими були показники загального холестерину ( $p < 0,05$ ), тенденція до підвищення рівня тригліцеридів, холестерину низької щільності та дуже низької щільності, що призводило до зростання рівня коефіцієнту атерогенності. При аналізі ліпідного спектру крові через рік відмічено тенденцію до зниження рівня атерогенних та підвищення антиатерогенних фракцій ліпідного спектру із нормалізацією коефіцієнту атерогенності. В групі хворих, які отримували монотерапію метотрексатом, через один рік суттєвих змін в ліпідному спектрі крові не відмічено. На тлі комбінованої базисної терапії відбувається нормалізація ліпідного спектру крові, а саме – зниження загального холестерину, приріст ліпопротеїдів високої щільності, зниження рівня тригліцеридів ( $p < 0,01$ ), холестерину низької щільності ( $p < 0,05$ ), як наслідок, значне зниження коефіцієнту атерогенності ( $p < 0,01$ ).

**Висновок.** Динаміка змін показників ліпідного спектру крові у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом підтверджує необхідність використання комбінованої базисної терапії не тільки для контролю основного патологічного процесу, а й для профілактики розвитку атерогенних дисліпопротеїдемій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ювенільний ідіопатичний артрит, ліпідний спектр, терапія, діти

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Богмат Людмила Феодосіївна**, д. мед. н., професор, зав. відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118; професор кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022. e-mail: bogmatLF@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

**Ніконова Вікторія Вадимівна**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118, e-mail: viktoriavvn@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

**Шевченко Наталя Станіславівна**, д. мед. н., зав. каф. педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; д. мед. н., ведучий науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118. e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

**Головко Тетяна Олексіївна**, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022. e-mail: golovko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

**Бессонова Ірина Миколаївна**, старший науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52 А, Харків, Україна, 61118, доцент кафедри педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022. e-mail: irina\_bessonova@yahoo.com, ORCID ID: <https://orsid.org/0000-0002-8473-8365>

У дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), який пов'язаний з атеросклерозом, значно збільшується у порівнянні з загальною популяцією [1, 2, 3]. Дослідження когорти дітей та дорослих молодого віку свідчать про те, що атеросклеротичний процес, як правило, починається задовго до його клінічної маніфестації, а ступінь атеросклеротичних змін судин пов'язана як з кількістю факторів ризику, так і з їх інтенсивністю [4].

Наукові розробки останніх років підтвердили, що сам ревматичний процес може змінювати ліпідний профіль із підвищенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів і зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності, і він стає проатерогенним [1, 10]. Особлива роль у цих процесах належить прозапальним цитокинам (інтерлейкін-1 і 6, фактор некрозу пухлини-альфа (ФНО- $\alpha$ )), які підтримують розвиток і прогресування не тільки ревматичного процесу, але й атеросклерозу [2, 6]. Через взаємодію холестерину з запальними цитокинами процес формування дисліпідемій у пацієнтів із РА більш складний, ніж у осіб в загальній популяції. У деяких хворих, при наявності ознак активного запального процесу, рівень загального холестерину і ХС ЛПНЩ знижується, із паралельним парадоксальним набуттям прозапальних властивостей ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ). Це прискорює формування дисфункції ендотелію і утворення бляшок. Подібний стан визначено як «ліпідний парадокс при РА», який характеризується особливим гіполіпідемічним ефектом системного запалення, пов'язаного з ревматичним процесом [7, 8].

Прояви дисліпопротеїдемії та формування атеросклеротичних уражень в подальшому можуть посилюватись на тлі

протизапальної терапії. Так, у хворих із РЗ, які приймають глюкокортикостероїди (ГКС), частіше виявляються атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, а також значно раніше відбувається потовщення комплексу інтіма-медіа (КІМ) сонних артерій у порівнянні з пацієнтами, які не отримували ГКС. ГКС-терапія призводить до накопичення також і традиційних кардіоваскулярних факторів ризику – порушення метаболізму глюкози та інсуліну, підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла [10].

Разом із тим відомо, що негативний вплив на судинну стінку, згортання крові і артеріальний тиск лікарських засобів, які є базисними у хворих на ревматичні захворювання, може компенсуватися «антиатерогенною» їх дією за рахунок ліквідації «запального» компоненту атеротромбозу. Крім того, використання базисних препаратів у ревматологічних хворих сприяло зниженню кардіоваскулярної смертності, переважно за рахунок ліквідації активності процесу, яка сама по собі є індуктором виникнення та прогресування атеросклерозу, персистоючої тромбоцитарної агрегації, дисфункції ендотелію із ремоделюванням артерій [11, 12].

Тому, метою даного дослідження було – встановити характер змін ліпідного спектру крові у дітей із ЮІА під впливом базисної терапії.

## **ОБ'ЄМ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 85 дітей (8–18 років) хворих на ЮІА з оліго- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами захворювання, в процесі динамічного спостереження з інтервалом в один рік. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі: 63 (66,2 %) дівчинки та 22 (33,8 %) хлопчика ( $p < 0,05$ ).

Для встановлення діагнозу керувалися протоколами діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей

(Наказ МОЗ № 362 від 2005 р.), та «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» (Наказ МОЗ від 22.10.2012 р. № 832). Проводилось клініко-лабораторне дослідження: клінічне обстеження пацієнтів, визначення ступеня активності захворювання (показники активності запального процесу (С-реактивний протеїн (СРБ), фібриноген (ФГ)), наявність імунологічних маркерів автоімунного процесу (антинуклеарні антитіла (АНА), ревматоїдний фактор (РФ)), рентгенологічне та ультразвукове обстеження суглобів.

Показники ліпідного спектру крові визначали за рівнем загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА) ферментативним (CHOD-PAPP) методом на біохімічному автоматичному аналізаторі-фотометрі А 25, ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розрахунковим методом. Показники рівня ЗХС в сироватці крові визначались ферментативним методом в діапазоні від 2,0–10,0 ммоль/л та похибкою  $\pm 7\%$ , ТГ – в діапазоні від 0,15–4,5 ммоль/л з похибкою  $\pm 7\%$ .

Розрахунок ХС ЛПДНЩ проводився за формулою 1:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \frac{\text{Тригліцериди}}{2,2 \text{ (тригліцериди менше 4,2 ммоль/л)}} \quad (1)$$

При показниках ТГ більше 4,2 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ не розраховувались.

Розрахунок ХС ЛПНЩ проводився за формулою 2:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ}) \quad (2)$$

Показники коефіцієнту атерогенності (КА) визначалися за формулою 3:

$$\text{КА} = \frac{(\text{загальний холестерин} - \text{ЛПВЩ})}{\text{ЛПВЩ}} \quad (3)$$

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакету прикладних програм (MSExcel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовувались параметричні (t-критерій Ст'юдента (р), кутового перетворення Фішера) та непараметричні критерії (Вілкоксона-Манна-Уїтні), а для

визначення взаємозв'язку та взаємовпливу окремих складових проводився кореляційний та регресійний аналізи. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп та логістичному аналізі приймався рівним 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз ліпідограм дітей, хворих на ЮІА, показав, що показники ЗХС були вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ), рівні ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ мали тенденцію до підвищення, в порівнянні з контрольною групою. Це призводило до зростання рівня КА – показника атерогенності виявлених дисліпопротеїдемій. Аналіз ліпідного спектру крові через рік виявив тенденцію до зниження рівня атерогенних та підвищення антиатерогенних фракцій ліпідного спектру із нормалізацією КА (табл. 1).

Для подальшого аналізу виділено підгрупи дітей, в яких реєструвались основні несприятливі зміни ліпідного спектру крові, а саме група хворих з високими рівнями ХС ЛПНЩ (понад 3,20 ммоль/л), група з високими ТГ (понад 1,30 ммоль/л) та група із низьким рівнем ХС ЛПВЩ (менш 1,03 ммоль/л).

В підгрупі хворих з високим рівнем ХС ЛПНЩ (10 осіб) виявлено, крім підвищеного рівня ЗХС, тенденцію до підвищення рівня ТГ та КА. При обстеженні через рік, на тлі лікування базисними препаратами основного захворювання (метотрексат, анти-ФНО), відбувалось зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), тенденція до зниження ТГ та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і, як наслідок, нормалізація КА.

В групі з високим рівнем ТГ (7 осіб), при першому дослідженні, зареєстровано підвищення рівня ЗХС та високий рівень ХС ЛПНЩ. При обстеженні через рік у цих дітей відбувався ще більший приріст рівня ТГ ( $p < 0,05$ ) із підвищенням рівня ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Тобто, не дивлячись на те, що всі діти отримували базисну терапію і активність ЮІА у них була мінімальною, у частини з них зберігалися стійкі порушення в ліпідному спектрі крові за рахунок ТГ. Слід зазначити, що у всіх хворих з цієї підгрупи



виявлено серопозитивний за АНА варіант ЮІА. Показники ліпідного спектру крові у

хворих із ЮІА приведені у табл. 1.

Таблиця 1

**Показники ліпідного спектру крові у хворих із ЮІА при першому дослідженні та в динаміці спостереження (через 12 місяців), М ± m**

	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ХСЛПДНЩ, ммоль/л	Коефіцієнт атерогенності, у.о.
Показники ліпідного спектру у хворих із ЮІА в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 85	5,01 ± 0,10*	1,48 ± 0,06	3,02 ± 0,15	1,03 ± 0,07*	0,52 ± 0,05*	2,37 ± 0,17
2 дослідження n – 85	4,69 ± 0,11	1,56 ± 0,05	2,73 ± 0,16	0,88 ± 0,05	0,41 ± 0,02	2,04 ± 0,11
Група контролю n – 19	3,8 ± 0,20	1,32 ± 0,08	2,34 ± 0,10	0,72 ± 0,06	0,14 ± 0,01	1,87 ± 0,15
Показники ліпідного спектру у хворих із ЮІА з високим рівнем ХС ЛПНЩ в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 20	5,62 ± 0,32	1,49 ± 0,09	3,71 ± 0,09	0,98 ± 0,10	0,46 ± 0,05	2,79 ± 0,32
2 дослідження n – 20	4,50 ± 0,27	1,60 ± 0,07	2,53 ± 0,14*	0,82 ± 0,08	0,38 ± 0,03	2,56 ± 0,1
Показники ліпідного спектру у хворих із ЮІА з високим рівнем ТГ в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 10	5,00 ± 0,28	1,56 ± 0,18	2,85 ± 0,12	1,33 ± 0,08	0,60 ± 0,12	2,25 ± 0,60
2 дослідження n – 10	4,65 ± 0,45	1,50 ± 0,17	2,39 ± 0,26	1,69 ± 0,07*	0,78 ± 0,11*	2,11 ± 0,1
Показники ліпідного спектру у хворих із ЮІА з низьким рівнем ХС ЛПВЩ в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 10	4,66 ± 0,29	0,89 ± 0,03	2,78 ± 0,29	1,13 ± 0,15	0,59 ± 0,11	3,64 ± 0,36
2 дослідження n – 10	4,36 ± 0,23	1,66 ± 0,12*	2,26 ± 0,32	0,96 ± 0,26	0,44 ± 0,06	1,63 ± 0,44**
Показники ліпідного спектру крові на тлі терапії метотрексатом в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 75	5,00 ± 0,11	1,50 ± 0,06	3,08 ± 0,15	0,87 ± 0,03	0,37 ± 0,02	2,16 ± 0,15
2 дослідження n – 75	4,75 ± 0,13	1,56 ± 0,04	2,75 ± 0,21	1,00 ± 0,08	0,46 ± 0,05	2,06 ± 0,12
Показники ліпідного спектру крові на тлі комбінованої базисної терапії (метотрексат + адалімуаб) в динаміці спостереження (через 12 місяців)						
1 дослідження n – 10	4,97 ± 0,33	1,38 ± 0,24	3,14 ± 0,30	1,01 ± 0,18	0,45 ± 0,07	2,90 ± 0,35
2 дослідження n – 10	4,09 ± 0,22	1,57 ± 0,16	2,13 ± 0,21*	0,86 ± 0,11	0,39 ± 0,02	1,61 ± 0,14 **
* p < 0,05, ** p < 0,01, достовірність відмінностей при порівнянні результатів з групою контролю						

В підгрупі пацієнтів, у яких при першому дослідженні встановлено низький рівень ХС ЛПВЩ (10 осіб), був досить високим рівень ТГ та найвищий рівень КА. У дітей цієї підгрупи встановлено поліартикулярний варіант ЮІА, серопозитивний по АНА, і 50,0 %

дітей отримували комбіновану базисну терапію (метотрексат + адалімуаб). При дослідженні через рік у них відбулось істотне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (p < 0,05), тенденція до зниження ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, а також нормалізація КА (p < 0,01).

Ураховуючи зміни ліпідограм на тлі терапії, ми проаналізували стан ліпідного спектру крові у хворих на ЮІА при динамічному спостереженні з урахуванням базисної терапії метотрексатом (МТХ). Встановлено, що у цих дітей з інтервалом в один рік суттєвих змін в ліпідному спектрі крові не відбулось.

Для з'ясування впливу біологічної базисної терапії на ліпідний гомеостаз виділена підгрупа дітей, які отримували комбіновану базисну терапію МТХ з імунобіологічним препаратом (ІБП), а саме блокатором ФНП- $\alpha$  (10 осіб). Слід зазначити, що всі діти з цієї групи хворіли на ЮІА понад три роки, мали серопозитивний по АНА, оліго- (4 дитини) та поліарткулярний (6 пацієнтів) варіант артриту. В цій підгрупі пацієнтів на тлі комбінованої базисної терапії відбувається нормалізація ліпідного спектру крові, а саме – зниження ЗХС, приріст ХС ЛПВЩ, зниження рівня ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ та ХС ЛПДНЩ і, як наслідок, значне зниження КА ( $p < 0,01$ ).

Для виявлення незалежних детермінант, які впливають на формування атерогенних дисліпідемій у дітей, хворих на ЮІА, проведено кореляційний і множинний лінійний регресійний аналіз. При першому дослідженні встановлено достовірні кореляційні зв'язки між підвищеним рівнем антинуклеарних антитіл (маркером автоімунного запалення) та коефіцієнтом атерогенності ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем ХС ЛПДНЩ ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ); а також прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ХС ЛПНЩ та ЦІК ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,04$ ). Між показниками, що отримані через рік, кореляційні зв'язки не простежуються. Інші ліпідні фракції не показали будь-якої значущої кореляції з маркерами запалення.

В результаті множинного регресійного аналізу з покроковим виключенням незначущих перемінних, побудована математична модель прогнозу формування атерогенних дисліпопротеїдемій у дітей, хворих на ЮІА, за даними окремих показників. Їх взаємозалежність при першому дослідженні була представлена наступними формулами:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3,9184 + 0,0974494 \cdot \text{АНА} + 3,46668 \cdot \text{ЦІК} + 0,568087 \cdot \text{ФГ}$$

$$(R = 94,68 \% ; R^2 = 87,58 \% ; p < 0,02).$$

$$\text{ТГ} = 0,0550007 + 0,281653 \cdot \text{АНА} + 0,153077 \cdot \text{ЦІК} + 0,00740288 \cdot \text{ФГ}$$

$$(R = 84,27 \% ; R^2 = 74,83 \% ; p < 0,01).$$

Згідно з формулами, рівні ХС ЛПНЩ та ТГ, які є проатерогенними фракціями ліпідного спектру крові, у дітей хворих на ЮІА, залежать від маркерів запальної активності патологічного процесу з високою прогнозованою точністю, про що свідчать коефіцієнти детермінації ( $R = 87,58 \%$  та  $R^2 = 74,83 \%$ ; відповідно).

При дослідженні через рік дані закономірності були відсутні, коефіцієнти детермінації склали для ХС ЛПНЩ лише:  $R = 32,22 \%$  та  $R^2 = 15,08 \%$ ;  $p > 0,7$ ; для ТГ  $R = 46,90 \%$  та  $R^2 = 34,50 \%$ ;  $p > 0,5$ .

## **ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Відомо, що ураження судин при наявності дисліпідемій в дитячому віці є дуже незначними і їх прогресування у більшості пацієнтів відбувається повільно із малою швидкістю. Отримані результати підтвердили наявність у дітей з ЮІА на тлі хронічного запального процесу субклінічних ознак атеросклерозу, що може виявлятися вже на ранніх етапах захворювання [4, 5] і, в свою чергу, можуть змінюватись більш інтенсивно. При наявності запалення метаболізм ліпідів значно ускладнюється, особливо при автоімунних захворюваннях, і виникають порушення ліпідного обміну зі зміщенням ліпідного спектру крові у бік атерогенних фракцій.

Високий рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і низький рівень ХС ЛПВЩ є ознаками атерогенних дисліпідемій. Зазначені зміни у дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом реєструються навіть до появи виражених клінічних його проявів, що показано в ретроспективних дослідженнях [6]. Проведене дослідження також показало, що і у дітей з ЮІА, відбуваються вищевказані зміни ліпідного спектру крові, присутні всі зазначені складові формування атеросклерозу. Разом з тим, не зафіксовано проявів «ліпідного парадоксу», що співпадає з думкою окремих авторів, які не знаходять даний феномен у дітей та підлітків [18].

Вивчення динаміки змін фракційного складу ліпідного спектру крові у дітей із ЮІА за умов подальшого його розвитку та лікування виявило загалом позитивні зсуви. Незважаючи на провідний чинник формування атерогенних дисліпопротеїдемій, на тлі базисної протиревматичної терапії у дітей відмічається зниження або нормалізація КА. Однак, пацієнти, які при первинному дослідженні мають підвищені ТГ, не показали суттєвих позитивних змін, що дозволяє вважати саме такий тип дисліпопротеїдемії найбільш несприятливим.

Разом з тим, додатковий вплив на ліпідний спектр крові у дорослих хворих на РА мають препарати, що входять до групи протизапальних засобів. Використання МТХ пов'язують зі зменшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом, в діапазоні від 15 % до 85 % [13]. Останні дослідження показали значне зниження частоти летальних серцево-судинних подій на тлі використання інгібіторів ФНП- $\alpha$  [14, 15, 16]. Відомо також, що терапія інгібіторами ФНП- $\alpha$  здійснює потенційний кардіоза-хистний ефект, як у дорослих хворих, так й у дітей з ЮІА [17].

Отримані результати дозволяють констатувати, що монотерапія ЮІА метотрексатом не є достатньою у всіх дітей для нормалізації ліпідного спектру. Лише на тлі комбінованої базисної терапії (МТХ + ІБП) відбувається нормалізація вмісту фракцій ліпідного спектру крові, а саме – зниження ЗХС, приріст ХС ЛПВЩ, зниження рівня ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ та ХС ЛПДНЩ і, як наслідок, значне зниження КА ( $p < 0,01$ ). Це підкреслює необхідність використання комбінованої базисної терапії (МТХ + ІБП) не тільки для лікування резистентних варіантів перебігу ЮІА, а й з метою попередження

розвитку коморбідних станів і поліпшення віддаленого прогнозу юних пацієнтів з артритом.

Відомо, що однією з ознак високої імунозапальної активності хвороби є підвищений рівень ФГ, що є також ланкою тромбоутворення на тлі активності запального процесу. Наявність цього показника в регресійній моделі підтвердило його клінічне і прогностичне значення [18]. У той же час, на тлі базисної імуносупресивної терапії та при зниженні запальної активності хвороби кореляційні зв'язки показників ліпідограми із показниками активності процесу порушуються.

## **ВИСНОВКИ**

1. У дітей, хворих на ЮІА, відбувається формування атерогенних змін ліпідного спектру крові на тлі активного запального процесу.

2. Призначення базисної імуносупресивної терапії при ідіопатичному артриті у дітей призводить до зниження запалення і нормалізації ліпідного спектру. Більш виразний ефект у лікуванні таких хворих відмічено при застосуванні комбінації метотрексату з імунобіологічним препаратом (анти-ФНП).

## **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Видокремити групу пацієнтів з прогресуванням змін ліпідного спектру або зі збереженням цих змін на тлі терапії після її корекції та інтенсифікації. Встановити причини цих змін.

## **ФІНАНСУВАННЯ**

Робота виконана в рамках наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», номер держреєстрації: НАМН 88/16 0118U003186.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Zhang J., Chen L., Delzell E., Muntner P., Hillegeass W. et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204715>.
2. Skeoch S., Bruce I. N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11 (7): 390–400. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.40>.
3. Gabriel S. E., Crowson C. S. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24 (2): 171–176. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e32834ff2fd>.

4. Coulson E. J., Ng W-F, Goff I., Foster H. E. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013; 52 (7): 1163–1171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket106>.
5. Nadkarni A., You M., Resuehr H., Curtis J. R. The risk for cardiovascular events associated with hyperlipidemia among patients with and without rheumatoid arthritis. *J. Arthritis*. 2015; 4 (40): 178. <https://doi.org/10.4172/2167-7921.1000178>.
6. Erum U., Ahsan T., Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2017; 33 (1): 227–230. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11699>.
7. Myasoedova E., Crowson C. S., Kremers H. M., Roger V. L., Fitz-Gibbon P. D. et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 482–487. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.135871>.
8. Amezaga U. M., Suarez-Almazor M. E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14 (5): 428–437. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0269-z>.
9. Mackey R. H., Kuller L H., Moreland L. W. Update on cardiovascular disease risk in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44 (3): 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.006>.
10. Södergren A., Karp K., Boman K., Eriksson C., Smedby T. et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (4): R158. <https://dx.doi.org/10.1186%2Far3116>.
11. Коваленко В. М., Лисенко Г. І., Хіміон Л. В., Гарміш О. О. Вплив медикаментозної терапії на прогресування субклінічного атеросклерозу та розвиток судинних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит. *Укр. ревматол. журн*. 2012; 1 (47): 12–17. [https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/47\\_12-18.pdf?upload=](https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/47_12-18.pdf?upload=).
12. Бережний В. В., Романкевич І. В. Ювенільний ревматоїдний артрит і атеросклероз: нові погляди на два захворювання. *Современная педиатрия*. 2011; 5 (39): 126–129. [https://www.researchgate.net/publication/299487359\\_Uvenilnij\\_revmatoidnij\\_artrit\\_i\\_ateroskleroz\\_novi\\_poglyadi\\_na\\_dva\\_zahvoruvanna](https://www.researchgate.net/publication/299487359_Uvenilnij_revmatoidnij_artrit_i_ateroskleroz_novi_poglyadi_na_dva_zahvoruvanna).
13. Robertson J., Peters M. J., McInnes I. B., Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9: 513–523. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.91>.
14. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20 (34): 1–222. <https://doi.org/10.3310/hta20340>.
15. Favalli E. G., Pontikaki I., Becciolini A., Biggioggero M., Ughi N. et al. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 (8): 1747–1755. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3712-8>.
16. Rochette E., Bourdier P., Pereira B., Dore E., Birat A. et al. TNF blockade contributes to restore lipid oxidation during exercise in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0354-1>.
17. Verstegen RHJ, McMillan R, Feldman B. M., Ito S, Laxer R. M. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (2): 386–397. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez285>.
18. Bag-Ozbek A., Giles J. T. Inflammation, adiposity and atherogenic dyslipidemia in rheumatoid arthritis: is there a paradoxical relationship? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15 (2): 497. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0497-6>.

## REFERENCES

1. Zhang, J, Chen, L, Delzell, E, Muntner, P, Hillegass, WB., Safford, MM., Millan, IY, Crowson, CS. & Curtis, JR. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (7): 1301–1308. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204715>.
2. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11 (7): 390–400. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.40>.
3. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24 (2): 171–176. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e32834ff2fd>.
4. Coulson EJ, Ng W-F, Goff I & Foster H E. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013; 52 (7): 1163–1171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket106>.

5. Nadkarni A, You M, Resuehr H & Curtis JR. The risk for cardiovascular events associated with hyperlipidemia among patients with and without rheumatoid arthritis. *J. Arthritis*. 2015;4(40):178. <https://doi.org/10.4172/2167-7921.1000178>.
6. Erum U, Ahsan T. & Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2017; 33 (1): 227–230. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11699>.
7. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM., Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM. & Gabriel SE. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 482–487. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.135871>. [in Russian].
8. Amezaga UM, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):428–437. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0269-z>.
9. Mackey RH, Kuller LH. & Moreland LW. Update on cardiovascular disease risk in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44 (3): 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.006>.
10. Södergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, Söderlund L, Rantapää-Dahlqvist S. & Wållberg-Jonsson, S. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (4): R158. <https://dx.doi.org/10.1186%2Far3116>.
11. Kovalenko VM, Lysenko HI, Khimion LV. & Harmish OO. Vplyv medykamentoznoi terapii na prohresuvannia subklinichnoho ateroskleroza ta rozvytok sudynnykh uskladnen u khvorykh na revmatoidnyi artryt [The effect of drug therapy on the progression of subclinical atherosclerosis and the development of vascular complications in patients with rheumatoid arthritis]. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2012; 1 (47): 12–17. [https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/47\\_12-18.pdf?upload=](https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2012/02/47_12-18.pdf?upload=). [in Ukrainian].
12. Bereznyi VV, Romankevych IV. Yuvenilnyi revmatoidnyi artryt i ateroskleroz: novi pohliady na dva zakhvoriuvannia [Juvenile rheumatoid arthritis and atherosclerosis: new perspectives on two diseases]. *Modern Pediatrics*. 2011; 5 (39): 126–129. [https://www.researchgate.net/publication/299487359\\_Uvenilnij\\_revmatoidnij\\_artrit\\_i\\_ateroskleroz\\_novi\\_poglyadi\\_na\\_dva\\_zahvoruvanna](https://www.researchgate.net/publication/299487359_Uvenilnij_revmatoidnij_artrit_i_ateroskleroz_novi_poglyadi_na_dva_zahvoruvanna). [in Ukrainian].
13. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB. & Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9: 513–523. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.91>.
14. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J. & Rose, M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20 (34): 1–222. <https://doi.org/10.3310/hta20340>.
15. Favalli EG, Pontikaki I, Becciolini A, Biggioggero M, Ughi N, Romano M, Crotti Ch, Gattinara M, Gerloni V, Marchesoni A. & Meroni PL. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol*. 2017; 36 (8): 1747–1755. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3712-8>.
16. Rochette E, Bourdier P, Pereira B, Dore E, Birat A, Ratel S, Echaubard S, Duche P. & Merlin E. TNF blockade contributes to restore lipid oxidation during exercise in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0354-1>.
17. Verstegen RHJ, McMillan R, Feldman BM, Ito S. & Laxer, RM. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (2): 386–397. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez285>.
18. Bag-Ozbek A, Giles, JT. Inflammation, adiposity and atherogenic dyslipidemia in rheumatoid arthritis: is there a paradoxical relationship? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15 (2): 497. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0497-6>

#### **DYNAMICS OF BLOOD LIPID SPECTRUM INDICATORS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TAKING INTO ACCOUNT BASIC THERAPY**

***Bohmat L. F., Nikonova V. V., Shevchenko N. S., Holovko T. O., Bessonova I. M.***

---

**Summary.** In patients with rheumatoid arthritis, the risk of cardiovascular disease associated with atherosclerosis, is significantly increased compared to the general population. Studies of a cohort of children and young adults indicated that the atherosclerotic process usually begins long before its clinical manifestation, and the degree of vascular changes is associated with both the number of risk factors and their

severity. The use of basic drugs in rheumatic patients contributed to a decrease in cardiovascular mortality, mainly due to the elimination of the activity of the process, which itself is an inducer of the onset and progression of atherosclerosis.

**The aim of the study** was to establish the nature of changes in the blood lipid spectrum in children with juvenile idiopathic arthritis under the influence of basic therapy.

**Object and methods.** We examined 85 children (8–18 years old) with juvenile idiopathic arthritis and oligo- (61.5 %) and polyarticular (38.5 %) variants of the disease, twice, with an interval of one year. The parameters of the blood lipid spectrum were determined by the level of: total cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins, atherogenic coefficient by the enzymatic method on an automatic biochemical analyzer-photometer A25, low lipoproteins and very low density cholesterol by calculation method.

**Research results.** Analysis of the lipid profile in the group as a whole showed that patients with juvenile idiopathic arthritis had significantly higher total cholesterol values ( $p < 0.05$ ), a tendency to an increase in the level of triglycerides, low lipoproteins and very low density cholesterol, which led to an increase in the atherogenic coefficient level. When analyzing the lipid spectrum of blood after a year, a tendency towards a decrease in the level of atherogenic and an increase in antiatherogenic fractions of the lipid spectrum with normalization of atherogenic coefficient was noted. In the group of patients receiving monotherapy with methotrexate, no significant changes in the lipid spectrum of blood were observed after one year. Against the background of combined basic therapy, the blood lipid spectrum normalizes, namely, a decrease in total cholesterol, an increase in high density lipoproteins of cholesterol, a decrease in the level of low density cholesterol ( $p < 0.05$ ), triglycerides and very low density cholesterol and, as a consequence, significant decrease in atherogenic coefficient ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** The dynamics of changes in blood lipid spectrum indicators in children with juvenile idiopathic arthritis confirms the need to use combined basic therapy not only to control the activity of main pathological process, but also to prevent the development of atherogenic dyslipoproteinemias.

**KEY WORDS:** juvenile idiopathic arthritis, lipid spectrum, therapy, children

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Bogmat Ludmila**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution «Institute for the Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Yubileiny avenue, 52 A, Kharkiv, Ukraine, 61118; MD, Professor of pediatric department № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: bogmatLF@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

**Nikonova Viktoriia**, PhD, senior researcher, Department of rheumatology and comorbid conditions, SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Yubileiny avenue, 52 A, Kharkiv, Ukraine, 61118, e-mail: viktoriavvn@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

**Shevchenko Natalya**, MD, PhD, Professor, head of pediatric department № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022; MD, leading research worker of Department of rheumatology and comorbid conditions State Institution «Institute for the Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Yubileiny avenue, 52 A, Kharkiv, Ukraine, 61118, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

**Holovko Tetiana**, PhD, associate professor, department of pediatric № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022. e-mail: golovko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

**Bessonova Irina**, senior researcher, department of rheumatology and comorbid conditions, SU «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Yubileiny avenue, 52 A, Kharkiv, Ukraine, 61118, Associate Professor at the Department of Pediatrics V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022. e-mail: irina\_bessonova@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С УЧЕТОМ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

*Богмат Л. Ф., Никонова В. В., Шевченко Н. С., Головка Т. А., Бессонова И. Н.*

**Резюме.** У пациентов с ревматоидным артритом риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, значительно увеличивается по сравнению с общей популяцией. Исследования когорты детей и молодых взрослых свидетельствуют о том, что атеросклеротический процесс, как правило, начинается задолго до его клинической манифестации, а степень изменений сосудов связана как с количеством факторов риска, так и с их выраженностью. Использование

базисных препаратов у ревматических больных способствовало снижению кардиоваскулярной смертности, преимущественно за счет ликвидации активности процесса, который сам по себе является индуктором возникновения и прогрессирования атеросклероза.

**Цель исследования** – установить характер изменений липидного спектра крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом под влиянием базисной терапии.

**Объект и методы.** Обследовано 85 детей (8–18 лет), больных ювенильным идиопатическим артритом с олиго- (61,5 %) и полиартикулярным (38,5 %) вариантами заболевания, дважды, с интервалом в 1 год. Показатели липидного спектра крови определяли по уровню: общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, коэффициента атерогенности ферментативным методом на биохимическом автоматическом анализаторе-фотометре А25, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности расчетным методом.

**Результаты исследования.** Анализ липидограммы в целом по группе показал, что у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом достоверно выше были показатели общего холестерина ( $p < 0,05$ ), тенденция к повышению уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что приводило к росту уровня коэффициента атерогенности. При анализе липидного спектра крови через год отмечена тенденция к снижению уровня атерогенных и повышению антиатерогенных фракций липидного спектра с нормализацией коэффициента атерогенности. В группе больных, получавших монотерапию метотрексатом, через один год существенных изменений в липидном спектре крови не отмечалось. На фоне комбинированной базисной терапии происходит нормализация липидного спектра крови, а именно – снижение общего холестерина, прирост холестерина липопротеидов высокой плотности, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,05$ ), триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности и, как следствие, значительное снижение коэффициента атерогенности ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Динамика изменений показателей липидного спектра крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом подтверждает необходимость использования комбинированной базисной терапии не только для контроля основного патологического процесса, но и для профилактики развития атерогенных дислипидемий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ювенильный идиопатический артрит, липидный спектр, терапия, дети

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Богмат Людмила Феодосиевна**, д. мед. н., профессор, зав. отделом ревматологии и коморбидных состояний, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Украина, Харьков, проспект Юбилейный, 52 А, 61118; д. мед. н., профессор кафедры педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022. e-mail: bogmatLF@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

**Никонова Виктория Вадимовна**, к. мед. н., старший научный сотрудник отдела ревматологии и коморбидных состояний, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52 А, Харьков, Украина, 61118. e-mail: viktoriavn@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

**Шевченко Наталья Станиславовна**, д. мед. н., зав. кафедры педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отдела ревматологии и коморбидных состояний, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52 А, Харьков, Украина, 61118. e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

**Головко Татьяна Алексеевна**, к. мед. н., доцент каф. педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022. e-mail: [golovko@karazin.ua](mailto:golovko@karazin.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

**Бессонова Ирина Николаевна**, старший научный сотрудник отдела ревматологии и коморбидных состояний, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52 А, Харьков, Украина, 61118, доцент кафедры педиатрии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022. e-mail: [irina\\_bessonova@yahoo.com](mailto:irina_bessonova@yahoo.com), ORCID ID: <https://orsid.org/0000-0002-8473-8365>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 18.04.2021 року  
Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## **РОЛЬ М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА РАК**

**Боднар П. Я.**

---

**Вступ.** Тромбоз зустрічається в 15 % онкологічних хворих, більша частина цих тромбозів локалізується в венозній системі нижніх кінцівок. Крім біологічних та хімічних факторів, які підсилюють тромбоутворення, ключову роль відіграють зміни в м'язах нижніх кінцівок. Порушення гемодинамічних та метаболічних процесів в м'язах нижніх кінцівок веде до морфологічних змін та підвищує ризик тромбоутворення в онкологічних хворих.

**Мета дослідження.** Дослідити морфологічні зміни м'язів нижніх кінцівок та оцінити їхню роль в формуванні тромбозів у пацієнтів хворих на рак.

**Матеріали та методи.** Проведено гістологічне дослідження 90 пацієнтів, які були розділені на чотири групи в залежності від локалізації онкологічного процесу та причини смерті. Перша група А – 34 пацієнта хворих на рак ободової кишки, друга група Б – 20 пацієнтів хворих на рак підшлункової залози. Пацієнти з цих груп померли внаслідок тромбоемболії. Група В – 19 пацієнтів, та група Г – 17 пацієнтів – люди, причиною смерті яких не була тромбоемболія. Проведено аналіз біоматеріалу за допомогою гістологічного та поляризацийних методів дослідження. Додатково було виконано електронну мікроскопію отриманих біопсійних матеріалів. У всіх досліджених було визначено кількість ендотеліоцитів цитратної крові за методикою J. Hladovez.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час дослідження було виявлено велику кількість морфологічних змін в судинах та м'язових волокнах. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на рак підшлункової залози або ободової кишки є значні зміни в ендотеліальній оболонці венул та артерій. Всі клітини мають ознаки інтерстиціального набряку, зміни в органелах та ознаки порушення гемодинаміки. В окремих ділянках зафіксована повна атрофія окремих м'язових волокон та компенсаторна гіпертрофія інших. Дослідження показали ділянки гомогенізації саркоплазми і міоцитоліз.

**Висновки.** При захворюванні на рак підшлункової залози та/або ободової кишки відбувається значне пошкодження ендотелію судин нижніх кінцівок, відбуваються дистрофічно-атрофічні зміни в м'язах з порушеннях їх функції. Клітини страждають через інтерстиціальний та периваскулярний набряк, виникають контрактурні зміни, міоцитоліз. Морфологічні зміни ведуть до порушення функції клітин, міоцитолізу та ремоделювання м'язових волокон. Результатом є підвищення ризику тромбоутворення з подальшою міграцією тромбу та можливим ризиком тромбоемболії легеневої артерії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тромбоз, онкохворі, м'язи нижніх кінцівок, тромбоемболія легеневої артерії

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА**

**Боднар Петро Ярославович**, к. мед. н., доцент, кафедра хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, e-mail: ztrololo@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-6516>, Researcher ID C-7601-2016, Scopus Author ID 57203426626

Робота виконана в контексті науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, «Розробка нових відкритих і лапароскопічних операційних втручань при лікуванні захворювань органів черевної порожнини на принципах мультимодальної програми» “fast track surgery”, № держреєстрації 0119U002805

### **ВСТУП**

Тромбоз є частим ускладненням у пацієнтів хворих на рак. У всіх онкологічних хворих відбуваються зміни, які приводять до артеріальних та венозних тромбозів. Достовірно невідомо, що саме провокує появу тромбів і викликає дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Доведено, що на появу тромбів при ракових захворюваннях впливають наступні чинники: стадія раку, локалізація,



гістологічна структура пухлини, вік та час початку лікування.

Варто наголосити, що будь-які лікарські втручання збільшують шанси появи тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Навіть при умові вживання всіх профілактичних заходів, ризик виникнення тромбозу легеневої артерії завжди залишається на високому рівні. Це питання залишається актуальним та важливим, оскільки воно впливає на економічний устрій, а разом з тим впливає на показники хірургічного та терапевтичного лікування онкохворих пацієнтів. Тому важливо розуміти всі ланки патогенезу появи венозного тромбозу та визначити роль м'язів нижніх кінцівок в цьому процесі. Сповільнення току крові в глибоких венах нижніх кінцівок і наявність венозних клапанів провокують появу великої кількості тромбів, які можуть мігрувати до легеневої артерії, викликаючи її тромбоз (ТЕЛА). Венозна тромбоемболія присутня у 15 % всіх онкологічних хворих [1]. В нормі венозний відтік від нижніх кінцівок стає можливим завдяки насосній функції серця та діафрагми. Крім того, велику роль відіграють постійні скорочення м'язів нижніх кінцівок, за рахунок яких відбувається транспорт крові по венах між клапанами. На відміну від здорових людей, в онкологічних хворих можуть виникати тромбози через здавлювання вен і сповільнення в них кровотоку. Важливу роль в цьому процесі відіграє порушення морфологічної структури м'язів нижніх кінцівок [2, 3]. М'язова система відіграє значну роль саме в формуванні тромбів в венах. Артеріальні тромбози зустрічаються нечасто, і їхньою основною причиною є пошкодження ендотелію судин, а не сповільнення кровотоку через дисфункцію м'язів [4]. Однією із причин появи тромбозів є зміна тону м'язів нижніх кінцівок. Без активних скорочень м'язів не відбувається відтік крові через клапани і кров повільніше потрапляє до серця. В результаті відбувається розширення ділянок між клапанами, в яких збирається багато крові. Разом з цим зменшується і швидкість кровотоку, з'являються ділянки, в яких кров взагалі може не рухатись, в цих ділянках частіше всього і формуються тромби. Коли людина

почне активно скорочувати м'язи нижніх кінцівок, то тромби, які утворились в цих розширеннях, можуть почати мігрувати по венозному руслу і часто потрапляють до легеневої артерії. Робота м'язів нижніх кінцівок в перші дні після операції зменшує ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. І навпаки, пацієнти, які перші 3 доби після початку лікування раку, або після оперативного втручання мало рухались, мали більшу частоту тромбозів ніж активні пацієнти [5]. Проблема тромбозу нижніх кінцівок у хворих на рак є комплексною, а патогенез відбувається за механізмом «порочного кола». Встановити, який саме фактор діятиме першим – неможливо через майже одночасну дію великої кількості хімічних та біологічних речовин на згортальну функцію крові людей хворих на рак. Хіміотерапія з застосуванням цисплатину, L-аспарганази та тамоксифену, а також підвищена експресія тканинного фактору, подобламіну та інгібітор фібринолізу пухлинними клітинами підвищують ризик розвитку венозного тромбозу. Також підвищують ризик розвитку тромбозів мікрочастинки атипичних клітин, які мають розмір від 0,1 до 1 мкм в діаметрі, пухлинні агоністи тромбоцитів, прозапальні цитокіни та молекули адгезії, а також онкоасоційовані фібробласти, які секретують подопламін, та цистинінова протеаза. В результаті чого відбуваються морфологічні зміни, які впливають на м'язовий тонус та функцію м'язів. Це приводить до порушення венозного відтоку з глибоких вен нижніх кінцівок, призводить до формування застою крові та клапанних відгалужень, де можуть утворюватися тромби [6, 7, 8, 9]. На фоні первинного порушення обмінних процесів в венах та артеріях м'язів нижніх кінцівок виникає гіпоксія. Недостатність кисню в окремих ділянках міофібрил призводить до запуску каскаду арахідонової кислоти з подальшою активацією фосфоліпази A2 і викидом в кров великої кількості простагландинів. Останні є агоністами тромбоцитів та можуть активувати нейтрофіли, які починають приклеюватись до ендотелію судин нижніх кінцівок [10]. У людей, в яких є проблеми з роботою м'язів нижніх кінцівок, тромбози зустрічаються частіше ніж в інших людей.

Порушення роботи клапанів і супутнє варикозне розширення вен нижніх кінцівок підвищують ризик появи тромбозу та формування венозних синусів. Експериментальне зменшення кровотоку по глибоких венах нижніх кінцівок призводило до появи тромбів. Крім цього, на фоні сповільненого кровотоку відбувається зменшення компресії кисню, що в свою чергу також впливає на розвиток тромбу. Тому збереження функціональності м'язової роботи може значно зменшити тромбози у хворих на рак. Гіпоксія, яка виникає в результаті порушення роботи венозного відтоку, може сприяти тромбоутворенню. В умовах гіпоксії починає виділятися фосфоліпаза А2, яка підвищує рівень простагландинів, що в свою чергу, разом з прозапальними цитокінами, запускають каскад реакцій, які приводять до згортання крові за рахунок активації тромбоцитів [11]. Формування тромбів може відбуватись не тільки в глибоких або підшкірних венах, а в судинах, які постачають м'язи кров'ю. Якщо такі тромбози відбуваються в частині судин, то м'яз продовжує виконувати свою функцію але за рахунок гіпертрофії іншої кількості волокон. Відповідно до цього, зменшення ККД м'яза може приводити до сповільнення венозного відтоку і накопиченню крові в міжклапанних зонах. Тривала робота гіпертрофованих м'язових волокон приводить до появи зон атрофії з наступною дистрофією ділянок вражених гіпоксією. На фоні появи венозного застою, атрофії м'язових волокон та набряку, з'являється ще застій лімфи, яка створює незначну компресію на м'язові волокна, сповільнюючи відтік венозною крові. Фактори тромбозу часто взаємопов'язані. Наприклад, пошкодження ендотеліоцитів судин на фоні викиду великої кількості тканинного фактору запускає процес появи тромбу. До всіх процесів тромбоутворення часто приєднуються прозапальні цитокіни. Враховуючи те, що в нижніх кінцівках на фоні тривалого застою, та порушення току крові по венах часто формуються асептичні запальні реакції в м'язах та підшкірній клітковині. Що в свою чергу підвищує рівень прозапальних цитокінів, які здатні активувати процеси

тромбоутворення [12, 13, 14]. Незважаючи на велику кількість тромбозів, пов'язаних з пошкодженням ендотелію судин, мало хто враховує значення перебудови структури м'язів, які відіграють одну з вирішальних ролей в формуванні тромбів нижніх кінцівок. При морфологічному вивченні судин нижніх кінцівок було встановлено, що ремоделювання і ушкодження судинної стінки в комплексі приводять до опосередкованого збільшення інтими судини, відбувається зміна структури венозних клапанів та інших оболонки включаючи лейоміоцити. Всі ці процеси активно впливають і на роботу м'язів нижніх кінцівок. Але питання про те, наскільки сильно відбуваються зміни в м'язах нижніх кінцівок, і як це впливає на кровотік в цілому – залишається відкритим.

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідити морфологічні зміни поперечно-пошугованих м'язів і їхніх судин у пацієнтів хворих на рак різної локалізації, перебіг якого був ускладнений тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Перевірити закономірності між змінами в м'язових волокнах та тромбозом судин, які кровопостачають м'язи. Довести значення м'язів у розвитку тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у людей хворих на рак підшлункової залози та ободової кишки.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Було проведено морфо-гістологічне дослідження м'язів нижніх кінцівок у двох групах людей, які хворіли онкологічними захворюваннями та мали тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок з подальшою міграцією тромбів. Та було обстежено 2 групи людей з раком підшлункової залози та ободової кишки, але без тромбоемболії легеневої артерії. Перша група А – 30 людей, які хворіли раком ободової кишки. Друга група Б – 24 людини, які хворіли на рак підшлункової залози. У обох групах людей проводилось лікування як хірургічне так і хіміотерапевтичне. Третя група В – 19 людей, та четверта група Г – 17 людей. Ці пацієнти отримували лікування відповідно до важкості захворювання, але

проявів тромбозу глибоких вен у них не було. Пацієнти мали різну ступінь раку, та різну гістологічну структуру пухлин. Крім того, розміри пухлин і клінічні прояви також були різні. Біохімічні показники крові у пацієнтів не мали сильних відмінностей. Загальний аналіз сечі також був без особливостей. У всіх пацієнтів матеріал було взято з різних топографічних ділянок нижніх кінцівок. В більшості випадків це була ділянка литкових м'язів. Для виготовлення гістологічних мікропрепаратів було застосовано класичні методи фіксації, ущільнення та зневоднення зрізів тканин. Для фіксації було застосовано 10 % розчин нейтрального формаліну. Після чого була виконана заливка в парафін з подальшим виготовленням зрізів. Мікропрепарати були забарвлені гематоксиліном-еозином та трихромом за методикою Малорі. Додатково використовували метод Вайгерта. Всі дії проводились по стандартному алгоритму з дотриманням усіх правил та вимог згідно авторських методик. Методика візуалізації з використанням депарафізованих зрізів дає більш чітке відображення морфофункціональних змін ніж метод з використанням барвників [15]. З цією метою у нашій роботі використано для дослідження депарафізованих зрізів тринокуляр з поляризатором і аналізатором SEOSCAN. Субмікроскопічне дослідження проводили лише на біопсійному матеріалі. Біоптати попередньо фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготованому на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли згідно загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМПТ-7, фарбували 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи фарбували метиленовим синім. Паралельно у всіх пацієнтів визначали кількість вільно-циркулюючих в цитратній крові ендотеліоцитів за методикою J. Hladovez.

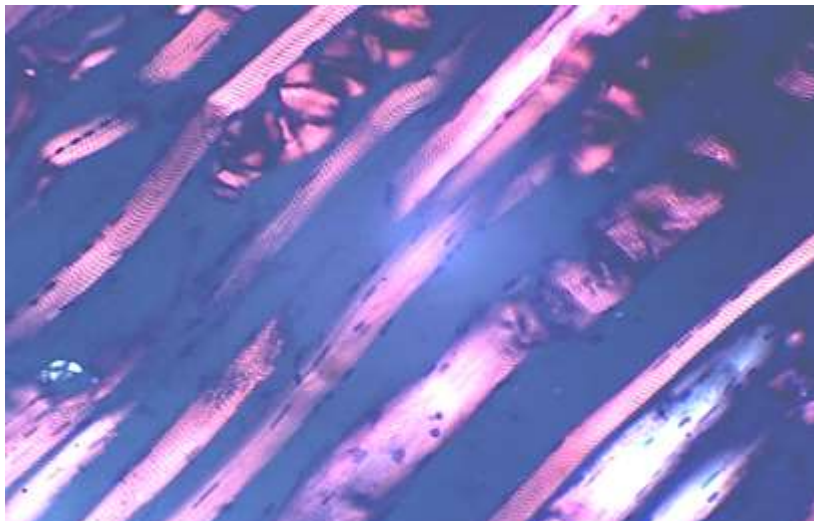
Потім відбувалось осушування препаратів від води за допомогою спирту, ацетону та епоксидної смоли відповідно до класичних методів дегідратації гістологічних препаратів. Для ультратонкого зрізування використано УМПТ-7 та фарбування по методу Рейнольдса. Мікроскопія була проведена за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125к. Всім пацієнтам було проведено дослідження ендотеліоцитів по методу J. Hladovez. Для мікроскопічного дослідження застосовували мікроскоп SEOSCAN. Зображення з мікроскопа було виведено на монітор комп'ютера за допомогою VISION Color CCD Camera. Для того, щоб комп'ютер працював в режимі відеореєстратору і записував дані з камери, було використано програму Inter VideoWinDVR.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У двох групах людей, які померли внаслідок міграції тромбів з вен нижніх кінцівок до легеневої артерії, було виявлено чіткі дистрофічні зміни м'язових волокон зі звуженням всіх артеріол та сильним розширенням венозних судин. У третій та четвертій групі людей, смерть яких не пов'язана з тромбоутворенням, було виявлено зміни в м'язових волокнах, але характер таких змін був менш виражений, ніж у пацієнтів першої та другої групи та свідчив про початкову стадію змін та субкомпенсаторні процеси в самих волокнах та судинах цих м'язів. Всі клітини мали виражений набряк та гемодинамічні порушення у вигляді застою крові та тромбозу. У всіх венозних судинах препарату було виявлено пошкодження ендотелію, яке може свідчити про наявність тромбозу в венозних судинах, які несуть кров від м'язів. Потрібно відмітити, що в чотирьох групах пацієнтів м'язові волокна забарвлювались нерівномірно, в результаті візуалізувалась специфічна картина схожа на мозаїку. Посмугованість волокон не мала чіткості, вся цитоплазма була однорідно забарвленою. Такі зміни часто спостерігаються при атрофії або дистрофії частини ділянок препарату. Повздовжні зрізи показали хаотичність розміщення волокон та ділянки хаотичної деформації за ходом волокон та їх поділом. Велика

кількість волокон мала ознаки гіпертрофії на фоні атрофії інших волокон, що може свідчити про компенсаторну функцію збережених м'язових клітин. Під час дослідження в поляризованому світлі

візуалізувались ділянки стоншення ізотропних дисків та, як наслідок, зближення анізотропних дисків між собою. Спостерігались великі осередки анізотропії та фрагментації (рис. 1).



**Рис. 1.** Ділянки посилення анізотропії А-дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, також осередки суцільної анізотропії та фрагментації. Поляризаційна мікроскопія. X120

Дослідження у світлі гарно відображає довготривалість процесу та наявність тривалої запальної реакції, яка привела до часткової дисфункції м'язів нижніх кінцівок. У семи пацієнтів з першої групи

А, п'ятьох з другої групи Б, трьох з третьої групи В та чотирьох з групи Г виявлено ділянки часткової відсутності світіння А-дисків і прояви пошкодження м'язових волокон та початок їх цитолізу (рис. 2).

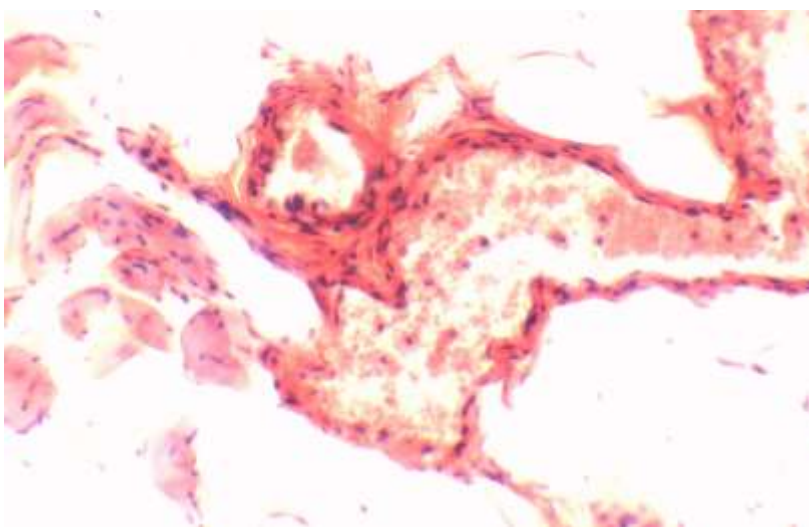


**Рис. 2.** Нерівномірність товщини м'язових волокон, фрагментація та міоцитоліз. Поляризаційна мікроскопія. X 120.

Така картина свідчить про тривале запалення та ушкодження 1–3 ступеня. В перспективі це може приводити до появи зон заміщення м'язових волокон сполучною тканиною. Під час поляризаційної мікроскопії чітко виражене контрактурне пошкодження 2–4 ступеня. Виявлено великі зони міоцитолізу з подальшим розпадом м'язових волокон і формуванням запальних змін.

У 11 пацієнтів з групи А, 8 із групи Б, 3 з групи В, та 2 з групи Г були зміни 3–4 ступеня з повною відсутністю світіння А-дисків. В цих пацієнтів також були більш виражені зони міоцитолізу і клінічні

прояви тромбозу були більш виражені, ніж в інших пацієнтів з цих чотирьох груп. Строма препаратів мала ознаки периваскулярного і інтерстиціального набряку з втягненням в процес колагенових волокон. На фоні цього з'явилися зони нейтрофільної інфільтрації і порушення реологічних функцій клітинної та міжклітинної рідини. Все це можна розцінювати як тривалий процес, що призвів до незворотних змін в судинній стінці, підвищення її проникності та руйнування ендотеліального та субендотеліального шарів (рис. 3).



**Рис. 3. Повнокрів'я венули, десквамація ендотеліоцитів, периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. X 240.**

Було також підраховано кількість вільноциркулюючих ендотеліоцитів, рівень яких склав  $6,5 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$ .

Це має важливе значення, так як було досліджено, що при гострих тромбозах рівень вільноциркулюючих ендотеліоцитів

був значно вищий, ніж в інших групах ( $p < 0,001$ ) і становив  $9,4 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$ .

Порівняння пошкоджень м'язових волокон та ступінь цих пошкоджень у пацієнтів з різних груп надані в табл. 1

Таблиця 1

**Порівняння пошкоджень м'язових волокон та ступінь цих пошкоджень у пацієнтів з різних груп**

Група	Кількість (%) пацієнтів з контрактурними змінами м'язових волокон 1–3 ступеня	Кількість (%) пацієнтів з контрактурними змінами м'язових волокон 3–4 ступеня	Кількість пацієнтів з міоцитолізом та втратою м'язових волокон з подальшою компенсаторною гіпертрофією
А	23,3 %	36,6 %	19 %
Б	20,83 %	33 %	22,1 %
В	15,78 %	15,78 %	10,52 %
Г	21,05 %	10,52 %	5,26 %

Загалом, зміни у всіх пацієнтів, яким проводилось дослідження, можна описати так: зміни гістоархітекtonіки всіх м'язових волокон на фоні атрофічно-дистрофічних змін. Чітко видно судинні розлади, які виникають на фоні порушення кровотоку в судинах, що кровопостачають самі м'язові волокна. В першу чергу це спазми артеріол, розширення венул, загальний набряк міжклітинної рідини та превазкулярних зон. При дослідженні змінених судин було виявлено зміни ендотеліоцитів, які зазнали десквамації. Схожі прояви виникають в великих венозних судинах нижніх кінцівок, що свідчить про циклічність цих вражень і включення в цей процес м'язів нижніх кінцівок. Під час електронної мікроскопії було виявлено чіткі дистрофічні та атрофічні явища всіх органел. Можна припустити, що такі зміни пов'язані з постійним збільшенням кількості внутрішньоклітинної рідини за рахунок порушення проникності судин нижніх кінцівок. Інші органели були деформовані

і мали значну кількість порожнин з рівними краями, але різної форми. В мітохондріях зафіксовані зони просвітлення і часткового пошкодження крист, що значно впливало на енергетичні процеси міофібрил (рис. 4). Ядра клітин мали змінену атипову форму та нечіткі краї через випинання каріолеми. Всі ці ознаки вказують на тривалі гемодинамічні та циркуляторні зміни в клітинах. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки мали зони деформації та розширень, в яких утворювались порожнини атипової форми. В препаратах було виявлено первинні і вторинні лізосоми, які вільно розташовувались в цитоплазмі і були максимально наближені до комплексу Гольджі. В центрі нуклеоплазми знаходиться електронно-прозора каріоплазма. Також візуалізуються широкі ділянки конденсованої осміофільної каріоплазми. Всі ці ознаки також вказують на контрактурні зміни на фоні порушення циркуляції венозної та артеріальної крові.



**Рис. 4. Деструкція мітохондрій, конденсація хроматину, інвагінації ядерної мембрани, просвітлення нуклеоплазми. Ультраструктура ендотеліоцита. X 30000.**

А зважаючи на те, що м'язи нижніх кінцівок грають вагомий роль в транспортуванні венозної крові до правих відділів серця, то порушення їхньої роботи і морфологічні зміни можуть вважатися важливою ланкою в патогенезі венозного тромбозу у онкологічних хворих з ураженням ободової кишки або підшлункової залози. Потрібно доповнити, що важливим чинником появи цих змін

являються ендотеліоцити, а саме їхня дисфункція. Оголення базальної мембрани може бути тригерним фактором в порушенні гемодинаміки і подальшому розвитку дисфункції венозних судин. Крім того, пацієнти з третьої та четвертої груп, в відносно меншій кількості мали також ушкодження м'язової та судинної структури, що свідчить про важливу роль онкологічного процесу в зміні

гістологічної структури м'язів нижніх кінцівок. Це в свою чергу вказує на підвищений ризик появи тромбозів у всіх пацієнтів з онкологічним процесом в підшлунковій залозі та ободовій кишці.

## **ВИСНОВКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

У людей з раком підшлункової залози та/або ободової кишки виявлені значні гемодинамічні, гіпертрофічні, дистрофічні та атрофічні зміни м'язових волокон. Зміни в м'язах та судинах починаються майже у всіх пацієнтів, навіть якщо ознаки тромбозу підшкірних вен відсутні. Наявні ознаки системного впливу пухлини на судини та гемодинаміку в нижніх кінцівках. Ці зміни приводили до запальної реакції і часткової втрати функції м'язу. З наростанням атрофічних та дистрофічних змін частина м'язових волокон замінювалась сполучною тканиною, а ті частини що залишились, збільшувались в розмірах для компенсації втрат. Дані дослідження свідчать, що ці зміни неопосередковано пов'язані з руйнуванням ендотеліоцитів та оболонок судин, що приводить до периваскулярного набряку, зміни структури м'язових волокон та порушення одного з механізмів венозного відтоку від нижніх кінцівок. Зважаючи на проведені експериментальне дослідження, можна вважати, що ремодельовання м'язових волокон з подальшим порушенням їхньої функції веде до сповільнення венозного відтоку, пошкодження судин та збільшення тромбоутворення в венах нижніх кінцівок у хворих онкологічними захворюваннями. Загальні зміни та переформатування, які відбуваються в судинах нижніх кінцівок, являються передбачуваною реакцією на пухлинний процес. Саме тому зміни в м'язах є актуальною проблемою при всіх онкологічних захворюваннях, і потребують подальшого вивчення з застосуванням гістологічного аналізу та клінічних даних. Але потрібно зауважити і той факт, що пацієнти, у яких було взято матеріал, мали різний вік, розмір пухлини, тривалість хвороби та підходи до лікування. Лише той факт, що зміни у м'язах мають дуже схожий характер,

говорить про загальний системний вплив пухлинного росту на мікроциркуляцію і вени нижніх кінцівок, що підтверджують дані з таблиці 1.

## **ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Враховуючи отримані дані про зміни в м'язах та їхніх судинах, і те, як це впливає на розвиток тромбів, у ракових хворих потрібно провести додаткові дослідження у людей, які не мають ракових захворювань, але страждають на варикозне розширення вен нижніх кінцівок і мають ускладнення у вигляді тромбозу. Вивчення процесу та послідовності атрофічно-дистрофічних змін м'язів дасть можливість розробити чіткі алгоритми профілактики тромбоутворення за допомогою покращення обмінних та геодинамічних процесів в м'язах нижніх кінцівок. При умові успішності майбутніх досліджень, з'явиться можливість додаткової профілактики венозних тромбозів у хворих на рак. Крім того, потрібно провести подібні дослідження у онкологічних хворих з іншою локалізацією пухлини, аби зрозуміти, який із багатьох чинників тромбозу впливає більше: розташування пухлини чи її гістологічна будова. Побудова правильних профілактичних заходів у онкохворих дозволить значно знизити смертність від тромбозу легеневої артерії, який часто виникає на фоні початку консервативного лікування, або після хірургічного видалення пухлини. Також потрібно врахувати зміни які можуть відбуватись в венозних анастомозах та венах-перфорантах, через які підшкірні вени скидають кров до глибоких вен. При умові сповільнення кровотоку та дистрофічних змін м'язів, саме в цих венах можуть формуватися тромби, які потім мігрують до глибоких вен [16].

## **ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ**

Автор гарантує, що він не отримуватиме жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

## REFERENCES

1. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10; 38 (5): 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381464.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr; 5 (4): 692–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>. PMID: 17367492.
3. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 684–91. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.684>. PMID: 24319253.
4. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. PMID: 21452436.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007 Apr; 44 (2): 62–9. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>. PMID: 17433897; PMCID: PMC2020806.
6. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1992 Jun 15; 69 (12): 2884–7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920615\)69:12<2884::aid-cnrcr2820691204>3.0.co;2-s;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920615)69:12<2884::aid-cnrcr2820691204>3.0.co;2-s;2-s). PMID: 1591681.
7. Shindo K, Aishima S, Ohuchida K, Fujiwara K, Fujino M, Mizuuchi Y, Hattori M, Mizumoto K, Tanaka M, Oda Y. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts enhances tumor progression of invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Mol Cancer.* 2013 Dec 20; 12 (1): 168. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-168>. PMID: 24354864; PMCID: PMC3916072.
8. Raasi S, Mielicki WP, Gordon SG, Korte W. Properties of proteins in cancer procoagulant preparations that are detected by anti-tissue factor antibodies. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Aug 15; 428 (2): 131–5. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.05.017>. PMID: 15246868.
9. Haas SL, Jesnowski R, Steiner M, Hummel F, Ringel J, Burstein C, Nizze H, Liebe S, Löhr JM. Expression of tissue factor in pancreatic adenocarcinoma is associated with activation of coagulation. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 14; 12 (30): 4843–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i30.4843>. PMID: 16937466; PMCID: PMC4087618.
10. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet-activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol.* 1990 Aug; 259 (2 Pt 1): G300–5. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.2.G300>. PMID: 2166441.
11. Caplan MS, Adler L, Kelly A, Hsueh W. Hypoxia increases stimulus-induced PAF production and release from human umbilical vein endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1992 Oct 30; 1128 (2–3): 205–10. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(92\)90309-j](https://doi.org/10.1016/0005-2760(92)90309-j). PMID: 1420292.
12. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Mar; 22 (1): 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.009>. PMID: 19285272.
13. Kanno K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in rat vascular endothelial cells. *Am J Physiol.* 1994 Dec; 267 (6 Pt 2): H2318–24. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2318>. PMID: 7528993.
14. Johnson A, Phelps DT, Ferro TJ. Tumor necrosis factor-alpha decreases pulmonary artery endothelial nitrovasodilator via protein kinase C. *Am J Physiol.* 1994 Sep; 267 (3 Pt 1): L318–25. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1994.267.3.L318>. PMID: 7943258.
15. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb; 17 (2): 271–282. <https://doi.org/10.1111/jth.14360>. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30618125; PMCID: PMC6932746.
16. Bacon JL, Dinneen AJ, Marsh P, Holdstock JM, Price BA, Whiteley MS. Five-year results of incompetent perforator vein closure using TRans-Luminal Occlusion of Perforator. *Phlebology.* 2009 Apr; 24 (2): 74–8. <https://doi.org/10.1258/phleb.2008.008016>. PMID: 19299275.

### THE ROLE OF THE MUSCULAR SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS OF THE LOWER EXTREMITIES IN CANCER PATIENTS

*Petro Bodnar*

**Introduction.** Thrombosis occurs in 15 % of cancer patients, most of these thrombosis is localized in the venous system of the lower extremities. In addition to biological and chemical factors that increase



thrombosis, changes in the muscles of the lower extremities play an important role. Disorders of hemodynamic and metabolic processes in the muscles of the lower extremities lead to morphological changes and increase the risk of thrombosis in cancer patients.

**The aim of the study.** Investigate morphological changes in the muscles of the lower extremities and evaluate their role in the formation of thrombosis in cancer patients.

**Materials and methods.** Histological examination of 90 patients, which were divided into four groups depending on the location of the cancer process and the cause of death. The first group A – 34 patients with colon cancer, the second group B – 20 patients with pancreatic cancer, patients from these groups died as a result of thromboembolism. Group B – 19 patients, and group G – 17 patients - people whose cause of death was not thromboembolism. The analysis of biomaterial by means of histological and polarization methods of research is carried out. Additionally, electron microscopy of the obtained biopsy materials was performed. The number of citrate blood endothelial cells was determined in all subjects according to the method of J. Hladovez.

**Research results and their discussion.** The study revealed a large number of morphological changes in blood vessels and muscle fibers. The data obtained indicate that patients with cancer of the pancreas and colon have significant changes in the endothelial lining of the venules and arterioles. All cells have signs of interstitial edema, changes in organelles and signs of hemodynamic disturbances. In some areas, there were complete atrophy of some muscle fibers and compensatory hypertrophy of others. Studies have shown areas of sarcoplasmic homogenization and myocytolysis.

**Conclusions.** In the case of cancer of the pancreas or/and colon, there is significant damage to the endothelium of the vessels of the lower extremities, there are dystrophic-atrophic changes in the muscles with impaired function. Cells suffer from interstitial and perivascular edema, there are contractures of change, myocytolysis. Morphological changes lead to disruption of their function of damage, myocytolysis and remodeling of muscle fibers. The result is an increased risk of thrombosis with subsequent thrombus consideration and a possible risk of pulmonary embolism.

**KEY WORDS:** thrombosis, cancer patients, lower extremity muscles, pulmonary embolism

#### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Petro Bodnar**, PhD, MD, Associate Professor, L. Ya. Kovalchuk Department of Surgery No 1, Urology, Minimally Invasive Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 1, Svobody sq., Ternopil, Ukraine, e-mail: ztrololo@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-6516>, Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

### **РОЛЬ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ**

***Боднар П. Я.***

---

**Введение.** Тромбоз встречается у 15 % онкологических больных, большая часть этих тромбов находится в венозной системе нижних конечностей. Кроме биологических и химических факторов, которые усиливают тромбообразование, ключевую роль играют мышцы нижних конечностей. Нарушение гемодинамических и метаболических процессов в мышцах нижних конечностей ведет к морфологическим изменениям и повышает риск тромбообразования у онкологических больных.

**Цель исследования.** Исследовать морфологические изменения мышц нижних конечностей и оценить их роль в формировании тромбозов у онкологических пациентов.

**Материалы и методы.** Проведено исследование с 90 пациентами с онкологическим процессом, которые были разделены на 4 группы: группа Первая группа А – 34 пациента больные раком ободочной кишки, вторая группа Б – 20 пациентов больных раком поджелудочной железы. Причиной смерти больных из этих групп была тромбоэмболия. Были обследованы 19 больных из группы В и 17 больных из группы Г. Причина смерти этих пациентов не была связана с тромбоэмболией. Проанализировано биоматериал при помощи гистологического и поляризационного методов исследования. Было проведено электронную микроскопию полученных биопсийных материалов. Во всех исследованиях было определено количество эндотелиоцитов цитратной крови по методу J. Hladovez.

**Результаты исследования и дискуссия.** Во время исследования было зафиксировано большое количество морфологических изменений мышечных волокон. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные раком поджелудочной железы и ободочной кишки имеют значительные нарушения в эндотелии сосудов нижних конечностей. Все мышечные клетки имеют признаки интерстициального и

периваскулярного отека, изменения в органеллах и значительное нарушение гемодинамики. В отдельных участках обнаружено полную атрофию и компенсаторную гипертрофию мышечных волокон. Исследования показали гомогенизацию саркоплазмы и миоцитолит.

**Выводы.** При заболеваниях раком поджелудочной железы и ободочной кишки появляются значительные изменения в виде деструкции эндотелия в сосудах нижних конечностей. Происходят дистрофически-атрофические изменения в мышцах, нарушается их функция. Клетки страдают от интерстициального и периваскулярного отека, возникают контрактурные изменения и ремоделирование мышечных волокон. Результатом является повышенное тромбообразование с возможной миграцией тромбов и тромбозом лёгочной артерии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тромбоз, онкобольные, мышцы нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Боднар Петр Ярославович**, кандидат медицинских наук, доцент, кафедры хирургии № 1 по урологии и малоинвазивной хирургией имени Л. Я. Ковальчука, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, площадь Свободы, 1, Тернополь, Украина, e-mail: ztrololoz@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-6516>, Researcher ID C-7601-2016, Scopus Author ID 57203426626

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 22.04.2021 року  
Прийнято до друку: 24.05.2021 року*

## ІНТЕРЛЕЙКІН-31 НОВИЙ БІОМАРКЕР ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

*Дорош Д. М.*

**Вступ.** Впровадження антиретровірусної терапії значно поліпшило довгостроковий прогноз пацієнтів зі СНІДом, однак опортуністичні інфекції все ще можуть становити небезпеку для життя пацієнтів цієї категорії. Серед них велику групу складають герпесвірусні інфекції, які є частими маніфестними формами дерматологічних проявів ВІЛ. Вивчення ІЛ-31, як перспективного діагностичного предиктора дерматологічних захворювань, активно проводиться протягом останніх років. Це пов'язано з інтересом до його біологічної дії, яка розповсюджується перш за все на шкіру. Визначення молекулярних мішеней, що лежать в основі запальних і інфекційних дерматозів багатообіцяюче для розробки нових, цілеспрямованих методів їх лікування.

**Мета:** вивчення ролі ІЛ-31 в імунопатогенезі герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією.

**Завдання дослідження:**

1) порівняти рівні ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ та у здорових суб'єктів; 2) визначити наявність залежності між рівнями ІЛ-31 в сироватці крові і клінічною стадією захворювання.

**Матеріали та методи.** У дослідження були включені пацієнти з герпесвірусною інфекцією, викликаною ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та здорові особи. Рівні ІЛ-31 в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA). Були зібрані: первинна клінічна характеристика, оцінка активності інфекційного процесу та ступінь імуносупресії.

**Результати.** У нашому дослідженні взяли участь 39 пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ та 31 пацієнт контрольної групи. У пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями на тлі ВІЛ-інфекції середній рівень ІЛ-31 в сироватці крові значно перевищував показники здорових суб'єктів. Рівні сироваткового ІЛ-31 у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією істотно не розрізнялися залежно від тяжкості процесу і ступеня імуносупресії.

**Висновок.** Рівні ІЛ-31 в сироватці крові у хворих герпесвірусною інфекцією відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб, що підтверджує його роль в патогенезі інфекційних захворювань шкіри.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитокіни, інтерлейкіни, ІЛ-31, кератиноцити, інфекційні захворювання шкіри

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Дорош Діана Миколаївна, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

### ВСТУП

У глобальному масштабі епідемія ВІЛ стабілізувалася, але зберігається неприйнятно високий рівень нових випадків інфікування, а опортуністичні інфекції (ОІ) все ще можуть становити небезпеку для життя пацієнтів, що надає цій проблемі все більшої актуальності та спрямовує до неї увагу лікарів і вчених. За даними статистики до 90 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів страждають шкірними захворюваннями, які можуть супроводжувати різні періоди хвороби [1].

Так, серед ОІ велику категорію складають герпесвірусні захворювання шкіри, які є наслідком реактивації прихованої інфекції та виникають на тлі імунodefіциту людини і можуть бути першим проявом ВІЛ [2]. Хронічна активація імунної системи і запалення були визначені як основні чинники, що викликають супутні захворювання і негативно впливають на їх лікування [3].

Цитокіни є найважливішими мішенями імунодіагностики широкого спектру захворювань людини, рушійною силою для їх активного вивчення завжди була

багатообіцяюча перспектива їх клінічного використання. З часу першого опису інтерлейкіну 31 (ІЛ-31) в 2004 р. численні дослідження призвели до спільного розуміння біології цього нового цитокіну. За хімічною будовою це білок з чотирма ланцюгами, який має незначну гомологію з ІЛ-6 [4]. Клітинами-продуцентами в першу чергу є активовані Т-лімфоцити, особливо Т-хелпери (Th2-клітини) [5], CD4+-клітини, мастоцити, дендритні клітини, моноцити/макрофаги. Перш за все, його біологічна дія поширюється на шкіру, легені, нервову систему та кишківник. На відміну від інших цитокінів сімейства ІЛ-6, ІЛ-31 не використовує рецептор gp130, а має свій власний – ІЛ-Р31А [6].

ІЛ-31 приймає участь головним чином у Th2-опосередкованому запаленні через вивільнення різних прозапальних медіаторів. Крім того, підтримка існуючого запалення, модуляція імунної відповіді є нещодавно дослідженими ефектами ІЛ-31, які можуть заповнити прогалини у патофізіології запалення [7]. Регуляторні ефекти ІЛ-31 у імунній відповіді, дозволяють припустити більш складну та різноманітну область впливу цього нового цитокіну. Було досліджено, що ІЛ-31 є важливим регулятором диференціації та проліферації кератиноцитів і демонструє зв'язок між наявністю ІЛ-31 у шкірі та експресією філагріну – білка, що відіграє ключову роль у процесах епітелізації епідермісу [8].

Визначення молекулярних мішеней, що лежать в основі запальних та інфекційних дерматозів є важливим для розробки нових, цілеспрямованих методів лікування.

## **МЕТА**

Метою дослідження було вивчення ролі ІЛ-31 в імунопатогенезі герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією.

### **Завдання дослідження:**

1) порівняти рівні ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ та у здорових суб'єктів;

2) визначити наявність залежності між рівнями ІЛ-31 в сироватці крові і клінічною стадією захворювання.

## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

Дослідження проводилося на базі Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, яка є клінічною базою кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, з дотриманням етичних норм і принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини, в рамках НДР кафедри «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117UC04874. Всі пацієнти перед обстеженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики.

З березня 2019 по квітень 2021 року в дослідження було включено 39 пацієнтів з герпесвірусною інфекцією (ГІ) асоційованою з ВІЛ та 31 здоровий доброволець з ВІЛ-негативним статусом, які були включені в І групу (табл. 1).

Таблиця 1

**Загальна характеристика груп (абс.; %)**

Параметри	I група (n = 31)	II група (n = 19)	III група (n = 20)
Вік	35 ± 14	30,5 ± 7	37 ± 15
Жін. стать n (%)	17 (54,8)	9 (47,4)	10 (50)
Вірус простого герпесу першого типу HSV-1	–	5 (26 %)	7 (35 %)
Вірус простого герпесу другого типу HSV-2	–	11 (58 %)	7 (35 %)
Герпес зостер VZV	–	5 (26 %)	6 (30 %)
Епштейна-Барр вірусна інфекція EBV	–	4 (21 %)	9 (45 %)
Вірус герпесу восьмого типу HHV-8	–	–	3 (15 %)

II групу склали пацієнти з 2-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n = 19); III групу – з 3-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n = 20). Оскільки пацієнтів з першою стадією було всього 2, виділяти їх в окрему підгрупу ми визнали недоцільним; пацієнти з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції не мали дерматологічних проявів, а ГІ носила генералізований системний характер у вигляді менінгоенцефаліту, що не відповідало критеріям включення в дослідження.

Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 до 60 років включно; для II і III груп – наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої імуноферментними (ІФА, імуноблотинг), молекулярними методами (ПЛР), наявність дерматологічних проявів ГІ, підтвердженої методами ІФА, ПЛР.

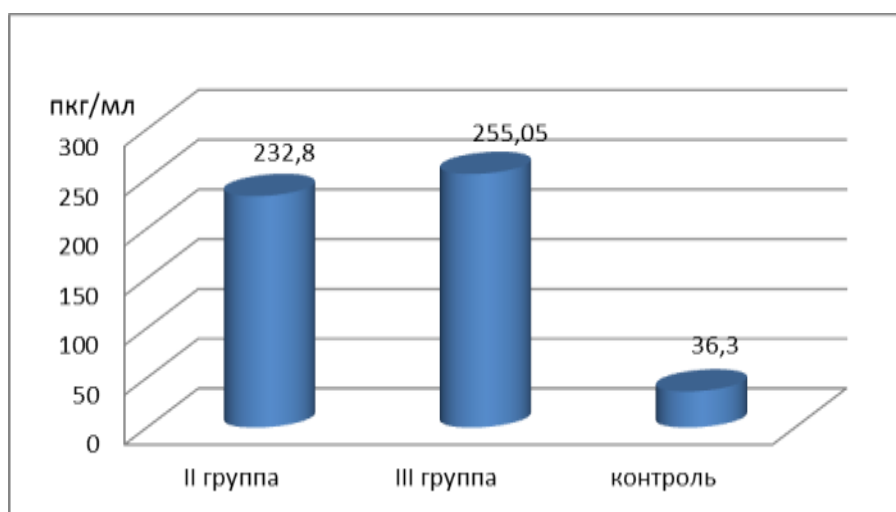
Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали відповідно до загальноприйнятої переглянutoї клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (класифікація ВІЛ-інфекції, рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551).

Аналіз досліджень включав дані клінічних методів: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, молекулярних методів: ПЛР для верифікації ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8; імуноферментних (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8) та імунологічних методів: рівень клітин CD4+, рівень ІЛ-31.

Демографічні дані та первинні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати, рівні ІЛ-31 всіх учасників були зареєстровані в протоколах дослідження. Зразки сироватки збирали і зберігали при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Концентрації ІЛ-31 в сироватці вимірювали з використанням імуноферментного аналізу (ELISA) зі стандартними наборами відповідно до інструкцій виробника (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA). Для статистичного аналізу даних використовувались наступні методи: дискримінантний аналіз задля відокремлення груп [9]; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між двома вибірками [10]. Статистична обробка результатів проводилася з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) і статистичного пакета IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні були вивчені рівні ІЛ-31 у 70 пацієнтів (n = 70). Середні показники концентрації ІЛ-31 в сироватці крові в групах II і III значно перевищували показники контрольної групи в 6,7 рази, що склало  $243,9 \pm 15,75$  ( $232,8 \pm 16,4$  і  $255,05 \pm 15,1$  проти  $36,3 \pm 10,7$  pg/mL,  $p < 0,001$ ), (мал. 1).



Мал. 1. Рівні ІЛ-31 в сироватці крові залежно від стадії ВІЛ-інфекції

При дослідженні вмісту CD4<sup>+</sup> у пацієнтів II і III груп та їх кореляційної залежності з рівнем ІЛ-31 було встановлено, що достовірних відмінностей між досліджуваними показниками

виявлено не було (табл. 2), однак рівні ІЛ-31 відрізнялися статистично значущою достовірністю в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та проявом імуносупресії (клінічної стадії 2 і стадії 3,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Рівні CD4 + і ІЛ-31 у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (M ± m)

Стадія ВІЛ-інфекції, рівень CD4 <sup>+</sup> клітин	II група (n = 19)		III група (n = 20)	
	абс., (%)	ІЛ-31, pg/mL	абс., (%)	ІЛ-31, pg/mL
Стадія 2 ≥ 500 кл/мкл	$\frac{n = 16 (13,45)}{[856 \pm 215]}$	207,5 ± 13,1*	$\frac{n = 9 (7,56)}{[585 \pm 83]}$	232,2 ± 11,3*
Стадія 3 499–349 кл/мкл	$\frac{n = 3 (2,52)}{[476 \pm 21]}$	258,1 ± 19,7*	$\frac{n = 11(9,24)}{[365 \pm 79]}$	277,9 ± 18,9*
Середні показники	666 ± 118	232,8 ± 16,4	475 ± 81	255,05 ± 15,1

Примітка: \* різниця показників за стадією ВІЛ-інфекції значуща на рівні  $p < 0,05$  за U критерієм Манна-Уїтні.

## ОБГОВОРЕННЯ

ІЛ-31 являє собою цитокін, який в основному продукується активованими Th2-клітинами; мастоцити, макрофаги, дендритні клітини, еозинофіли і базофіли також є його основним джерелом [11]. Недавні дослідження показали, що ІЛ-31 відіграє роль в хронічних запальних захворюваннях шкіри [12, 13, 14]. До того ж продемонстровано, що рівні ІЛ-31 в сироватці крові значно вище у пацієнтів з хронічним свербіжем невідомого походження без шкірних ушкоджень, ніж у здорових людей [15]. Такім чином ці результати припускають, що існує зв'язок між ІЛ-31 і свербіжем. Наше дослідження показало, що пацієнти з ГІ мали значно вищі рівні ІЛ-31 в сироватці крові, ніж здорові пацієнти, що свідчить про участь ІЛ-31 в імунопатогенезі герпесвірусних захворювань шкіри. У дослідженні не виявлено суттєвої різниці між рівнями ІЛ-31 у пацієнтів з помірним і вираженим

імунодефіцитом, однак рівні ІЛ-31 відрізнялися статистично значущою достовірністю в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та проявом імуносупресії. Тому можна припустити, що рівень ІЛ-31 асоційований з тяжкістю проявів ГІ та імунних порушень на тлі ВІЛ-інфекції, оскільки до дослідження не було включено групу хворих з тяжким імунодефіцитом.

## ВИСНОВКИ

Рівні ІЛ-31 в сироватці крові у хворих герпесвірусною інфекцією відрізнялися статистично значущою достовірністю в порівнянні з аналогічними показниками здорових осіб та залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, що підтверджує його роль в імунопатогенезі інфекційних захворювань шкіри.

Точний механізм дії ІЛ-31 при хронічних захворюваннях шкіри потребує подальшого вивчення.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mirnezami M., Zarinfar N., Sofian M., Yadegar B. B., Rahimi H. Manifestations in HIV-Infected Patients and Their Relationship to CD4 Lymphocyte Counts. J Scientifica (Cairo). 2020; Aug 11:7503756. <https://doi.org/10.1155/2020/7503756>
2. Sarah J. C., Kieron S. L. What's new in HIV dermatology? Version 1. F1000Res. 2019; 8: 886. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16182.1>
3. Liadova T. I., Popov M. M., Dorosh D. M., Martynenko A. V., Volobueva O. V., Kadyhrob I. V., Sorokina O. G., Gamilovskaya A. P., Gololobova O. V., Shepylieva N. V. Assessment of immunological

- effects of melatonin in immunodeficient population: a systematic review of 180190 randomized controlled trials. *J Lekarsky Obzor*. 2021; 1: 25–32. ISSN: 04574214
4. Сташкевич Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие [Текст] / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро. – 82 с. Челябинск Цицеро 2016. с. 8–15.
  5. Dillon S. R., Sprecher C., Hammond A., Bilsborough J., Presnell S. R., Haugen H. S., Maurer M., Harder B., Johnston J, Bort S., Mudri S., Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *J. Nat Immunol*. 2004. Jul; 5 (7): 752–60. <https://doi.org/10.1038/ni1084>.
  6. Hermanns H. M., Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *J. Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; Oct; 26 (5): 545–58. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.006>.
  7. Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *J. Allergy*. 2010; 65: 712–721. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02255.x>.
  8. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., Wenzel J. et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; Feb; 129 (2): 426–33, 433.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>. Epub 2011 Dec 15.
  9. Abbas F. M. Alkarkhi, Wasin A. A. Alqaraghuli. Discriminant Analysis and Classification, Easy Statistics for Science with R, Ch. 10, Academic Press, 2019, p. 161–175, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814262-2.00010-8>
  10. Pérez N., López M., Silva A., Ramos I. Improving the Mann-Whitney statistical test for feature selection: An approach in breast cancer diagnosis on mammography. *Artificial Intelligence in Medicine*, Vol. 63, Iss. 1, 2015, p. 19–31, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.004>.
  11. Gibbs B. F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the pruritic cytokine IL-31 in autoimmune skin diseases, *Front. Immunol*. 2019; 10: 1383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01383>
  12. Neis M. M., Peters B., Dreuw A., Wenzel J., Bieber T., Mauch C. et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 118 (4): 930–937. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.015>.
  13. Narbutt J., Olejniczak I., Sobolewska-Sztychny D. et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients, *Arch. Dermatol. Res*. 2013; 305 (3): 191–195. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1293-6>
  14. Bilsborough J., Leung D. Y., Maurer M. et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117 (2): 418–425. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.046>.
  15. Salao K., Sawanyawisuth K., Winaikosol K. et al. Interleukin-31 and chronic pruritus of unknown origin. *Biomark Insights*. 2020; 15, 1177271920940712. <https://doi.org/10.1177/1177271920940712>.

## REFERENCES

1. Mirnezami M., Zarinfar N., Sofian M., Yadegar B. B., Rahimi H. Manifestations in HIV-Infected Patients and Their Relationship to CD4 Lymphocyte Counts. *J Scientifica (Cairo)*. 2020; Aug 11: 7503756. <https://doi.org/10.1155/2020/7503756>
2. Sarah J. C., Kieron S. L. What's new in HIV dermatology? Version 1. *F1000Res*. 2019; 8: 886. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16182.1>.
3. Liadova T. I., Popov M. M., Dorosh D. M., Martynenko A. V., Volobueva O. V., Kadyhrob I. V., Sorokina O. G., Gamilovskaya A. P., Gololobova O. V., Shepylieva N. V. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a systematic review of 180190 randomized controlled trials. *J Lekarsky Obzor*. 2021; 1: 25–32. ISSN: 04574214
4. Stashkevich D. S. (2016). Topical issues of immunology: the cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, methods of determination: textbook. manual [Text] / D. S. Stashkevich, Yu. Yu. Filippova, A. L. Burmistrova. – Chelyabinsk: Tsitsero. – 82 p. Chelyabinsk Tsitsero, 8–15.
5. Dillon S. R., Sprecher C., Hammond A., Bilsborough J., Presnell S. R., Haugen H. S., Maurer M., Harder B., Johnston J., Bort S., Mudri S., Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *J. Nat Immunol*. 2004. Jul; 5 (7): 752–60. <https://doi.org/10.1038/ni1084>.
6. Hermanns H. M. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *J. Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; Oct; 26 (5): 545–58. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.006>.

7. Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *J. Allergy*. 2010; 65: 712–721. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02255.x>.
8. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., Wenzel J. et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; Feb; 129 (2): 426–33, 433.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>. Epub 2011 Dec 15.
9. Abbas F. M. Alkarkhi, Wasin A. A. Alqaraghuli. Discriminant Analysis and Classification, Easy Statistics for Science with R, Ch. 10, Academic Press, 2019, p. 161–175, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814262-2.00010-8>
10. Pérez N., López M., Silva A., Ramos I. Improving the Mann–Whitney statistical test for feature selection: An approach in breast cancer diagnosis on mammography. *Artificial Intelligence in Medicine*, Vol. 63, Iss. 1, 2015, p. 19–31, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.004>.
11. Gibbs B. F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the pruritic cytokine IL-31 in autoimmune skin diseases, *Front. Immunol*. 2019; 10: 1383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01383>
12. Neis M. M., Peters B., Dreuw A., Wenzel J., Bieber T., Mauch C. et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 118 (4): 930–937. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.015>.
13. Narbutt J., Olejniczak I., Sobolewska-Sztychny D. et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients, *Arch. Dermatol. Res*. 2013; 305 (3): 191–195. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1293-6>
14. Bilsborough J., Leung D. Y., Maurer M. et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117 (2): 418–425. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.046>.
15. Salao K., Sawanyawisuth K., Winaikosol K. et al. Interleukin-31 and chronic pruritus of unknown origin. *Biomark Insights*. 2020; 15, 1177271920940712. <https://doi.org/10.1177/1177271920940712>.

## INTERLEUKIN-31 NEW BIOMARKER OF INFECTIOUS SKIN DISEASES

*Diana Dorosh*

---

**Introduction.** The introduction of antiretroviral therapy has significantly improved the long-term prognosis of AIDS patients, but opportunistic infections can still be life-threatening for this population. Among them, a large group constitutes of herpesvirus infections, which are frequent manifest forms of dermatological manifestations of HIV. The researching of IL-31, as a prospective diagnostic predictor of dermatological diseases, has been actively conducted in recent years. This is due to the interest in its biological action, which extends primarily to the skin. The identification of molecular targets underlying inflammatory and infectious dermatoses is promisingly for the development of new, targeted treatments.

**Objective:** to study the role of IL-31 in the immunopathogenesis of herpesvirus infections associated with HIV infection.

**Research objectives:** 1) to compare the levels of IL-31 in the blood serum in patients with herpesvirus skin diseases associated with HIV infection and in healthy subjects; 2) to determine the presence of a relationship between the levels of IL-31 in the blood serum and the clinical stage of the disease.

**Materials and methods.** The study included patients with herpesvirus infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV-3, EBV and HHV-8 associated with HIV infection and healthy individuals. Serum IL-31 levels were measured by ELISA using commercial kits (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA). Were collected the baseline clinical characteristics, assessment of the activity of the infectious process and the degree of immunosuppression.

**Results.** Our study involved 39 patients with herpesvirus infection associated HIV and 31 patients of the control group. In patients with herpesvirus infection against the background of HIV infection, the average level of IL-31 in the blood serum was significantly higher than that of healthy subjects. Serum IL-31 levels in patients with herpesvirus infection did not differ significantly depending on the severity of the process and the degree of immunosuppression.

**Conclusion.** The levels of IL-31 in the blood serum of patients with herpesvirus infection were differed by statistically significant validity in comparison with similar indicators of healthy individuals, which confirms its role in the pathogenesis of infectious skin diseases.

**KEY WORDS:** cytokines, interleukins, IL-31, keratinocytes, infectious skin diseases



## INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Diana Dorosh**, Assistant of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology. V. N. Karazin Kharkiv National University. School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkov, Ukraine, 61022. e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

## ИНТЕРЛЕЙКИН-31 НОВЫЙ БИОМАРКЕР ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

*Дорош Д. Н.*

---

**Вступление.** Внедрение антиретровирусной терапии значительно улучшило долгосрочный прогноз пациентов со СПИДом, однако оппортунистические инфекции все еще могут представлять опасность для жизни пациентов этой категории. Среди них большую группу составляют герпесвирусные инфекции, которые являются частыми манифестными формами дерматологических проявлений ВИЧ. Изучение ИЛ-31, как перспективного диагностического предиктора дерматологических заболеваний, активно проводится в течение последних лет. Это связано с интересом к его биологическому действию, которое распространяется прежде всего на кожу, легкие, нервную систему и кишечник. Определение молекулярных мишеней, лежащих в основе воспалительных и инфекционных дерматозов многообещающе для разработки новых, целенаправленных методов их лечения.

**Цель:** изучение роли ИЛ-31 в иммунопатогенезе герпесвирусных заболеваний кожи, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

**Задачи исследования:** 1) сравнить уровни ИЛ-31 в сыворотке крови у пациентов с герпесвирусной инфекцией, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией и у здоровых субъектов; 2) определить наличие зависимости между уровнями ИЛ-31 в сыворотке крови и клинической стадией болезни.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с герпесвирусной инфекцией, вызванной ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-3, ВЭБ и ВГЧ-8 в сочетании с ВИЧ-инфекцией и здоровые лица. Уровни ИЛ-31 в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA). Были собраны исходная клиническая характеристика, оценка активности инфекционного процесса и степень иммуносупрессии.

**Результаты.** В нашем исследовании приняли участие 39 пациентов с герпесвирусной инфекцией, ассоциированной с ВИЧ и 31 пациент контрольной группы. У пациентов с герпесвирусной инфекцией на фоне ВИЧ-инфекции средний уровень ИЛ-31 в сыворотке крови значительно превышал показатели здоровых субъектов. Уровни сывороточного ИЛ-31 у пациентов с герпесвирусной инфекцией существенно не различались в зависимости от тяжести процесса и степени иммуносупрессии.

**Заключение.** Уровни ИЛ-31 в сыворотке крови у больных герпесвирусной инфекцией отличались статистически значимой достоверностью по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц, что подтверждает его роль в патогенезе инфекционных заболеваний кожи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокины, интерлейкин-31, кератиноциты, инфекционные заболевания кожи

## ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРЕ

**Дорош Диана Николаевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 15.04.2021 року  
Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## СТРУКТУРА АБДОМІНАЛЬНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ

*Гогія М. О.*

**Вступ.** Механічна травма є провідною причиною інвалідності та передчасної смерті працездатного населення у більшості країн світу. Ушкодження органів живота та заочеревинного простору (абдомінальна травма) значно обтяжують перебіг травми та є однією з частих причин смерті постраждалих.

**Мета дослідження** – проаналізувати структуру та результати лікування постраждалих з абдомінальною травмою.

**Матеріали та методи.** На базі відділення політравми Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені О. І. Мещанінова» Харківської міської ради здійснено аналіз структури ушкоджень та результати лікування 240 постраждалих з абдомінальною травмою з визначенням основних причин летальних наслідків.

**Результати.** Більшість постраждалих з абдомінальною травмою були чоловіками (78,7 %) молодого віку (від 18 до 44 р.) (72,5 %). Причиною травми у 95 (39,6 %) постраждалих були дорожньо-транспортні пригоди, у 58 (24,2 %) – кататравма; у 65 (27,1 %) – побутова травма. В черевній порожнині найчастіше були ушкоджені селезінка та/або печінка – 66,7 % постраждалих. У 26,3 % пацієнтів виявлено ушкодження тонкої або товстої кишки, в окремих випадках виявлялась травма шлунку та жовчного міхура. У 37 (15,4 %) постраждалих виявлялись ушкодження брижі та у 32 (13,3 %) – ушкодження сальнику. Серед органів заочеревинного простору найчастіше виявлялась травма нирок – 46 (19,2 %), в 27 (11,2 %) випадках виявлено травму підшлункової залози та в 13 (5,4 %) – сечового міхура, у 63 (26,7 %) постраждалих виявлено заочеревинну гематому. У 178 (74,2 %) постраждалих діагностовано поєднану травму: торакальну – у 129 (53,8 %), скелетну – у 96 (40 %), черепно-мозкову – у 84 (35 %) постраждалих. Поєднані ушкодження однієї анатомо-функціональної області діагностовано у 80 (33,3 %), двох – у 67 (27,9 %) та трьох – у 31 (12,9 %) постраждалих. Протягом лікування у стаціонарі померли 34 (14,2 %) постраждалих, з них 12 (35 %) протягом першого тижня після травми. Тривалість стаціонарного лікування постраждалих, що були виписані, складала 15,0 [12,0; 25,0] ліжок/дня. Причинами летальності та тривалої госпіталізації (більш 14 діб) у більшості випадків були серцево-судинні, респіраторні, гнійно-септичні та ниркові ускладнення.

**Висновок.** У 44,5 % постраждалих з абдомінальною травмою виявляються ушкодження двох та більше органів черевної порожнини та/або заочеревинного простору, в 74,2 % випадках виявляються поєднані ушкодження інших анатомо-функціональних областей: торакальну травму виявлено у 53,8 %, скелетну травму – у 40 % та/або черепно-мозкову травму – у 35,0 % постраждалих. Летальність при абдомінальній травмі складає 14,2 %, причому протягом першого тижня після травми гине 35 % постраждалих. Зі збільшенням кількості поєднаних ушкоджень летальність прогресивно зростає – від 4,8 % при ізольованій травмі до 41,9 % при поєднаній торакальній, скелетній та черепно-мозковій травмі. Відносний ризик смерті достовірно зростає при величині ISS від 30 балів та більше (RR = 5,011; 95 % ДІ – 2,781–9,029) з найбільшим впливом важкої торакальної травми (RR = 4,884; 95 % ДІ – 2,778–8,584) та важкої черепно-мозкової травми (RR = 3,032; 95 % ДІ – 1,619–5,677). Переважання поєднаних ушкоджень при абдомінальній травмі та їх роль у розвитку фатальних наслідків потребує мультидисциплінарного підходу до діагностики та визначення пріоритетних напрямків лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** абдомінальна травма, поєднані ушкодження, ускладнення, летальність

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Гогія Мадона Отарівна**, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: m.o.gogia@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>

### ВСТУП

У 2010 році Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних націй розпочалося десятиріччя дій забезпечення безпеки дорожнього руху, метою яких було

скорочення рівня смертності від травм на 50 % [1]. На той час у світі щорічно 78,2 млн осіб отримували травми та гинули 1,3 млн осіб, середньосвітовий показник смертності від дорожньо-транспортних пригод (ДТП) складав

18,8 випадків на 100 000 населення [2, 3]. Останні дані виявились також невтішними. Результати дослідження глобального тягаря захворювань, травм та факторів ризику (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) свідчать, що на цей час, як і протягом останніх 30-ти років травма під час ДТП займає перше місце в структурі причин скорочення життя внаслідок стану здоров'я, інвалідності та передчасної смерті серед працездатного населення [4].

В структурі механічної травми важливе місце займає абдомінальна травма, яка є дуже варіабельною за перебігом посттравматичного періоду та наслідками. Найбільш частим механізмом абдомінальних ушкоджень є ДТП, яка найчастіше є причиною закритої абдомінальної травми (ЗАТ). [5]. Досить часто у постраждалих з абдомінальною травмою виникають ускладнення, пов'язані як безпосередньо з травмою, так й з оперативним втручанням [6]. Летальність при домінуючій ЗАТ складала 16,7%, при наявності конкуруючих домінуючих ушкоджень – 72% [7].

Вивчення структури ушкоджень та наслідків травми важливе з точки зору виявлення найбільш несприятливих прогностичних ознак для планування оптимальної тактики лікування. Ці показники дуже розрізняються між регіонами та лікарнями, тому подальші дослідження в цьому напрямку є актуальними.

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мета дослідження – проаналізувати структуру та результати лікування постраждалих з абдомінальною травмою.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Дослідження виконано на базі відділення політравми КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені О. І. Мещанінова» Харківської міської ради та складалося з ретроспективного аналізу історій хвороб та проспективного дослідження постраждалих під час госпіталізації та протягом стаціонарного лікування.

У дослідження увійшли 240 постраждалих, що мали наступні критерії включення:

- вік постраждалих від 18 років;
- наявність абдомінальної травми, підтвердженої клініко-інструментальними даними та/або під час оперативного втручання;
- у проспективному дослідженні – наявність інформованої згоди на отримання та обробку персональних даних та клінічної інформації.

Первинний огляд постраждалого, незалежно від скарг та механізму травми, проводився мультидисциплінарною бригадою у складі хірурга, що має досвід у абдомінальній та торакальній хірургії, травматологом та нейрохірургом.

Інструментальне дослідження включало рентгеноскопію та/або рентгенографію живота, рентгенографію грудної клітки та сегментів скелету залежно від локалізації травми (хребта, тазу, кінцівок). Більшості постраждалим (218 – 90,8%) здійснено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини за протоколом FAST (Focused assessment with sonography for trauma) (для виявлення вільної рідини та/або вільного повітря в черевній порожнині) або за розширеним протоколом з обстеженням органів живота та заочеревинного простору. Дослідження виконувалось за допомогою апарату «Sim-5000» («EsaoteBiomedica», Італія) та SL-450 («Siemens» Німеччина). При сумнівних результатах клінічного та УЗД або при наявності невеликої кількості вільної рідини при УЗД за протоколом FAST постраждалим виконували лапароцентез троакарним методом з шарячим катетером, через який вводили до 1000 мл фізіологічного розчину натрію хлориду.

Лабораторне обстеження включало клінічний аналіз крові та сечі з розгорнутою лейкоцитарною формулою та біохімічні дослідження з визначенням концентрації загального білка та альбуміну, сечовини, креатиніну, білірубину і його фракцій, АлТ, АсТ та коагулограми за загальноприйнятими методиками клінічної лабораторії «МКЛШНМД імені проф. О. І. Мещанінова».

Оцінку анатомічної тяжкості ушкоджень проводили відповідно до

Injury Severity Score (ISS), також аналізували відносний ризик (relative risk – RR) смерті після абдомінальної травми.

Усі дослідження відбувались відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Усі пацієнти або їхні законні представники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Отримані дані проаналізовано із застосуванням методів описової статистики за допомогою програми Excel стандартного пакету Microsoft Office (2016). Кількісні дані перевірено на нормальність розподілу за критерієм Колмагорова-Смирнова, при нормальному розподілі дані представлено у вигляді: середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ); при ненормальному розподілі: медіана [25-й квартиль; 75-й

квартиль] ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ). При порівняння статевої та вікової структури застосовано критерій  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш частим механізмом травми були ДТП – 95 (39,6 %), у тому числі, в 34 (36 %) випадках постраждали водії, в 31 (33 %) випадку – пасажери, в 28 (29 %) – пішоходи, в 2 (2 %) випадках – мотоциклісти. Кататравму діагностовано у 58 (24,2 %) постраждалих. Побутову травму констатовано у 65 (27,1 %) постраждалих, у тому числі, у 58 (89,2 %) – внаслідок побиття. У всіх постраждалих внаслідок цих механізмів діагностовано закриту абдомінальну травму. Крім цього, в 22 (9,2 %) діагностовано відкриту абдомінальну травму, причиною якою були колото-різані поранення.

Серед постраждалих з абдомінальною травмою переважали чоловіки – 189 (78,8 %). Середній вік постраждалих складав ( $37,1 \pm 13,2$ ) р. (від 18 до 88 років). При цьому спостерігалась достовірна різниця вікової структури у чоловіків та жінок (табл. 1).

Таблиця 1

**Статева та вікова характеристика постраждалих з абдомінальною травмою (абс., %)**

Вікова група*	Стать		Разом
	Жінки	чоловіки	
Молодий вік (18–44 р.)	34 (66,7 %)	140 (74,1 %)	174 (72,5 %)
Середній вік (45–59 р.)	10 (19,6 %)	44 (23,3 %)	54 (22,5 %)
Похилий вік (60–74 р.)	5 (9,8 %)	3 (1,6 %)	8 (3,3 %)
Старечій вік (від 75 р. та більше)	2 (3,9 %)	2 (1,1 %)	4 (1,7 %)
Разом	51 (100,0 %)	189 (100,0 %)	240 (100,0 %)

Примітки. \* – вікові групи відповідно до класифікації Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Переважають постраждалі молодого віку (від 18 до 44 років), які в загальній структурі склали 72,5 %, з переважанням в структурі чоловіків над жінками (74,1 % проти 66,7 % відповідно). Пацієнти середнього віку, що склали 22,5 % в загальній вибірці, також частіше зустрічались серед чоловіків (23,3 % проти 19,6 % відповідно). Значно меншу питому вагу склали пацієнти похилого та старечого віку (3,3 % та 1,7 % відповідно),

причому серед жінок ці групи зустрічались значно частіше (9,8 % та 3,9 % проти 1,6 % та 1,1 % відповідно).

В структурі постраждалих переважали пацієнти з поєднаною абдомінальною травмою – 178 (74,2 %), ізольовану абдомінальну травму мали 62 (25,9 %) пацієнта. Поодинокі ушкодження органів черевної порожнини або заочеревинного простору виявлено у 133 (55,4 %) постраждалих. У всіх інших випадках було

діагностовано множинну абдо-мінальну травму: 2 органи – 69 (28,8 %), 3 органи – 30 (12,5 %), 4 та більше органів – 8 (3,3 %) випадки. Переважна більшість постраждалих – 236 (98,3 %) були оперовані з приводу абдомінальної травми, лише в 4 випадках (при забої нирки) лікування було консервативним.

В структурі абдомінальної травми переважали uszkodження паренхіматозних органів – 160 (66,7 %) випадків: травму селезінки виявлено у 102 (42,5 %), uszkodження печінки у 81 (33,8 %) випадку, у 23 (9,6 %) – одночасно травма селезінки та печінки. Менш частими були uszkodження порожнинних органів – 63 (26,3 %) випадків: травму шлунку діагностовано у 4 (1,7 %) постраждалих, тонкої кишки – в 47 (19,6 %) випадків, товстої кишки – в 14 (5,9 %), жовчного міхура – в 8 (3,3 %). Крім цього, у 32 (13,3 %) постраждалих було діагностовано uszkodження сальнику та у 37 (15,4 %) uszkodження брижі. Менш частими були пошкодження за очеревинних органів, зокрема, травму підшлункової залози виявлено в 27 (11,2 %) випадках, нирки – в 46 (19,2 %), сечового міхура – в 13 (5,4 %) випадках, в одному випадку (0,4 %) було пошкодження піхви. У 230 (95,8 %) постраждалих uszkodження внутрішніх органів були ускладнені гемоперито-неумом: малий – 76 (31,7 %) випадків, середній – 82 (34,2 %) випадків; великий – 72 (30 %) випадків) та/або перитонітом в 31 (12,9 %) випадків. Заочеревинну гематому виявлено у 63 (26,7 %) постраждалих.

Крім абдомінальних uszkodжень, у більшості постраждалих виявлялись травми інших локалізацій. Поєднані uszkodження однієї анатомо-функціональної області (АФО) діагностовано у 80 (33,3%), двох АФО – у 67 (27,9%) та трьох АФО – у 31 (12,9%) постраждалих.

Найбільш частою поєднаною травмою була торакальна – 129 (53,8 %): переломи ребер виявлено у 106 (44,2 %) постраждалих, у 54 (22,6 %) – травма легень (в 9 (3,8%) – забій; в 45 (18,8 %) – розрив легені). У 54 (22,5 %) постраждалих діагностовано забої серця. В 46 (19,2 %) випадках здійснено дренування черевної порожнини у зв'язку

з гемотораксом або з гемопневмотораксом.

Скелетну травму виявлено у 96 (40 %) постраждалих: у 8 (3,3 %) випадках – uszkodження хребта, в одному випадку нестабільний перелом, в 7 випадках – стабільні переломи; травму тазу діагностовано в 35 (14,6 %) випадках, у тому числі, в 20 (8,3 %) випадках – стабільний перелом; 15 (6,3 %) – нестабільний перелом кісток тазу; в 31 (12,9 %) випадку виявлено перелом стегна, в одному випадку – переломом двох стегон; у 17 (7,1 %) діагностовано перелом гомілки, у 7 (2,9 %) – перелом двох гомілок. Переломи кісток верхньої кінцівки виявлено у 25 (10,4 %) постраждалих, у 3 (1,3 %) – переломи двох сегментів цієї локалізації. З приводу скелетної травми оперовано 42 (17,5 %) постраждалих, з них в екстреному порядку – 31 (12,9 %).

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) діагностовано у 84 (35 %) пацієнтів: струс головного мозку – у 28 (11,7 %), забій головного мозку – у 26 (10,8 %), внутрішньо-черепні гематоми – у 30 (12,5 %), які в 9 (3,8 %) випадках були показанням до краніотомії. Порушення свідомості внаслідок ЧМТ діагностовано у 84 (45 %) постраждалих, у тому числі, кома (оцінка за шкалою ком Глазго (ШКГ) – до 8 б.) – 16 (6,7 %), сопор (оцінка за ШКГ – до 9–11 б.) – 36 (15,0 %) випадків, оглушення (оцінка за ШКГ – до 12–13 б.) – 32 (13,3 %) постраждалих.

Оцінка анатомічної тяжкості uszkodження за ISS у всій вибірці постраждалих становила 22 [16; 27] б. (від 4 до 48 балів). Відповідно до величини ISS у 13 (5,4 %) постраждалих травма була легкою, у 120 (50,0 %) – середньої тяжкості, у 90 (37,5 %) – тяжкою та у 17 (7,1 %) – вкрай важкою.

Протягом лікування у стаціонарі померли 34 (14,2 %) постраждалих. Протягом першого тижня після травми померли 12 (35 %) постраждалих, у тому числі в 5 випадках протягом першої доби. Основною причиною смерті був декомпенсований травматичний шок на фоні множинних поєднаних uszkodжень (з пошкодженнями 3-х та більше АФО) переважно в результаті кататравми (5 випадків) та ДТП (5 випадків), в двох

випадках причиною смерті був набряк та дислокація головного мозку після краніотомії з приводу внутрішньочерепної гематоми та забою головного мозку.

Протягом 8–14 доби померли 19 (29,4 %), протягом 15–28 доби – 8 (23,5 %), після 28-ї доби – 4 (11,8 %) постраждалих. Основними причинами смерті в цей термін була поліорганна недостатність – 8 випадків, серцева або серцево-легенева недостатність – 6 випадків, набряк головного мозку – 5 випадків, респіраторні ускладнення – 4 випадки, тромбоемболія легеневої артерії – 2 випадки, в 3-х випадках – внутрішньочеревні ускладнення (внутрішньочеревні абсцеси, кишкова непрохідність, перитоніт). Крім цього, спостерігались інфекційні ускладнення (ранові та урологічні), які були фоном розвитку інших ускладнень.

Тривалість стаціонарного лікування у постраждалих, що були виписані, складала 15,0 [12,0; 25,0] ліжок/дня, у тому числі – в 98 (46,6 %) випадків від 8 до 14 діб, у 65 (31,6 %) – від 15 до 28 діб, у 45 (21,8 %) випадків – більш 28 діб. Причинами тривалої госпіталізації (більш 14 діб) були серцево-судинні (12 випадків), респіраторні (24 випадки), гнійно-септичні (18 випадків), та ниркові (7 випадків) ускладнення. У 85 (77,3 %) випадків у постраждалих з тривалим стаціонарним лікуванням діагностовано поєднану травму, у тому числі, у 55 (50 %) – скелетну, у 59 (53,6 %) – торакальну та у 35 (31,8 %) – черепно-мозкову.

За результатами аналізу відносного ризику (RR) смерті після абдомінальної травми встановлено, що він значно зростає при величині ISS від 30 балів та більше (RR = 5,011; 95 % ДІ – 2,781–9,029), причому найбільший вплив мала важка торакальна травма (RR = 4,884; 95 % ДІ – 2,778–8,584) та важка ЧМТ (RR = 3,032; 95 % ДІ – 1,619–5,677), у меншому ступені ризик смерті зростає при наявності важкої скелетної травми (RR = 2,656; 95 % ДІ – 1,448–4,870). Цікаво відмітити, що зростання відносного ризику смерті при важкій абдомінальній травмі було меншим та не достовірним (RR = 1,696; 95 % ДІ – 0,829–3,471). Додатковим достовірним фактором ризику також був вік

постраждалих від 60 років та більше (RR = 2,147; 95 % ДІ – 1,118–4,127).

Отримані дані свідчать про необхідність удосконалення діагностичної та лікувальної тактики для своєчасного виявлення та корекції поєднаних ушкоджень та попередження розвитку ускладнень після травми.

Результати клініко-статистичного аналізу структури абдомінальних ушкоджень в цілому збігаються з результатами інших дослідників, згідно яких серед цих постраждалих переважають чоловіки молодого та середнього віку, які отримали травму в результаті ДТП [5]. Менш частим, але дуже важким механізмом ЗАТ є падіння з висоти (кататравма) [8]. Як й в інших дослідженнях [7], майже у двох третин постраждалих виявлялись поєднані ушкодження, у тому числі, у 42,5 % випадках – торакальна травма, у 40 % – скелетна травма та у 35 % черепно-мозкова травма.

У нашому дослідженні летальність при ізольованій абдомінальній травмі складала 4,8 %, зі значним збільшенням у випадках поєднаної травми, сягаючи 41,9 % при додатковому пошкодженні трьох АФО, протягом перших 3 діб померли 24 % постраждалих, що збігається з даними інших дослідників [7; 9]. Як й в інших дослідників найбільша летальність спостерігалась у постраждалих з ЧМТ [9].

Результати більшості досліджень причин смерті травмованих схожі, але також є відмінності. Так основною причиною смерті при травмі селезінки була масивна крововтрата – 75%, рідше інфекційні ускладнення – 16% та поліорганна недостатність (ПОН) – 9% [10]. За іншими даними, основними причинами смерті при ЗАТ внаслідок ДТП була масивна крововтрата та набряк головного мозку, рідше травматичний шок [11]. J.A. Harvin та співавт. (2017) встановили, що летальні випадки при ЗАТ в 60% обумовлені крововтратою [12]. Причини смерті розрізняються залежно від терміну посттравматичного періоду. У найближчий термін після травми причиною смерті найчастіше є шок, крововтрата, набряк та дислокація головного мозку, в ранньому та пізньому післяопераційному періоді – набряк головного або спинного мозку, ПОН,

інфекційні ускладнення (пневмонія, сепсис, перитоніт) та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [7]. Це цілком відповідає отриманим нами результатам.

## **ВИСНОВКИ**

У 44,5 % постраждалих з абдомінальною травмою виявляються ушкодження двох та більше органів черевної порожнини та/або заочеревинного простору, в 74,2 % випадках виявляються поєднані ушкодження інших анатомо-функціональних областей: торакальну травму виявлено у 53,8 %, скелетну травму – у 40 % та/або черепно-мозкова травму – у 35,0 % постраждалих.

Летальність при абдомінальній травмі складає 14,2 %, причому протягом першого тижня після травми гине 35 %

постраждалих. Зі збільшенням кількості поєднаних ушкоджень летальність прогресивно зростає – від 4,8 % при ізольованій травмі до 41,9 % при поєднаній торакальній, скелетній та черепно-мозковій травмі.

Відносний ризик смерті достовірно зростає при величині ISS від 30 балів та більше (RR = 5,011; 95 % ДІ – 2,781–9,029) з найбільшим впливом важкої торакальної травми (RR = 4,884; 95 % ДІ – 2,778–8,584) та важкої ЧМТ (RR = 3,032; 95 % ДІ – 1,619–5,677).

Переважання поєднаних ушкоджень при абдомінальній травмі та їх роль у розвитку фатальних наслідків потребує мультидисциплінарного підходу до діагностики та визначення пріоритетних напрямків лікування.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Global Plan for the Decade of Action for Road Safety 2011–2020. World Health Organization. Available on: [http://www.who.int/roadsafety/decade\\_of\\_action/plan/plan\\_english.pdf](http://www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/plan_english.pdf)
2. Paniker J., Graham S. M., Harrison J. W. Global trauma: The great divide. *SICOT J.* 2015; 1: 19. <https://doi.org/10.1051/sicotj/2015019>
3. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018
4. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22
5. Alqarafi A. M., Alhazmi A. M., Alawfi A. M., Alruhaili EMS, Alebrahaimi F. A., Sebeih S. H. The patterns of abdominal trauma and factors associated with ICU admission following abdominal trauma in a major trauma center in Medina. *AMJ* 2019; 12 (3): 71–80. <https://doi.org/10.21767/AMJ.2018.3554>
6. van Gool M. H., Giannakopoulos G. F., Geeraedts L. M., Jr, de Lange-de KES, Zuidema WP. Complications after laparotomy for trauma: a retrospective analysis in a level I trauma centre. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400 (1): 83–90
7. Агаджанян В. В., Кравцов С. А., Шаталин А. В., Левченко Т. В. Госпитальна летальність при політравме и основные направления ее снижения. *Политравма.* 2015, 1: 6–15
8. Хаджибаев А. М., Султанов П. К. Абдоминальные кровотечения при кататравме. *Вестник хирургии.* 2016; 175 (2): 43–48
9. Nietbrink F., Smeeing D., Karhof S., Jonkers H. F., Houwert M., van Wessem K. et al. Outcome of trauma-related emergency laparotomies, in an era of far-reaching specialization. *World J Emerg Surg.* 2019 Aug 14; 14: 40. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0257-y>
10. Заруцький Я. Л., Коваленко В. М., Лакша А. М., Савка І. С., Клішевич Б. А. Аналіз летальності серед постраждалих із закритою поєднаною абдомінальною травмою з ушкодженням селезінки. *Проблеми військової охорони здоров'я.* 2013; 38 (1): 108–114. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz\\_2013\\_38%281%29\\_\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz_2013_38%281%29__19)
11. Гур'єв С. О., Чундак С. С., Сацик С. П. Аналіз причин летальності у постраждалих з абдомінальною травмою внаслідок ДТП. *Проблеми військової охорони здоров'я.* 2013; 38 (2): 35–41. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz\\_2013\\_38%282%29\\_\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz_2013_38%282%29__8)
12. Harvin J. AЮ, Maxim T., Inaba K., Martinez-Aguilar M. A., King D. R., Choudhry A. J. et al. Mortality after emergent trauma laparotomy: a multicenter, retrospective study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 (3): 464–468

## REFERENCES

1. Global Plan for the Decade of Action for Road Safety 2011–2020. World Health Organization. Available on: [http://www.who.int/roadsafety/decade\\_of\\_action/plan/plan\\_english.pdf](http://www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/plan_english.pdf)
2. Paniker J., Graham S. M., Harrison J. W. Global trauma: The great divide. *SICOT J.* 2015; 1: 19. <https://doi.org/10.1051/sicotj/2015019>
3. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018
4. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22
5. Alqarafi A. M., Alhazmi A. M., Alawfi A. M., Alruhaili EMS, Alebrahaimi F. A., Sebeih SH. The patterns of abdominal trauma and factors associated with ICU admission following abdominal trauma in a major trauma center in Medina. *AMJ* 2019; 12 (3): 71–80. <http://doi.org/10.21767/AMJ.2018.3554>
6. van Gool MH, Giannakopoulos GF, Geeraedts LM, Jr, de Lange-de KES, Zuidema WP. Complications after laparotomy for trauma: a retrospective analysis in a level I trauma centre. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400 (1): 83–90
7. Agadzhanjan V. V., Kravcov S. A., Shatalin A. V., Levchenko T. V. Gospi'tal'naja letal'nost' pri politravme i osnovnye napravlenija ee snizhenija. *Politravma.* 2015, 1: 6–15
8. Hadzhibaev A. M., Sultanov P. K. Abdominal'nye krovotechenija pri katatravme. *Vestnik hirurgii.* 2016; 175 (2) :43–48
9. Hietbrink F., Smeeing D., Karhof S., Jonkers H.F., Houwert M., van Wessem K. et al. Outcome of trauma-related emergency laparotomies, in an era of far-reaching specialization. *World J Emerg Surg.* 2019 Aug 14; 14: 40. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0257-y>
10. Zaruc'kij JaL., Kovalenko V. M., Laksha A. M., Savka I. S., Klishevich B. A. Analiz letal'nosti sered postrazhdalih iz zakrituju poednanoju abdominal'noju travmoju z ushkodzhennjam selezinki. *Problemi vijs'kovoï ohoroni zdorov'ja.* 2013; 38 (1): 108–114. Rezhim dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz\\_2013\\_38%281%29\\_\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz_2013_38%281%29__19)
11. Gur'ev S. O., Chundak S. S., Sacik S. P. Analiz prichin letal'nosti u postrazhdalih z abdominal'noju travmoju vnaslidok DTP. *Problemi vijs'kovoï ohoroni zdorov'ja.* 2013; 38 (2): 35–41. – Rezhim dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz\\_2013\\_38%282%29\\_\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz_2013_38%282%29__8)
12. Harvin J. A., Maxim T., Inaba K., Martinez-Aguilar M. A., King D. R., Choudhry A. J. et al. Mortality after emergent trauma laparotomy: a multicenter, retrospective study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 (3): 464–468

## STRUCTURE OF ABDOMINAL INJURY AND ITS CONSEQUENCES

### *Gogiya Madona*

---

**Introduction.** Mechanical injuries are a leading cause of disability and premature death among the working-age population in most countries worldwide. Injuries to the abdominal and retroperitoneal organs (abdominal trauma) significantly aggravate the course of trauma and are a frequent cause of death.

**The aim** of the study was to analyse the structure and outcome of the treatment of abdominal trauma victims.

**Materials and methods.** On the basis of the polytrauma department of the municipal non-profit enterprise «Municipal clinical hospital of emergency and urgent medical care named after A. I. Meshchaninov» of Kharkiv City Council councilanalysis damage structure and the results of treatment of 240 patients with abdominal trauma were carried out, the main causes of lethal outcomes were determined.

**Results.** Most of the patients with abdominal trauma were male (78,7%), and they were young (18 to 44 years old) (72,5 %). The cause of injury in 95 (39.6 %) victims was road traffic accident, in 58 (24.2 %) – catatrauma; in 65 (27.1 %) – domestic injury. In the abdominal cavity, parenchymatous organs (spleen and/or liver) were injured most frequently, identified in 66.7 % of victims. In 26.3 % of patients revealed damage to the small or large intestine, in some cases, trauma to the stomach and gallbladder was detected. In 37 (15.4 %), mesenteric injury was detected, and in 32 (13.3 %), omental injury was detected. Among retroperitoneal organs the renal trauma was frequent – 46 (19.2 %), pancreatic and urinary bladder injuries were revealed in 27 (11.2%) and in 13 (5.4%) cases, retroperitoneal haematoma was revealed in 63 (26.7 %) victims. In 178 (74.2 %) victims a combined trauma was diagnosed: thoracic in 129 (53.8%) cases, skeletal in 96 (40 %), craniocerebral in 84 (35 %). Combined injuries of one anatomofunctional region were diagnosed in 80 (33.3 %), two in 67 (27.9 %), and three in 31 (12.9 %) victims. During in-hospital treatment, 34 (14.2 %) victims died, of which 12 (35 %) during the first week after injury. The duration of inpatient treatment for the victims who were discharged was 15.0 [12.0; 25.0] beds/day. The causes of mortality and



prolonged hospitalization (more than 14 days) in most cases were cardiovascular, respiratory, purulent-septic and renal complications.

**Conclusion.** Abdominal parenchymal injuries predominate in the structure of abdominal trauma, occurring in 66.7 % of victims. Combined (thoracic, skeletal and/or craniocerebral) trauma occurs in 74.2 % of victims. The fatality rate for isolated abdominal trauma was 4.8 %, with a significant increase in cases of combined trauma, up to 41.9 % for combined thoracic, skeletal and craniocerebral trauma.

**KEY WORDS:** abdominal trauma, combined injuries, complications, mortality

#### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Gogiya Madona**, Assistant Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, room 689, 6, Svobody Square Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>

### **СТРУКТУРА АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

*Гогия Мадона Отаровна*

---

**Введение.** Механическая травма является ведущей причиной инвалидности и преждевременной смерти трудоспособного населения в большинстве стран мира. Повреждения органов живота и брюшинного пространства (абдоминальная травма) значительно отягощают течение травмы и являются одной из частых причин смерти пострадавших.

**Цель исследования** – проанализировать структуру и результаты лечения пострадавших с абдоминальной травмой.

**Материалы и методы.** На базе отделения политравмы Коммунального Некоммерческого Предприятия «Городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи имени А. И. Мещанинова» Харьковского городского совета проведен анализ структуры повреждений и результаты лечения 240 пострадавших с абдоминальной травмой с определением основных причин летальных исходов.

**Результаты.** Большинство пострадавших с абдоминальной травмой были мужчинами (78,7 %) молодого возраста (от 18 до 44 лет) (72,5 %). Причиной травмы в 95 (39,6 %) пострадавших были дорожно-транспортные происшествия, в 58 (24,2 %) – кататравме; в 65 (27,1 %) – бытовая травма. В брюшной полости чаще всего были повреждены селезенка и/или печень – 66,7 % пострадавших. В 26,3 % пациентов выявлены повреждения тонкой или толстой кишки, в отдельных случаях выявлялась травма желудка или желчного пузыря. У 37 (15,4 %) пострадавших выявлялись повреждения брыжейки и у 32 (13,3 %) – повреждения сальника. Среди органов брюшинного пространства наиболее часто выявлялась травма почек – 46 (19,2 %) пострадавших, в 27 (11,2 %) случаях выявлены травмы поджелудочной железы, в 13 (5,4 %) – мочевого пузыря; у 63 (26,7 %) пострадавших выявлена брюшинная гематома. У 178 (74,2 %) пострадавших диагностирована сочетанная травма: торакальная – в 129 (53,8%), скелетная – в 96 (40%), черепно-мозговая – в 84 (35 %) случаях. Сочетанные повреждения одной анатомо-функциональной области диагностированы у 80 (33,3 %), двух – у 67 (27,9 %) и трех – у 31 (12,9 %) пострадавших. Во время лечения в стационаре умерли 34 (14,2 %) пострадавших, из них 12 (35 %) в течение первой недели после травмы. Продолжительность стационарного лечения у пострадавших, которые были выписаны, составляла 15,0 [12,0; 25,0] койко/дней. Причинами летальности и длительной госпитализации (более 14 суток) в большинстве случаев были сердечно-сосудистые, респираторные, гнойно-септические и почечные осложнения.

**Выводы.** У 44,5 % пострадавших с абдоминальной травмой выявляются повреждения двух и более органов брюшной полости и/или брюшинного пространства, в 74,2 % случаях выявляются сочетанные повреждения других анатомо-функциональных областей: торакальную травму выявлено у 53,8 %, скелетную травму – в 40 %, черепно-мозговую травму – у 35,0 % пострадавших. Летальность при абдоминальной травме составляет 14,2%, причем в течение первой недели после травмы погибает 35 % пострадавших. С увеличением количества сочетанных повреждений летальность прогрессивно возрастает – от 4,8 % при изолированной травме до 41,9 % при сочетанной торакальной, скелетной и черепно-мозговой травме. Относительный риск смерти достоверно возрастает при величине ISS от 30 баллов и больше (RR = 5,011; 95 % ДИ – 2,781–9,029) с наибольшим влиянием тяжелой торакальной травмы (RR = 4,884; 95% ДИ – 2,778–8,584) и тяжелой черепно-мозговой травмы (RR = 3,032; 95 % ДИ – 1,619–5,677). Преобладание сочетанных повреждений при абдоминальной травме и их роль в развитии фатальных последствий требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и определения приоритетных направлений лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** абдоминальная травма, сочетанные повреждения, осложнения, летальность

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Гогня Мадона Отаровна**, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, комната 689, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 12.04.2021 року.*

*Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

*Коровай С. В., Лахно І. В.*

**Резюме.** Порушення плацентациї певним чином відіграють важливу роль у патогенезі великих акушерських синдромів. Тому привертає увагу можливість застосування біохімічних показників рівня плацентарного фактору росту (placental growth factor, PIGF) та fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) для прогнозування передчасних пологів.

**Метою** роботи була розробка критеріїв прогнозування передчасних пологів на підставі сумісного використання ультразвукової цервікометрії та концентрації PIGF і sFlt-1.

**Матеріали та методи.** Усього було обстежено 227 вагітних жінок, у 190 з яких відбулися передчасні пологи. До I групи залучено 48 жінок з загрозою невиношування вагітності, що завершилась пологами у термінах від 23 до 27 тижнів. У II групі під спостереженням знаходилося 142 жінки з загрозою невиношування вагітності в термінах від 28 до 36 тижнів. До III групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термінах 38-41 тиждень. Усім залученим до роботи пацієнткам у терміні 16 тижнів проводили ультразвукову цервікометрію на апараті Voluson 730 (GE Healthcare, USA), а також вивчали концентрацію у сироватці крові PIGF та sFlt-1 методом електрохмілюмінесцентного імуноаналізу за допомогою аналізатора Cobas e411 (Roche diagnostics, Швейцарія).

**Результати.** У ході дослідження виявлено вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження в сироватці крові усередненої концентрації PIGF на 65 % на тлі підвищення рівня sFlt-1 на 93 % у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23–27 тижнів (I група) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю. У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28–36 тижнів (II група) спостерігалась аналогічна тенденція змін: рівень PIGF вірогідно ( $p = 0,014$ ) знижувався в середньому на 68 % по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У жінок I групи значення співвідношення sFlt-1/PIGF перевищували ( $p < 0,001$ ) значення пацієнток III групи в 14 разів. Але ще більш виражений дисбаланс ангіогенних факторів спостерігався у жінок II групи – в середньому в 16 разів. Для прогнозування передчасних пологів було використано два основних маркера: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/PIGF більше 50 ум. од. Відношення шансів (ВШ) передчасних пологів у разі використання лише довжини шийки матки складало 34,133 (95 % довірчий інтервал – 12,308–94,660). ВШ у разі комбінованого використання даних цервікометрії та показників ангіогенезу було 148,750 (95 % довірчий інтервал – 33,243–665,593).

**Висновки.** Використання додаткового біохімічного маркера значно підвищило точність прогнозування передчасних пологів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ангіогенез, передчасні пологи, прогнозування

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Коровай Сергій Вікторович**, к. мед. н., доцент, зав. гінекологічним відділенням КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, Салтівське шосе, 264, Харків, Україна, 61000. e-mail: korovai.sergei@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

**Лахно Ігор Вікторович**, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Харківського національного університета імені В. Н. Каразіна, Салтівське шосе, 264, Харків, Україна, 61000 e-mail: igorlakhno@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Великі акушерські синдроми у певній мірі пов'язані з порушенням плацентациї. Це положення знайшло втілення у розробці методів прогнозування розвитку преєклампсії, передчасних пологів і затримки росту плода [1, 2]. Для побудовання прогностичних моделей використовують як біофізичні, так і біохімічні маркери. Серед них: пульсаційний індекс у матко-

вих артеріях, рівень PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ та ін. Формування ділянки зниженої судинної резистентності у басейні маткових артерій відбувається завдяки інвазії позаворсинкового трофобласту в стінку спіральних судин матки. Процес дисморфозу контролюється ангіогенними – плацентарним фактором росту (placental growth factor, PIGF) та протиангіогенними речовинами –

fms-подібна тирозинкіназа (sFlt-1) [3]. Заданими К. Nicolaides et al. маркери порушеної плацентації є універсальними, а для прееклампсії характерна наявність гіперагрегації тромбоцитів. Останнє призвело до широкого впровадження профілактики прееклампсії за допомогою малих доз ацетилсаліцилової кислоти [4].

Відомо, що вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії є одним з найточніших біофізичних маркерів загрози невиношування [5–7]. Привертає увагу можливість застосування біохімічних показників рівня PlGF і sFlt-1 для прогнозування передчасних пологів.

## МЕТА

Метою роботи була розробка критеріїв прогнозування передчасних пологів на підставі сумісного використання ультразвукової цервікометрії та концентрації PlGF і sFlt-1.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено проспективне когортне дослідження. Усього було обстежено 227 вагітних жінок, серед яких у 190 відбулися передчасні пологи у термінах гестації 23–36 тижнів. До I групи було залучено 48 жінок з передчасними пологами у термінах від 23 до 27 тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні з передчасними пологами мали наступний розподіл: 23–25 тижнів – 23 вагітних (Ia підгрупа); 26–27 тижнів – 25 вагітних жінок (Iб підгрупа). У II групі під спостереженням знаходилося 142 жінки з передчасними пологами у термінах від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну завершення вагітності розподілили по підгрупах: IIa – 38 осіб, 28–30 тижнів; IIб – 48 осіб, 31–33 тижні; IIв – 56

осіб, 34–36 тижнів. До III групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термінах 38–41 тижнів. Усім залученим до роботи пацієнткам у терміні 16 тижнів проводили ультразвукову цервікометрію на апараті Voluson 730 (GE Healthcare, USA), а також вивчали концентрацію у сироватці крові PlGF та sFlt-1 методом електрохімілюмінесцентного імуноаналізу за допомогою аналізатора Cobas e411 (Roche diagnostics, Швейцарія). Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Відмінності вважали статистично значущими у разі відмінності  $p < 0,05$  у відповідності до критерію  $\chi^2$ . Для оцінки ризику виникнення передчасних пологів здійснювали розрахунок відношення шансів (ВШ) з 95,0 % довірчим інтервалом (достовірними –  $p < 0,05$  – визнавалися значення при нижній межі довірчого інтервалу більше за 1,0) з визначенням чутливості та специфічності за допомогою програми MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) v.9.6.4.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження виявлено вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження в сироватці крові усередненої концентрації PlGF на 65 % на тлі підвищення рівня sFlt-1 на 93 % у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23–27 тижнів (I група) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю (табл. 1).

Таблиця 1

### Вміст ангіогенних факторів у сироватці крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група (23–27), n = 48		II група (28–36), n = 142			III група (38–41) n = 37
	Ia (23–25) n = 23	Iб (26–27) n = 25	IIa (28–30) n = 38	IIб (31–33), n = 48	IIв (34–36) n = 56	
Плацентарний фактор росту, пг/мл	232,3 (103,5; 525,6) <sup>1</sup>		181,2 (78,1; 411,2) <sup>1</sup>			1000,3 (698,3; 1237,0)
fms-подібна тирозинкіназа, пг/мл	205,7 (114,7; 409,8) <sup>1</sup>	356,8 (94,6; 631,3) <sup>1</sup>	360,6 (184,1; 620,2) <sup>1</sup>	181,1 (78,9; 582,0) <sup>1</sup>	114,1 (59,9; 247,0) <sup>1</sup>	1274 (341; 4467)
	3215 (1491; 10481) <sup>1</sup>		5116 (1956; 11517) <sup>1</sup>			
	2522 (1468; 11215) <sup>1</sup>	4678 (1702; 9746) <sup>1</sup>	4018 (1915; 11053) <sup>1</sup>	7425 (1907; 12665) <sup>1</sup>	6561 (2224; 11255) <sup>1</sup>	

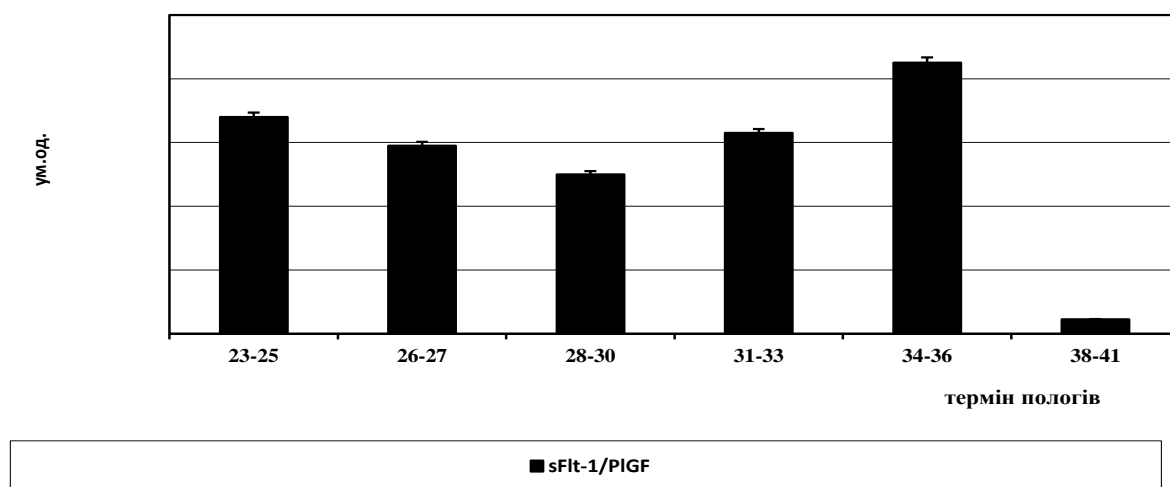
Примітка: <sup>1</sup> – відмінності від III групи статистично значимі на рівні  $p < 0,05-0,001$ ; <sup>2</sup> – відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні  $p < 0,05-0,001$

Слід відзначити суттєве збільшення ( $p < 0,001$ ) по відношенню до III групи концентрації sFlt-1 у жінок з передчасними пологамі в термінах 26–27 тижнів (I6 підгрупа) в середньому на 107 %, тоді як в термін 23–25 тижнів – на 78 %. При цьому зниження рівня сироваткового PlGF становило відповідно 62 % та 68 %. По відношенню до II групи у пацієток I групи виявлено відсутність вірогідних змін вмісту PlGF ( $p = 0,303$ ) та sFlt-1 ( $p = 0,144$ ).

У жінок з передчасними пологамі у термін гестації 28–36 тижнів (II група) спостерігалась аналогічна тенденція змін: рівень PlGF вірогідно ( $p = 0,014$ ) знижувався в середньому на 68 % по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 1). Аналіз розподілу показника в цій групі виявив, що найбільш виражене зменшення концентрації плацентарного фактора росту відбувається у жінок з перериванням вагітності в термін 34–36 – в середньому на 82 %, найменш виражене в термін 28–30 тижнів – на 54 %, тоді як в термін 31–33 тижні – на 63 %. У II групі

реєструвалось суттєве підвищення усередненого рівня sFlt-1 – на 128 %. При порівнянні значень sFlt-1 у сироватці крові вагітних з різних підгруп II групи зі значеннями вагітних III групи також виявлені вірогідні відмінності. У II підгрупі підвищення концентрації sFlt-1 становило 112 %, II6 підгрупі – 144 %, IIв підгрупі – 127 %. Отже, порушення процесів дисморфозу спіральних судин у матково-плацентарні є значним патогенетичним ланцюгом недоношування вагітності [9, 10].

Для оцінки глибини судинних порушень та вираженості судинного дисбалансу обчислювали ангиогенний коефіцієнт – співвідношення sFlt-1/ PlGF. У жінок I групи його значення перевищували ( $p < 0,001$ ) значення пацієток III групи в 14 разів (рис. 1). Але більш виражені судинні порушення та дисбаланс ангиогенних факторів спостерігались у жінок II групи – в середньому в 16 разів.



**Рис. 1.** Динаміка значень ангиогенного коефіцієнта (ум. од.) у жінок з передчасними пологамі у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю

Примітка: вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %

Отже, у жінок з перериванням вагітності по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю змінюється ангиогенний баланс у бік антиангиогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням

концентрації в крові проангиогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангиогенного фактора sFlt-1. Останній порушує функції ендотелію, блокуючи ангиогенез в плаценті, внаслідок пригнічення

плацентарного фактора росту та неможливості його взаємодії з мембранними рецепторами ендотеліоцитів [11].

Для прогнозування передчасних пологів було використано два основних маркера: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 ум. од. ВШ передчасних пологів у разі використання лише довжини шийки матки складало 34,133 (95 % довірчий інтервал – 12,308–94,660). ВШ у разі комбінованого використання даних цервікометрії та показників ангиогенезу було 148,750 (95 % довірчий інтервал – 33,243–665,593). Отже, використання додаткового біохімічного маркеру значно підвищило точність прогнозування передчасних пологів.

Отримані дані підтверджують думку, що порушення ангиогенезу в плаценті є універсальною ланкою патогенезу всіх великих акушерських синдромів [1, 3, 12]. Це має велике практичне значення і спонукає до впровадження даного протоколу скринінгу на підвищений ризик передчасних пологів у практичну діяльність.

## **ВИСНОВКИ**

1. У пацієток з передчасними пологами відмічається значне зниження процесів плацентарного ангиогенезу.

2. Використання співвідношення sFlt-1/PlGF додатково до даних ультразвукової цервікометрії дає змогу значно підвищити точність прогнозування передчасних пологів.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Shahine L., Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42 (1): 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.002>.
2. Weel I. C., Baergen R. N., Romao-Veiga M. et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>.
3. Turpin C. A., Sakyi S. A., Owiredu W. K., et al. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 189. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>.
4. Wright D., Tan M. Y., O'Gorman N. Et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220 (2): 199.e1-199.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087>.
5. Di Renzo G. C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (17): 2011–2030. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
6. Berghella V., Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 9: CD007235. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub4>.
7. Buijn M., Vis J. Y., Wilms F. F. et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG.* 2016; 123: 1965–1971.
8. Aguilar A. Pre-eclampsia: sFLT1 inhibits NO signalling. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (8): 442. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.90>.
9. Lee S. E., Kim S. C., Kim K. H. et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016; 55: 539–544.
10. Ляхно І. В., Коровай С. В. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. *Здоров'я жінки.* 2020; 1: 8–13. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.147.8>.
11. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta.* 2016; 42: 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.04.005>.
12. Ляхно І. В. Сучасні можливості прогнозування і профілактики прееклампсії. *Здоров'я жінки.* 2016; 7: 44–48. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2016\\_7\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_7_9)

## **REFERENCES**

1. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42 (1): 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.002>.

2. Weel IC, Baergen RN, Romao-Veiga M, et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>.
3. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, et al. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 189. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>.
4. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220 (2): 199.e1-199.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087>.
5. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (17): 2011–2030. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
6. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9: CD007235. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub4>.
7. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG*. 2016; 123: 1965–1971.
8. Aguilar A. Pre-eclampsia: sFLT1 inhibits NO signalling. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12 (8): 442. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.90>.
9. Lee SE, Kim SC, Kim KH, et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016; 55: 539–544.
10. Lakhno I V, Korovay SV. Actual issues of prediction and prevention of preterm birth. *Health of woman*. 2020; 1: 8–13. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.147.8>.
11. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta*. 2016; 42: 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.04.005>.
12. Lakhno I V. Modern possibilities of pre-eclampsia prediction and prevention. *Health of woman*. 2016; 7: 44–48. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2016\\_7\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_7_9)

## INCREASING EFFICIENCY OF PRETERM BIRTH PREDICTION

*Korovai S., Lakhno I.*

---

**Abstract.** The disturbed placentation in a certain way plays an important role in the pathogenesis of great obstetric syndromes. Therefore, the possibility of using biochemical indicators of the level of placental growth factor (PIGF) and fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) for predicting preterm labor is of great interest.

**The aim** of the study was developing criteria for predicting preterm labor based on the combined use of ultrasound cervicometry and the concentration of PIGF and sFlt-1.

**Materials and methods.** A total of 227 pregnant women were examined, 190 of whom had preterm birth. Group I included 48 women whose pregnancy completed at 23 to 27 weeks. In group II, 142 women with prematurity in terms of 28 to 36 weeks were observed. Group III included 37 women with a healthy pregnancy, which completed at 38–41 weeks. All patients involved in the study underwent ultrasound cervicometry on a Voluson 730 (GE Healthcare, USA) at 16 weeks, and also the concentration of PIGF and sFlt-1 in blood serum by electrochemiluminescence immunoassay using a Cobas e411 analyzer was studied (Roche diagnostics, Switzerland).

**Results.** The study revealed a significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the average concentration of PIGF in the blood serum by 65 % associated with an increased level of sFlt-1 by 93% in women with early termination of pregnancy – 23–27 weeks (group I) in relation to women with a healthy pregnancy. In women with preterm birth at 28–36 weeks of gestation (group II), a similar trend of changes was observed: the PIGF level significantly ( $p = 0.014$ ) decreased on average by 68 % in relation to women with a healthy pregnancy. In women of group I, the value of the sFlt-1 / PIGF ratio exceeded ( $p < 0.001$ ) the values of patients in group III by 14 times. But an even more pronounced imbalance of angiogenic factors was observed in women of group II – on average 16 times. Two main markers were used to predict premature birth: shortening of the cervix according to ultrasound cervicometry data of less than 30 mm, as well as the sFlt-1/PIGF ratio of more than 50 conv. units. The odds ratio (OR) of preterm birth in the case of using only the length of the cervix was 34,133 (95 % confidence interval – 12.308–94.660). OR in the case of combined use of cervicometry data and angiogenesis variables was 148.750 (95 % confidence interval – 33.243–665.593).

**Conclusion.** Thus, the use of an additional biochemical marker significantly improved the accuracy of preterm labor prediction.

**KEY WORDS:** angiogenesis, preterm labor, prognosis

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Korovai Serhiy**, PhD, Associate Professor, Head of gynecological department of the Municipal Perinatal Center, Saltivske Shosse, 264, Kharkiv, Ukraine, 61000. e-mail: korovai.sergei@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

**Lakhno Igor**, DSc, professor of obstetrics and gynecology department at V. N. Karazin Kharkiv National University, Saltivske shosse., 264, Kharkiv, Ukraine, 61000. e-mail: igorlakhno@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

### **ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

**Коровай С. В., Лахно И. В.**

---

**Резюме.** Нарушения плацентации определенным образом играют важную роль в патогенезе больших акушерских синдромов. Поэтому привлекает внимание возможность применения биохимических показателей уровня плацентарного фактора роста (placental growth factor, PIGF) и fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) для прогнозирования преждевременных родов.

**Целью** работы была разработка критериев прогнозирования преждевременных родов на основании совместного использования ультразвуковой цервикометрии и концентрации PIGF и sFlt-1.

**Материалы и методы.** Всего было обследовано 227 беременных женщин, у 190 из которых были преждевременные роды. К I группе было отнесено 48 женщин, у которых беременность завершилась преждевременными родами в сроках от 23 до 27 недель. Во II группе под наблюдением находилось 142 женщины с преждевременными родами в сроках от 28 до 36 недель. В III группу вошли 37 женщин с физиологическим течением беременности, которая завершилась родами без осложнений в сроках 38–41 неделя. Всем принявшим участие в работе пациенткам в сроке 16 недель проводили ультразвуковую цервикометрию на аппарате Voluson 730 (GE Healthcare, USA), а также изучали концентрацию в сыворотке крови PIGF и sFlt-1 методом электрохлоролюминоисцентного иммуноанализа с помощью анализатора Cobas e411 (Roche diagnostics, Швейцария).

**Результаты.** В ходе исследования выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение в сыворотке крови усредненной концентрации PIGF на 65 % на фоне повышения уровня sFlt-1 на 93 % у женщин с прерыванием беременности в ранние сроки – 23–27 недель (I группа) по отношению к женщинам с неосложненной беременностью. У женщин с преждевременными родами в сроках гестации 28–36 недель (II группа) наблюдалась аналогичная тенденция изменений: уровень PIGF достоверно ( $p = 0,014$ ) снижался в среднем на 68 % по отношению к женщинам с физиологическим течением беременности. У женщин I группы значение соотношения sFlt-1/PIGF превышали ( $p < 0,001$ ) значения пациенток III группы в 14 раз. Но еще более выраженный дисбаланс ангиогенных факторов наблюдались у женщин II группы – в среднем в 16 раз. Для прогнозирования преждевременных родов были использованы два основных маркера: укорочение шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии менее 30 мм, а также соотношение sFlt-1/PIGF более 50 усл. ед. Отношение шансов (ОШ) преждевременных родов в случае использования только длины шейки матки составляло 34,133 (95 % доверительный интервал – 12,308–94,660). ОШ в случае комбинированного использования данных цервикометрии и показателей ангиогенеза было 148,750 (95 % доверительный интервал – 33,243–665,593).

**Выводы.** Таким образом, использование дополнительного биохимического маркера значительно повысило точность прогнозирования преждевременных родов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ангиогенез, преждевременные роды, прогнозирование

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Коровай Сергей Викторович**, к. мед. н., доцент, заведующий гинекологическим отделением, КНП «Городской перинатальный центр» ХГС, Салтовское шоссе, 264, Харьков, Украина, 61000 e-mail: korovai.sergei@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

**Лахно Игор Викторович**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Салтовское шоссе, 264, Харьков, Украина, 61000. e-mail: igorlakhno@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>



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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 24.04.2021 року*

*Прийнято до друку: 29.05.2021 року*

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ ПРИ ПОДАЛЬШОМУ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ

*Немеш М. І., Паламарчук О. С., Кентеш О. П.*

**Вступ.** При великому спектрі антропометричних методів «золотого стандарту» для визначення надмірної ваги та ожиріння немає. Найбільш поширеними в практиці лікаря є визначення об'єму талії, стегон та індексу маси тіла. В деяких випадках недостатньо спиратися тільки на результати антропометричних методів для оцінки стану організму людини. З метою якіснішої оцінки морфо-функціональних особливостей організму їх варто розглядати в поєднанні з лабораторними або діагностичними методами.

**Мета.** Визначення зв'язку між показниками центральної гемодинаміки та показниками, отриманих біоімпендансним та антропометричним методами з метою прогнозування змін центральної гемодинаміки в чоловіків з надмірною вагою при подальшому розвитку ожиріння.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 49 чоловіків віком від 18–25 років. Показники компонентного складу тіла вимірювалися за допомогою вагів-аналізаторів Tanita BC-601. Додатково визначалися індекс маси тіла, показники об'єму талії та співвідношення об'єму талії до стегон. Показники серцево-судинної системи ми визначали за допомогою реографічного комплексу «РЕОКОМ», методом тетраполярної реографії за Кубічком. Результати дослідження були опрацьовані статистично з використанням кореляційного та мультифакторного регресійного аналізу.

**Результати.** За результатами мультифакторного регресійного аналізу виявилось, що об'єм талії та вміст вісцерального жиру мали зв'язки з показниками серцевого індексу та індексу роботи лівого шлуночка ( $p < 0,05$ ). Показник об'єму талії та вміст вісцерального жиру мали негативні кореляційні зв'язки із загальним периферичним опором ( $r = -0,351$  та  $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** За результати мультифакторного та кореляційного аналізу встановлено, що у чоловіків з надмірною масою тіла подальше її збільшення з розвитком ожиріння є фактором ризику щодо змін показників центральної гемодинаміки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ожиріння; об'єм талії; вісцеральний жир; центральна гемодинаміка

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Немеш Маріанна Іванівна**, асистент кафедри фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету, вул. Університетська, 21, Ужгород, Україна, 8800. e-mail: marianna.nemesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8044-7053>

**Паламарчук Ольга Сергіївна**, асистент кафедри фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету, вул. Університетська, 21, Ужгород, Україна, 8800. e-mail: olga.palamarchuk@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9742-1906>

**Кентеш Оксана Павлівна**, асистент кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету Ужгородського національного університету, пл. Народна, 1, Ужгород, Україна, 8800. e-mail: oksana.kentesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-63265178>

### ВСТУП

Визначення надмірної ваги та ожиріння проводиться прямими, непрямими та критеріальними методами дослідження. До критеріальних методів відносять комп'ютерну топографію (КТ), двоенергетичне рентгенівське сканування, магнітно-резонансну томографію (МРТ) тощо [1]. Наприклад, КТ є одним з найкращих методів для оцінки вмісту вісцеральної жирової тканини, але враховуючи його вартість не є практичним у щоденній практиці лікаря [2]. Тому найбільш поширеними є непрямі методи

дослідження. Наприклад, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання стрічкою об'єму талії чи стегон – швидкі та зручні у використанні антропометричні методи дослідження [1]. ІМТ в більшій мірі використовується для ідентифікації наявності чи відсутності ожиріння, а значення об'єму талії – для центрального ожиріння [3, 4]. Цікавим є факт, що значення ІМТ, що відповідають надмірній вазі/ожирінню, не завжди означають, що людина вже має певні метаболічні порушення. В подальшому при вимірюванні артеріального тиску, рівня глюкози та ліпідів в крові людина

залишалася метаболічно здоровою [5]. На сьогоднішній день виділяють декілька підтипів ожиріння: метаболічно здоровий без ожиріння, метаболічно здоровий з ожирінням, метаболічно нездоровий без ожиріння та метаболічно нездоровий з ожирінням. Як виявилось, підтип метаболічно здоровий з ожирінням з часом має більші ризики появи цукрового діабету та артеріальної гіпертензії в порівнянні з метаболічно здоровими без ожиріння, проте нижчий ризик появи захворювань серцево-судинної системи, що характерно для підтипу метаболічно нездоровий з ожирінням [6]. До того ж, за результатами одного з досліджень відомо, що жінки різних етнічних груп, навіть при нормальному значенні ІМТ можуть мати підвищений вміст жирової тканини [7]. За даними літератури відомо, що для людей з нормальною вагою може бути характерним наявність центрального ожиріння [8]. ІМТ дозволяє оцінити наявність чи відсутність надмірної ваги або ожиріння, проте не є біомаркером для визначення абдомінального типу ожиріння. Варто зауважити, що дані антропометричні методи краще використовувати разом, аніж окремо [9]. Показник об'єму талії є малоінформативним щодо кількісного вмісту і співвідношення підшкірної і вісцеральної жирової тканини. Однак, біоімпендансний метод дозволяє нам оцінити кількісно вміст вісцеральної та підшкірної жирової тканини в організмі людини [10]. Адже розподіл жирової тканини периферично чи центрально в організмі по-різному впливає на стан серцево-судинної системи, тому визначення їх кількісного вмісту окремо відіграє важливе значення щодо прогнозування факторів ризику серцево-судинних захворювань [11].

При великому спектрі методів визначення надмірної ваги та ожиріння, «золотого стандарту» немає. Тому, недостатньо тільки спиратися на результати непрямих методів визначення надмірної ваги та ожиріння для оцінки стану організму людини. Варто їх розглядати в поєднанні з лабораторними або діагностичними методами, з метою якіснішої оцінки морфо-функціональних особливостей організму. Збільшення будь-якого з антропометричних показників слугує фактором ризику появи серцево-судинних захворювань. Наприклад, за даними одного з досліджень у чоловіків з надмірною вагою, ІМТ так само як і ОТ

мали позитивні кореляційні зв'язки з показниками систолічного артеріального тиску та тиску в лівому передсерді [12]. Проте, в іншому науковому дослідженні проводилося порівняння точності антропометричних показників в попередженні серцево-судинних факторів ризику. Виявилось, що індекс співвідношення ОТ/ОС з показником ОТ є кращими предикторами появи серцево-судинних захворювань, на відміну від ІМТ та показника окружності стегон [13]. В іншому дослідженні, яке проводилося серед дітей у віці 9-ти та 17-ти років вивчався зв'язок між антропометричними показниками та еластичною здатністю артерій. Виявилось, що для дітей з підвищеним індексом жирової маси тіла та тулуба у віці 9-ти та 17-ти років було характерним збільшення показника швидкості пульсової хвилі в артеріях, в порівнянні з обстежуваними, в яких індекс жирової маси тіла і тулуба знаходилися в межах вікової норми. В умовах даного дослідження тільки індекс жирової маси тіла і на тулубі слугував предиктором появи змін еластичної здатності артерій. [14]. Ще один приклад дослідження, де вивчали зв'язок між масою правого шлуночка і ожирінням у людей віком від 45 до 84 років. В межах даного дослідження ІМТ був тим антропометричним показником, який використовувався для оцінки надмірної ваги чи ожиріння та їхнього впливу на структуру міокарду. Виявилось, що в групі з надмірною вагою маса правого шлуночка була на 6 % більшою в порівнянні з контрольною групою, в яких ІМТ був в межах норми. А в обстежуваних з ожирінням маса правого шлуночка на 8 % була більшою, ніж в контрольній групі [15]. Як бачимо, в науковій літературі часом з'являються результати досліджень, які до певної міри суперечать один одному. Це говорить про те, що немає найкращого антропометричного показника, збільшення якого відповідало високому ризику появи чи погіршення стану серцево-судинних захворювань в людей різної вікової групи та статі. Адже кожен з показників, як було вище зазначено, має свої лімітуючі рамки у визначенні надмірної ваги чи ожиріння. Тому в нашому дослідженні ми вирішили зупинитися на вивченні зв'язку непрямих методів дослідження надмірної ваги та ожиріння з показниками гемодинаміки саме в людей чоловічої статі молодого віку з надмірною вагою.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення зв'язку між показниками центральної гемодинаміки та показниками, отриманих біоімпедансним та антропометричним методами з метою прогнозування змін центральної гемодинаміки у чоловіків з надмірною вагою при подальшому розвитку ожиріння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 49 чоловіків віком від 18–25 років. Показники компонентного складу тіла вимірювалися за допомогою вагів-аналізаторів Tanita BC-601. По-перше, в дослідженні ми використовували такі показники компонентного складу тіла як індекс маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; формула визначення  $\text{ІМТ} = m/h^2$ ), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, од.) вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вміст загального жиру на тулубі (ВЗЖ<sub>т</sub>, %). По-друге, ми проводили вимірювання об'єму талії (ОТ, см) об'єму стегон (ОС, см) та визначали індекс співвідношення талії до стегон (індекс ОТ/ОС) [16]. Показники серцево-судинної системи ми визначали за допомогою реографічного комплексу «РЕОКОМ», методом тетраполярної реографії за Кубічеком. Серед показників центральної гемодинаміки ми використовували:

- середній артеріальний тиск (САТ, мм. рт. ст.), який розраховується за формулою  $\text{САТ} = \text{діастолічний тиск} + (\text{систолический тиск} - \text{діастолічний тиск})/3$ ;
- ударний об'єм (УО, мл);
- хвилинний об'єм крові (ХОК, л/хв), який визначається за формулою  $\text{ХОК} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}$ ;

- серцевий індекс ( $\text{СІ}, \text{л}/\text{хв} \cdot \text{м}^2$ ) =  $\text{ХОК}/\text{S}$  (площа поверхні тіла в  $\text{м}^2$ );
- загальний периферичний опір (ЗПО,  $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$ ) =  $(\text{САТ} - \text{P}_в) \times 80 / \text{ХОК}$ , де  $\text{P}_в$  – тиск в порожнистих венах;
- питомий периферичний опір (ППО,  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^2/\text{см}^5$ ) =  $(\text{САТ} \times 80) \times \text{S} / \text{ХОК}$ ;
- роботу лівого шлуночка (РЛШ,  $\text{кг}/\text{м}$ ), та індекс роботи лівого шлуночка (ІРЛШ,  $\text{кг} \cdot \text{м}/\text{м}^2$ ) визначалися автоматично приладом «РЕОКОМ» під час виконання грудної реографії [17].

Результати дослідження були опрацьовані статистично з використанням кореляційного та мультифакторного регресійного аналізу в комп'ютерній програмі Minitab 17.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У вибірці чоловіків середнє значення ІМТ становило  $26,15 \pm 3,93 \text{ кг}/\text{м}^2$ , ВЗЖ =  $17,84 \pm 6,37\%$ , ВВЖ =  $4,02 \pm 2,78 \text{ од.}$ , ВЗЖ<sub>т</sub> =  $17,5 \pm 7,35\%$ , ОТ =  $90,5 \pm 11,78 \text{ см}$ , ОС =  $104,2 \pm 7,96 \text{ см}$ , індекс ОТ/ОС =  $0,86 \pm 0,069$  (табл. 1). Таким чином, значення ІМТ відповідало надмірній вазі, проте ВЗЖ знаходився в межах допустимої норми, а ВВЖ знаходився в межах верхньої границі норми. Середнє значення ОТ знаходилося на рівні норми, значення індексу ОТ/ОС не перевищувало допустиму норму. В цілому, значення компонентного складу тіла у вибірці чоловіків знаходилось в межах допустимої норми, але значення ВВЖ та ОТ сигналізували про те, що варто почати вже корегувати вагу, адже показники абдомінального жиру знаходяться в пограничній зоні.

Таблиця 1

Значення показників непрямих методів дослідження надмірної ваги та ожиріння у вибірці чоловіків

	Нормативні значення	Середні значення показників у вибірці чоловіків (n = 49) ( $M \pm m$ )
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,15 \pm 3,93 \text{ кг}/\text{м}^2$
ВЗЖ, %	8–19 %	$17,84 \pm 6,37 \%$
ВЗЖ <sub>т</sub> , %	10–20 %	$17,5 \pm 7,35 \%$ ,
ВВЖ, од.	1–4 од.	$4,02 \pm 2,78 \text{ од.}$
ОТ, см	$\leq 94 \text{ см}$	$90,5 \pm 11,78 \text{ см}$
ОТ/ОС	$\leq 0,95$	$0,86 \pm 0,069 \text{ см}$

Першим етапом дослідження була побудова регресійних моделей з метою вивчення зв'язку між показниками компонентного складу тіла та центральної гемодинаміки.

Спершу ми досліджували зв'язок між показниками ВВЖ з СІ, ППО та ІРЛШ

(табл. 2). Дана модель виявилася статистично достовірною ( $p < 0,006$ ). Кожен з показників центральної гемодинаміки мав статистично достовірний зв'язок з ВВЖ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Результати мультифакторного регресійного аналізу ВВЖ у чоловіків молодого віку в залежності від СІ, ППО та ІРЛШ**

Model summary: S = 2,5; R-sq = 23,66 %, R-sq (pred) = 13,24 %; Regression p < 0,006				
	Coef	SE Coef	T-value	P-value
Constant	35,84	9,80	3,66	0,001
СІ, л/хв·м <sup>2</sup>	-10,20	2,85	-3,59	0,001
ППО, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	-0,00730	0,002	-3,38	0,002
ІРЛШ, кг·м/м <sup>2</sup>	4,46	1,26	3,55	0,001

$$\text{ВВЖ} = 35,84 - 10,20 \text{ СІ} - 0,00730 \text{ ППО} + 4,46 \text{ ІРЛШ}$$

Показники СІ, ППО та ІРЛШ – інтегральні показники ХОК, ЗПО і РЛШ відповідно, і дають комплексну оцінку щодо скоротливої функції міокарду та функціонального стану судин. Виявилось, що при збільшенні значення показника ІРЛШ на 1 кг·м/м<sup>2</sup> ВВЖ збільшується на 4,46 од. Отже, в подальшому, при збільшенні ІРЛШ значення ВВЖ зростає, що свідчить про можливість появи абдомінального ожиріння. Зв'язок

між ІРЛШ та ВВЖ утворює свого роду замкнуте коло, в якому не тільки ІРЛШ впливає на ВВЖ, а й жирова тканина згодом сприятиме збільшенню товщини стінок лівого шлуночка [18].

В наступній моделі ми вивчали зв'язок між показником ВЗЖт з показниками центральної гемодинаміки. Дана регресійна модель також є статистично достовірною ( $p < 0,005$ ) (табл. 3).

Таблиця 3

**Результати мультифакторного регресійного аналізу ВЗЖт у чоловіків молодого віку в залежності від СІ, ППО та ІРЛШ**

Model summary: S = 6,6; R-sq = 24,33 %, R-sq (pred) = 11,67 %; Regression p < 0,005				
	Coef	SE Coef	T-value	P-value
Constant	96,9	25,8	3,75	0,001
СІ, л/хв·м <sup>2</sup>	-26,69	7,5	-3,56	0,001
ППО, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	-0,018	0,0056	-3,24	0,002
ІРЛШ, кг·м/м <sup>2</sup>	12,20	3,31	3,69	0,001

$$\text{ВЗЖт} = 96,9 - 26,69 \text{ СІ} - 0,018 \text{ ППО} + 12,20 \text{ ІРЛШ}$$

ВЗЖт характеризує вміст підшкірної жирової тканини. Відомо, що підшкірна жирова тканина так само як і вісцеральна виробляє ряд гормонів, що опосередковано впливають на стан ендотелію судин та на міокард. Ряд адипокінів підшкірної жирової тканини мають протизапальний характер при ішемічному ураженні міокарду, на відміну від вісцеральної жирової тканини [19]. Але збільшення вмісту підшкірної жирової тканини, а саме, глибоких її шарів, які за

гормональною активністю подібні до вісцеральної жирової тканини, матиме негативний вплив на міокард [20]. Таким чином, у чоловіків із збільшенням ІРЛШ та 1 кг/м<sup>2</sup> значення ВЗЖт також буде зростати, але на 12,20 %. Це приведе до надмірного вироблення лептину підшкірною жировою тканиною, і запустить патолофізіологічний процес лептинорезистентності [21].

Надалі ми вивчали зв'язок між індексом співвідношення ОТ/ОС з

показниками СІ, ППО та ІРЛШ. Дана регресійна модель виявилася статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). (табл. 4). За

результатами регресійного аналізу при збільшенні ІРЛШ на  $1 \text{ кг м/м}^2$  показник індексу ОТ/ОС збільшиться на 0,13.

Таблиця 4

**Результати мультифакторного регресійного аналізу індексу ОТ/ОС у чоловіків молодого віку в залежності від СІ, ППО та ІРЛШ**

Model summary: S = 0,059; R-sq = 29,90 %, R-sq (pred) = 18,34%; Regression p < 0,001				
	Coef	SE Coef	T-value	P-value
Constant	1,519	0,233	6,51	0,001
СІ л/хв·м <sup>2</sup>	-0,2598	0,0678	-3,83	0,001
ППО, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	-0,00015	0,000051	-2,91	0,006
ІРЛШ, кг·м/м <sup>2</sup>	0,13	0,0299	4,34	0,001

Індекс ОТ/ОС =  $1,519 - 0,2598 \text{ СІ} - 0,00015 \text{ ППО} + 0,13 \text{ ІРЛШ}$

Регресійна модель, в якій вивчався зв'язок між ОТ та гемодинамічними показниками також виявилася статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). При збільшенні ІРЛШ на  $1 \text{ кг м/м}^2$  значення ОТ зростатиме на 23,5 см. На нашу думку, використання ОТ є більш доцільним, ніж індексу ОТ/ОС, адже як виявилось, регресійна модель із залежною змінною ОТ так само як й з індексом ОТ/ОС виявилася статистично достовірною і

зв'язок даних антропометричних показників з гемодинамічними є подібним. До того ж, за даними наукових джерел відомо, що ОТ є кращим предиктором появи серцево-судинних захворювань, ніж індекс ОТ/ОС (табл. 5) [22, 23].

Наступна частина дослідження полягає у кореляційному аналізі між показниками компонентного складу тіла та центральної гемодинаміки (табл. 6).

Таблиця 5

**Результати мультифакторного регресійного аналізу ОТ у чоловіків молодого віку в залежності від СІ, ППО та ІРЛШ**

Model summary: S = 9,84; R-sq = 34,59 %, R-sq (pred) = 23,85 %; Regression p < 0,001				
	Coef	SE Coef	T-value	P-value
Constant	209,8	38,5	5,46	0,000
СІ л/хв·м <sup>2</sup>	-46,4	11,2	-4,15	0,001
ППО, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	-0,02824	0,00848	-3,33	0,002
ІРЛШ, кг·м/м <sup>2</sup>	23,50	4,93	4,77	0,001

Таблиця 6

**Кореляційний аналіз між антропометричними показниками та центральної гемодинаміки**

	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ВЗЖ, %	ВВЖ, од.	ВЗЖт, %	ОТ, см	ОС, см	Індекс ОТ/ОС
САТ, мм.рт.ст	0,158	0,195	0,107	0,152	0,276	0,254	0,235
УО, мл	0,235	0,128	0,180	0,124	0,247	0,324**	0,104
ХОК, л/хв	0,475***	0,405**	0,374***	0,394***	0,481***	0,516***	0,310**
СІ, л/хв·м <sup>2</sup>	0,110	0,090	0,059	0,082	0,115	0,176	0,022
ЗПО, дин·с/см <sup>5</sup>	-0,41***	-0,33**	-0,34**	-0,311**	-0,351**	-0,338***	-0,194
ППО, дин·с·м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	-0,137	-0,177	-0,113	-0,311	-0,351	-0,387	-0,194
РЛШ, кг/м	0,499***	0,41***	0,378***	0,389***	0,535***	0,543***	0,377***
ІРЛШ, кг·м/м <sup>2</sup>	0,216	0,194	0,133	0,174	0,271	0,287	0,183

Примітка: \* – відхилення достовірного  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірного  $p < 0,01$ ; \*\*\* – відхилення достовірного  $p < 0,001$

За результатами кореляційного аналізу виявилося, що показник ОС мав сильніший, позитивний, статистично достовірний зв'язок з ХОК ( $r = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ), в порівнянні з ОТ ( $r = 0,481$ ,  $p < 0,001$ ) і показниками вмісту жирової тканини в організмі. Еволюційно склалося, що для чоловіків більш характерним є накопичення жирової тканини центрально, а периферичне накопичення жиру – характерне для жінок [24]. На нашу думку, наявність надмірної ваги у чоловіків молодого віку необхідно оцінювати комплексно – з вимірюванням ОС, а також ОТ. Показники ОТ та ВВЖ мали статистично достовірні, слабкі, негативні кореляційні зв'язки із ЗПО ( $r = -0,351$  та  $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Таким чином, збільшення ОТ чи вмісту вісцерального жиру приведе до зниження загального периферичного опору судин. Отримані результати є закономірними, адже, при збільшенні даних антропометричних показників значення ХОК зростатиме, а значення показника судинного опору зменшуватиметься. Таким чином, тривалий час знижений периферичний опір попереджуватиме збільшення артеріального тиску, але з часом тривала вазодилатація приведе до ендотеліальної

дисфункції та надмірне виділення оксиду азоту матиме цитотоксичний ефект на скоротливу здатність міокарду [25]. Варто зауважити, що резистин, вісфатин – гормони, що виробляються вісцеральною жировою тканиною сприятимуть зниженню ендотеліальної функції судин, що є одним з факторів появи артеріальної гіпертензії [26]. Показник РЛШ мав статистично достовірні, позитивні та середньої сили кореляційні зв'язки з ІМТ ( $r = 0,499$ ,  $p < 0,001$ ) ОТ ( $r = 0,535$ ,  $p < 0,001$ ) та ОБ ( $r = 0,543$ ,  $p < 0,001$ ). З показниками ВЗЖ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) та ВВЖ ( $r = 0,378$ ,  $p < 0,001$ ) були також позитивні статистично достовірні зв'язки, але дещо слабші. Отримані результати можемо пояснити тим, що ІМТ, так само як і ОТ, є комплексними показниками, які не відмежовують вміст загального та вісцерального жирів.

## ВИСНОВКИ

Враховуючи результати мультифакторного та кореляційного аналізу встановлено, що у чоловіків з надмірною масою тіла подальше її збільшення з розвитком ожиріння є фактором ризику щодо змін показників центральної гемодинаміки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Duren D. L., Sherwood R. J., Czerwinski S. A., Lee M., Choh A. C., Siervogel R. M. et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008 Nov; 2 (6): 1139–1146. <https://doi.org/10.1177/193229680800200623>
2. Finch P. Intra-abdominal fat: Comparison of computed tomography fat segmentation and bioimpedance spectroscopy. *Malawi Medical Journal*. 2017 Aug; 29 (2): 155–159. <https://doi.org/10.4314/mmj.v29i2.15>
3. World Health Organization (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 8–11 December 2008. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>
4. Weir C. B., Jan A. BMI classification percentile and cut off points. *Stat Pearls* [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020 Jun; 41 (3): 405–420. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
6. Echouffo-Tcheugui J. B., Short M. I., Xanthakis V., Field P., Sponholtz T. R., Larson M. G., Vasan R. S. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar; 104 (3): 738–752. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01321>. PMID: 30339231; PMCID: PMC6349002.
7. Carpenter C. L., Yan E., Chen S., Hong K., Arechiga A., Kim W. S. et al. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. *Journal of Obesity* [Internet]. 2013 Apr. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23691288/>, <https://doi.org/10.1155/2013/790654>
8. Wise J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds. *British Medical Journal* [Internet]. 2017 Apr; 357: j2033. Available from: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2033/rr>, <https://doi.org/10.1136/bmj.j2033>

9. Ross R., Neeland I. J., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020 Feb; 16: 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
10. Amani R. Comparison between bioelectrical impedance analysis and body mass index methods in determination of obesity prevalence in Ahvazi women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 61: 478–482. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602545>
11. Schlett C. L., Lorbeer R., Arndt C., Auweter S., Machann J., Hetterich H., Linkohr B., Rathmann W., Peters A., Bamberg F. Association between abdominal adiposity and subclinical measures of left-ventricular remodeling in diabetics, prediabetics and normal controls without history of cardiovascular disease as measured by magnetic resonance imaging: results from the KORA-FF4 Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 12; 17 (1): 88. doi: 10.1186/s12933-018-0721-0.
12. Shahabi J., Garakyaraghi M., Shafie D., Khaledifar A., Hedayat A., Givi M., Yadegarfar G. The association of anthropometric indices and cardiac function in healthy adults. *ARYA atherosclerosis*. 2019; 15 (1): 9–13. <https://doi.org/10.22122/arya.v15i1.1307>
13. Harald J. S., Heide G., Jens K., Böhler S., Lehnert H., Zeiher A. M., Winfried M. et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017 Feb; 92 (2): 589–594. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0254>
14. Dangardt F., Charakida M., Georgiopoulos G., Chiesa S. T., Rapala A., Wade K. H. et al. Association between fat mass through adolescence and arterial stiffness: a population-based study from The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019; 3 (7): 474–481. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30105-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30105-1)
15. Chahal H., McClelland R. L., Tandri H., Jain A., Turkbey E. B., Hundley W. G. et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2): 388–395. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0172>
16. Gallaghe D., Heymsfield S.B., Heo M., Jebb S. A., Murgatroyd P. R., Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000 Sep; 72 (3): 694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
17. Гундаров И. А., Пушкарь Ю. Т., Константинов Е. Н. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии. *Терапевтический архив*. 1983; 4: 26–32.
18. Corden B., De Marvao A., Dawes T. J., Shi W., Rueckert D., Cook S. A. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016 May; 18 (1): 32–36. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0251-4>
19. Anthony S. R., Guarnieri A. R., Gozdiff A., Helsley R. N., Phillip Owens A., Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clinical Science*. 2019 Nov; 133 (22): 2329–2344. doi:10.1042/CS20190578
20. Luong Q., Kevin Y. L.. The heterogeneity of white adipose tissue. In: Szablewski L editor. *Adipose Tissue* [Internet]. London: Intech Open; 2018. 177. Available from: doi: 10.5772/intechopen.76898. <https://www.intechopen.com/books/adipose-tissue/the-heterogeneity-of-white-adipose-tissue>.
21. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2019; 12: 191–198. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406>
22. Visscher T. L., Seidell J. C., Molarius A., van der Kuip D., Hofman A., Witteman J. C. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2001 Nov; 25 (11): 1730–1735. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801787>
23. Vazquez G., Duval S., David R. J., Silventoinen Jr. K. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiologic Reviews*. 2007; 29 (1): 115–128. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm008>
24. Chang E., Varghese M., Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr Diab Rep*. 2018 Jul 30; 18 (9): 69. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1031-3>
25. Giannitsi S., Bougiakli M., Bechlioulis A., Naka K. (2019). Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM cardiovascular disease*. 2019; 8. <https://doi.org/10.1177/204800401984304722>
26. Farb M. G., Gokce N. (2015). Visceral adiposopathy: a vascular perspective. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2015 Feb; 21 (2): 125–136. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0047>



## REFERENCES

1. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008 Nov; 2 (6): 1139–1146. <https://doi.org/10.1177/193229680800200623>
2. Finch P. Intra-abdominal fat: Comparison of computed tomography fat segmentation and bioimpedance spectroscopy. *Malawi Medical Journal*. 2017 Aug; 29 (2): 155–159. <https://doi.org/10.4314/mmj.v29i2.15>
3. World Health Organization (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 8–11 December 2008. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>
4. Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and cut off points. *StatPearls* [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020 Jun; 41 (3): 405–420. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004>
6. Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, Vasani RS. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar; 104 (3): 738–752. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01321>. PMID: 30339231; PMCID: PMC6349002.
7. Carpenter CL, Yan E, Chen S, Hong K, Arechiga A, Kim WS, et al. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. *Journal of Obesity* [Internet]. 2013 Apr. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23691288/>, <https://doi.org/10.1155/2013/790654>
8. Wise J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds. *British Medical Journal* [Internet]. 2017 Apr; 357: j2033. Available from: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2033/rr>, <https://doi.org/10.1136/bmj.j2033>
9. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020 Feb; 16: 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
10. Amani R. Comparison between bioelectrical impedance analysis and body mass index methods in determination of obesity prevalence in Ahvazi women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 61: 478–482. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602545>
11. Schlett CL, Lorbeer R, Arndt C, Auweter S, Machann J, Hetterich H, Linkohr B, Rathmann W, Peters A, Bamberg F. Association between abdominal adiposity and subclinical measures of left-ventricular remodeling in diabetics, prediabetics and normal controls without history of cardiovascular disease as measured by magnetic resonance imaging: results from the KORA-FF4 Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 12; 17 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0721-0>
12. Shahabi J, Garakyaraghi M, Shafie D, Khaledifar A, Hedayat A, Givi M, Yadegarfar G. The association of anthropometric indices and cardiac function in healthy adults. *ARYA atherosclerosis*. 2019; 15 (1): 9–13. <https://doi.org/10.22122/arya.v15i1.1307>
13. Harald JS, Heide G, Jens K, Böhler S, Lehnert H, Zeiher AM, Winfried M, et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017 Feb; 92 (2): 589–594. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0254>
14. Dangardt, F, Charakida, M, Georgiopoulou, G, Chiesa, ST, Rapala, A, Wade, K H, et al. Association between fat mass through adolescence and arterial stiffness: a population-based study from The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019; 3 (7): 474–481. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30105-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30105-1)
15. Chahal, H, McClelland, RL, Tandri, H, Jain, A, Turkbey, EB, Hundley, WG, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2): 388–395. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0172>
16. Gallaghe, D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA., Murgatroyd PR, Sakamoto, Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000 Sep; 72 (3): 694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
17. Гундаров ИА, Пушкарь ЮТ, Константинов ЕН. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии. *Терапевтический архив*. 1983; 4: 26–32.
18. Corden B, De Marvao A, Dawes TJ, Shi W, Rueckert D, Cook SA. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016 May; 18 (1): 32–36. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0251-4>
19. Anthony SR, Guarnieri AR, Gozdiff A, Helsley RN, Phillip Owens A, Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clinical Science*. 2019 Nov; 133 (22): 2329–2344. doi:10.1042/CS20190578

20. Luong Q, Kevin YL. The heterogeneity of white adipose tissue. In: Szablewski L editor. Adipose Tissue [Internet]. London: IntechOpen; 2018. 177. Available from: doi: 10.5772/intechopen.76898. <https://www.intechopen.com/books/adipose-tissue/the-heterogeneity-of-white-adipose-tissue>.
21. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2019; 12: 191–198. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406>
22. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. 2001 Nov; 25 (11): 1730–1735. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801787>
23. Vazquez G, Duval S, David RJ, Silventoinen JrK. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. Epidemiologic Reviews. 2007; 29 (1): 115–128. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm008>
24. Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. Curr Diab Rep. 2018 Jul 30; 18 (9): 69. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1031-3>
25. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. (2019). Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. JRSM cardiovascular disease. 2019; 8. <https://doi.org/10.1177/204800401984304722>
26. Farb MG, Gokce N. (2015). Visceral adiposopathy: a vascular perspective. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2015 Feb; 21 (2): 125–136. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0047>

## **PREDICTION OF CHANGES IN CENTRAL HEMODYNAMICS IN OVERWEIGHT MEN WITH FURTHER DEVELOPMENT OF OBESITY**

***Nemesh M. I., Palamarchuk O. S., Kentesh O. P.***

---

**Introduction.** There is a wide range of anthropometric methods for determination overweight and obesity. The most popular are body mass index, waist and hip circumference or waist-hip ratio and the measurement of body composition using bioimpedance method. Each of these methods has a lot of pros and cons, but none of them is the «gold standard». Therefore, it is not enough to rely only on the results of indirect methods to assess the state of the human body. They should be taken into account with laboratory or diagnostic methods, to better assess the morpho-functional features of the human body.

**The aim.** To determine the relationship between central hemodynamic parameters and indices obtained by bioimpedance and anthropometric methods in order to predict changes in central hemodynamics in overweight men with the further development of obesity.

**Materials and methods of the research.** 49 men aged 18–25 were examined. Body component composition was measured using Tanita BC-601 analyzer scales. Also body mass index and waist, hip circumference were measured. The indices of the cardiovascular system were determined using the rheographic complex «REOKOM», the method of tetrapolar rheography according to Kubicek. The results of the study were statistically processed using correlation and multifactor regression analysis.

**Results.** According to the results of multifactor regression analysis, it was found that waist circumference and the index of visceral fat were associated with indices of cardiac index and the index of workload of left ventricular and the index of the peripheral vascular resistance ( $p < 0.05$ ). Waist circumference and index of visceral fat had negative correlations with total peripheral resistance ( $r = -0,351$  and  $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Moreover, waist circumference and the index of visceral fat have positive correlation with cardiac output and the workload of left ventricle ( $r = 0,543$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,378$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Waist circumference and indices of visceral fat and subcutaneous fat in the trunk are the most accurate methods for predicting in future not only abdominal obesity but also an increase in workload of the left ventricle, cardiac output, and decreased vascular resistance.

**KEY WORDS:** obesity; waist circumference; visceral fat; central hemodynamics

### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Nemesh Marianna**, assistant of the department of fundamental medical disciplines of the medical faculty № 2, Uzhhorod National University, 21, st. University, Uzhhorod, Ukraine, 88000. e-mail: marianna.nemesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8044-7053>

**Palamarchuk Olga**, assistant of the department of fundamental medical disciplines of the medical faculty № 2, Uzhhorod National University, 21, st. University, Uzhhorod, Ukraine, 88000. e-mail: olga.palamarchuk@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9742-1906>

**Kentesh Oksana**, assistant of the department of physiology and pathophysiology, medical faculty, Uzhhorod National University, 1, Narodna Square, Uzhhorod, Ukraine, 88000. e-mail: oksana.kentesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-63265178>

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ВОЗМОЖНЫМ РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

*Немеш М. И., Паламарчук О. С., Кентеш О. П.*

**Вступление.** При большом спектре косвенных методов для определения избыточного веса и ожирения «золотого стандарта» нет. Наиболее распространенными в практике врача является определение объема талии, бедер и индекса массы тела. Однако, недостаточно только ориентироваться на результаты косвенных методов для оценки состояния организма человека. Стоит их рассматривать в сочетании с лабораторными или диагностическими методами с целью качественной оценки морфо-функциональных особенностей организма.

**Цель.** Определение связи между показателями центральной гемодинамики и показателями, полученными биоимпедансным и антропометрическим методами с целью прогнозирования изменений центральной гемодинамики у мужчин с избыточным весом при дальнейшем развитии ожирения.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 49 мужчин в возрасте от 18–25 лет. Показатели компонентного состава тела измерялись с помощью весов-анализаторов Tanita BC-601. Также измерялись индекс массы тела и объем талии, бедер. Показатели сердечно-сосудистой системы мы определяли с помощью реографического комплекса «РЭОКОМ», методом тетраполярной реографии по Кубичеку. Результаты исследования были обработаны статистически с использованием корреляционного и мультифакторного регрессионного анализа.

**Результаты.** По результатам мультифакторного регрессионного анализа оказалось, что объем талии и содержание висцерального жира имели связи с показателями сердечного индекса и индекса работы левого желудочка ( $p < 0,05$ ). Показатель объема талии и содержание висцерального жира имели негативные корреляционные связи с общим периферическим сопротивлением ( $r = -0,351$  и  $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Учитывая результаты мультифакторного и корреляционного анализов дальнейшее увеличение показателей объема талии, содержание висцерального и общего жира на туловище выступают наиболее точными методами для прогнозирования появления в будущем не только абдоминального ожирения, а параллельно с этим увеличения показателей работы сердца, минутного объема крови и снижение общего сосудистого сопротивления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; объем талии; висцеральный жир; центральная гемодинамика

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Немеш Марианна Ивановна**, ассистент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета № 2 Ужгородского национального университета, ул. Университетская, 21, Ужгород, Украина, 88000. e-mail: marianna.nemesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8044-7053>

**Паламарчук Ольга Сергеевна**, ассистент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета № 2 Ужгородского национального университета, ул. Университетская, 21, Ужгород, Украина, 88000. e-mail: olga.palamarchuk@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9742-1906>

**Кентеш Оксана Павловна**, ассистент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, пл. Народная, 1, Ужгород, Украина, 88000. e-mail: oksana.kentesh@uzhnu.edu.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-63265178>

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 14.01.2021 року  
Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## **BRCA1 AND BRCA2 GENES MUTATIONS AMONG WOMEN WITH CLINICAL SIGNS OF HEREDITARY BREAST CANCER IN WESTERN BELARUS**

***Savanevich A. L., Vasilkevich M. I., Abdrashitov V. V., Stepuro T. L.***

---

**Background:** Breast cancer is the most common malignancy in women. In the countries of Central and Eastern Europe founder mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are responsible for a significant proportion of breast cancer cases; however, regional differences in the frequencies of various mutations may occur. The spectrum and frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations among breast cancer patients have not yet been fully explored in Belarus.

**Aim:** In this study, we aimed to estimate the incidence of BRCA1 and BRCA2 causative founder variants in breast cancer female patients with clinical signs of hereditary disease in western Belarus.

**Materials and Methods:** Blood samples from 71 breast cancer female patients with clinical signs of hereditary disease from the western region of Belarus were examined. We studied 13 causative founder variants in BRCA1 (c.5266dupC, c.4035delA, c.5251C>T, c.181T>G, c.676delT, c.68\_69delAG, c.3770\_3771delAG, c.1687C>T, c.3756\_3759delGTCT) and BRCA2 (c.658\_659delGT, c.7910\_7914delCCTTT, c.3847\_3848delGT, c.5946delT) genes characteristic for the population of Central Europe. The study included 22 female patients with early-onset form, 8 individuals with bilateral and 41 women with multiple primary breast cancer.

**Results:** 32 out of 71 patients (45 %) had one of the causative founder variants in the BRCA1 and BRCA2 genes. The most common mutation defined in these genes was BRCA1 c.5266dupC; it was detected in 19 women with breast cancer (27 %). The carrier of the pathogenic BRCA1 allele c.4035delA was confirmed in 8 cases (11 %). BRCA1 gene mutations were found to be significantly more common in presence of two or more signs of genetic predisposition to breast cancer. However, among 50 patients with a family medical history of breast and/or ovarian cancer and clinical signs of hereditary cancer, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes were found only in 24 (48 %) cases.

**Conclusion:** The study showed high incidence of germinal BRCA1 mutations (45 %) among breast cancer patients in the western region of Belarus. Only two BRCA1 mutations (c.5266dupC, c.4035delA) are detectable in approximately 84 % of carriers. It is necessary to continue studying the mutations in the genes associated with development of breast cancer that are typical for Belarusian population, especially in the group of young female patients, since this study has confirmed the genetic predisposition only in every third patient under the age of 50.

**KEY WORDS:** breast cancer, BRCA1 and BRCA2 gene mutations, Belarus

### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Alena Savanevich**, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, Grodno State Medical University; 80, Gorki str., Grodno, Belarus, 230009, e-mail: elena.savanevich@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-2354>

**Maryia Vasilkevich**, Internship doctor, Grodno University Clinic; 52, Boulevard of Lenin Komsomol, Grodno, Belarus, 230017, e-mail: mariaaaws@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-9546>

**Vitalii Abdrashitov**, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory Scientific and Organizational Department, Grodno State Medical University; 80, Gorki str., Grodno, Belarus, 230009, e-mail: dubrovski1917@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3500-6563>

**Tatiana Stepuro**, Ph.D. in Biology, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Grodno State Medical University, e-mail: mikhno\_t@yahoo.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>

The beginning of the XXI century was marked by a significant increase in female breast cancer cases. This disease is the most common among all malignant neoplasms in women. Breast cancer morbidity has increased by 50 % over the last 20 years [1]. New methods of diagnostics and screening of breast cancer are being developed and

introduced into clinical practice, but this pathology incidence and mortality rates continue to grow steadily. The last decade has been marked by the rapid development of oncogenetics and especially by breast cancer genetics. The study of families with autosomal inherited predisposition to one or more types of cancer pathology revealed

several breast cancer predisposition genes [2, 3]. Hereditary mutations are the cause of breast cancer in 10–15 % of cases [4, 5]. Such forms of cancer are characterized by early age of disease development (on average, 15 years earlier than in the general population), high frequency of bilateral and multiple primary lesions, Mendelian laws of inheritance, prognostic factors, and require individual diagnostic and therapeutic approach [6, 7]. Thus, special attention should be paid to the examination of women in the following cases:

- aggravated family medical history (presence of two or more relatives with reproductive system cancer)
- vertical transmission of the disease in the family (mother/daughter)
- presence of family members with multiple primary tumors, including damage to paired organs (bilateral breast cancer)
- presence of family members diagnosed with cancer at a young age (up to 40 years)
- presence of family members with an unusually favorable course of the disease, even at advanced stages
- presence of signs of hereditary syndromes in the family – Gardner syndrome, Peitz-Jaegers syndrome, nevoid basal cell carcinoma, Stein-Leventhal syndrome, Turner syndrome, neurofibromatosis.

The examination for suspected hereditary cancer syndrome begins with collection of oncological history from relatives and compilation of a pedigree. When drawing up pedigrees, localization of tumors, the age of occurrence of the disease and the presence of multiple primary forms of tumors are taken into account. The next stage is laboratory diagnostics. DNA analysis of mutations provides confirmation of the genetic predisposition to cancer and risk assessment of the pathology development in relatives. It allows determining the disease management tactics, the possibility of disease prevention and its early diagnosis. A single genetic test has a life-long informational value.

Currently, the genes associated with the development of cancer include BRCA1, BRCA2, CHEK2, p53, ATM, and NBS1 genes [8]. The role of the BRCA1 and BRCA2 genes in the occurrence of malignant neoplasms in the mammary gland has been studied most fully. According to the present understanding, the BRCA1 and BRCA2 genes act as classic tumor suppressors. The function of these genes is involved in the repair of double-stranded DNA breaks by homologous recombination, which is

necessary to maintain the stability of the genome [9]. A breakdown in the BRCA1 gene is primarily associated with the development of hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC – hereditary breast ovarian cancer). Loss of BRCA2 gene function is associated with hereditary breast cancer syndrome (HBC – hereditary breast cancer). Among women with a germinal mutation of one of the alleles of the BRCA1 gene, the risk of developing breast cancer during the lifetime is associated with age and reaches 55–70 % by the age of 70 years, 72 % by the age of 80 years. For carriers of a mutation in the BRCA2 gene the risk of developing breast cancer is 45–70 %. At the same time, the risk of developing breast cancer in the general population does not exceed 12 %. The highest incidence of breast cancer in carriers of a BRCA1 gene mutation occurs at the age of 30 to 40 years [10, 11].

If a mutation carrier has an aggravated family history, the risk of developing a tumor in the breast increases up to 87 % for BRCA1 gene mutation carriers, up to 84 % for BRCA2 mutation carriers. The risk of contralateral breast cancer in mutation carriers correlates with the young age of the first tumor detection, localization of the gene mutation, Tamoxifen intake and bilateral oophorectomy. L. Verhoog et al. have estimated the annual risk of developing contralateral breast cancer for BRCA1-associated cancer patients younger than 41 years as 4.5 %. When breast cancer manifests in BRCA1 mutation carriers under the age of 40, the risk of developing contralateral breast cancer in the next 25 years is 63 % or more. If the disease develops for the first time in women over 50 years of age, the risk of developing contralateral breast cancer does not exceed 19.6 % [12, 13].

The previous studies of the incidence of several mutations in breast cancer patients in our country were of isolated nature. However, they made it possible to establish a significant «founder effect» for the BRCA1 c.5266dupC [14, 15] mutation in the population of Belarus.

The aim of the study is to estimate the incidence of BRCA1 and BRCA2 causative founder variants in breast cancer female patients with clinical signs of hereditary disease in western Belarus. To increase the likelihood of detecting genetic breakdowns associated with the development of breast cancer, we have focused our attention on patients with early, bilateral, and multiple primary cancers [6].

## **MATERIALS AND METHODS**

The study included 22 female patients with the early-onset form (up to 50 years of age), 8 individuals with bilateral and 41 patients with multiple primary breast cancer. All the women were treated at Grodno State Medical University Clinic. Patient involvement in the research process was implemented in compliance with the principles of voluntariness and confidentiality with the registration of informed consent to participate in the study.

All DNA samples were isolated from peripheral blood leukocytes. The analysis of 13 causative founder mutations in the BRCA1 genes (c.5266dupC, c.4035delA, c.5251C>T, c.181T>G, c.676delT, c.68\_69delAG, c.3770\_3771delAG, c.1687C>T, c.3756\_3759delGTCT) and BRCA2 (c.658\_659delGT, c.7910\_7914delCCTTT, c.3847\_3848delGT, c.5946delT) was performed. Mutations of c.5266dupC and c.4035delA in the BRCA1 gene were determined by allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction. Other mutations of BRCA1 (c.5251C>T, c.181T>G, c.676delT, c.68\_69delAG, c.3770\_3771delAG, c.1687C>T, c.3756\_3759delGTCT) and BRCA2 (c.658\_659delGT, c.7910\_7914delCCTTT, c.3847\_3848delGT, c.5946delT) were genotyped using TaqMan kits (Applied Biosystems/Life Technologies, Carlsbad, CA) on a Roche LightCycler 480. For obtained results validation, direct Sanger DNA sequencing was performed. The BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Life Technologies) was used in accordance with manufacturer's protocol. The sequencing results were analyzed using the ABI Prism 3100 genetic analyzer (Life Technologies).

## **RESULTS**

The average age of 71 patients involved in the study was  $45.4 \pm 9.2$  years. In the group of 22 women (28 to 50 years) with monolateral cancer diagnosed at the age of under 50 years, the average age of the disease was  $41.2 \pm 7.4$  years. Every second patient had an aggravated medical family history of breast cancer and/or ovarian cancer in the first or second degree relatives. Out of 8 women with bilateral breast cancer, only two developed tumors synchronously. The

average age of development of the first tumor was  $42.4 \pm 9.4$  years (31 to 59 years), and that of the contralateral neoplasm was  $48.3 \pm 11.1$  years (40 to 68 years). Only 3 patients had indirect signs of hereditary cancer. Time interval between first and second tumors in the mammary glands was from 1 to 17 years,  $8.2 \pm 5.3$  years on average. The group with multiple primary breast cancers consisted of 4 synchronous and 37 metachronous cases. The average age of breast cancer detection was  $48.4 \pm 9$  years (32 to 73 years), while only 3 women had breast cancer as a second diagnosed tumor. The multiplicity of primary neoplasms in most cases was represented by two localizations – 28 (68 %), less often – by three 12 (29 %). Only 1 patient was diagnosed with four tumors with 7 to 9 years intervals, with first tumor occurring in the mammary gland at the age of 39. Most often, the development of malignant neoplasms in mammary glands was combined with ovarian cancer – 39 cases (95 %), or uterine cancer – 3 (7 %). Bilateral breast tumors in the group of patients with multiple primary cancer occurred in 9 women (22 %). Interval between development of breast cancer and appearance of another neoplasm ranged from 1 year to 19 years, with an average of  $7.7 \pm 5$  years. During the first five years, new malignant neoplasm appeared in 13 women (32%), with interval of 5 to 10 years of follow-up – in 11 (27 %), after 10–15 years – in 7 (17 %). In 6 other patients, tumors of a different localization were diagnosed 15–19 years later (15 %). 23 women with polyneoplasia (56 %) had a family history of breast cancer and/or ovarian cancer of the first or second line of kinship.

The study revealed that 32 out of 71 female patients (45 %) had one of the germinal mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. The most common mutation was BRCA1 c.5266dupC which was detected in 19 women with breast cancer (27 %). The carrier of the pathogenic BRCA1 c.4035delA allele was confirmed in 8 cases (11 %). Two patients had a BRCA2 c.658\_659delGT mutation (3 %). Three patients with multiple primary cancer had isolated cases of other genetic defects in the BRCA1 gene (4 %). The average age in the group of mutation carriers was  $43.4 \pm 9.3$  years (from 30 to 73 years). In the group of patients without mutations, the average age of breast cancer

was higher –  $47.2 \pm 8.8$  years (28 to 68 years). Among 22 young women with monolateral breast cancer, the germinal mutation was detected in only 7 cases (32 %), and BRCA1 c.5266dupC was identified in all seven of them. Hereditary mutations were present in 3 out of 8 women (38 %) with bilateral breast cancer and in 22 out of 41 women with primary multiple cancer (54 %).

Patients with polyneoplasia were found to have mutations of c.5266dupC and c.4035delA in the BRCA1 gene with approximately the same frequency—in 24 % and 20 % of cases, respectively (Table 1). One woman with esophageal cancer at 65, breast cancer at 73, and colorectal cancer at 84 was found to have the BRCA2 c.658\_659delGT mutation.

Table 1

**The frequency of causative founder BRCA1 and BRCA2 mutations in patients with breast cancer**

BRCA1/BRCA2 mutation type	Bilateral breast cancer, n = 8	Multiple primary breast cancer, n = 41	Early onset breast cancer, n = 22	Total, n = 71
BRCA1 c.5266dupC	2	10	7	19
BRCA1 c.4035delA	-	8	-	8
BRCA1c.3847_3848delGT	-	1	-	1
BRCA1c.3770_3771delAG	-	1	-	1
BRCA1 c.181T>G	-	1	-	1
BRCA2 c.658_659delGT	1	1	-	2
<b>Total</b>	3 (37,5 %)	22 (54 %)	7 (32 %)	32 (45 %)

We evaluated the relation between the probability of mutation identification and the number of indirect clinical signs of hereditary breast cancer (early-onset form of the disease, bilateralism, family and personal history of cancer). BRCA1 gene mutations were found to be significantly more common in presence of two or more signs of genetic predisposition to breast cancer (Table 2).

However, among 50 patients with a family medical history of breast and/or ovarian cancer in first or second degree relatives and clinical signs of hereditary cancer, mutations

in the BRCA1 and BRCA2 genes were found only in 24 (48%) cases. This indicates the need for the patients to undergo an in-depth genetic examination, including determination of the complete nucleotide sequence of genes associated with the development of breast cancer, including BRCA1 and BRCA2. Obviously, these methods are much more complex, more expensive and require serious resources like classical Sanger and the next-generation sequencing methods and highly qualified personnel.

**Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer by the number of indirect clinical signs of hereditary disease.**

Clinical signs of hereditary breast cancer	Total, N=71	BRCA1 mutation	BRCA2 mutation	BRCA1/BRCA2 mutation types
<b>4 clinical signs</b>				
Bilateral breast cancer + early-onset breast cancer + personal history of cancer + family history of breast/ovarian cancer	6	3	1	BRCA1 c.5266dupC -2 BRCA1 c.4035delA BRCA2 c.658_659delGT
<b>3 clinical signs</b>				
Bilateral breast cancer + early-onset breast cancer + personal history of cancer	8	2	-	BRCA1 c.5266dupC -2
Early-onset breast cancer + personal history of cancer + family history of breast/ovarian cancer	2	1	-	BRCA1 c.3847_3848delGT
<b>2 clinical signs</b>				
Early-onset breast cancer + family history of breast/ovarian cancer	22	12	-	BRCA1 c.5266dupC - 8 BRCA1 c.4035delA - 3 BRCA1 c.181T>G
<b>1 clinical sign</b>				
Early-onset breast cancer	17	7	-	BRCA1 c.5266dupC -5 BRCA1 c.4035delA -2
Family history of breast/ovarian cancer	4	1	-	BRCA1 c.4035delA
Personal history of cancer	1	-	1	BRCA2 c.658_659delGT
<b>Absence of clinical signs</b>				
Breast cancer in women over 50 years of age	8	4	-	BRCA1 c.5266dupC -2 BRCA1 c.4035delA BRCA1 c.3770_3771delAG

## DISCUSSION

In the present study, 13 causative founder variants of BRCA1 and BRCA2 genes have been analyzed in the selected breast cancer patients from Grodno region of Belarus. We have detected that approximately 45 % (32 out of 71 cases) of breast cancer female patients with clinical signs of hereditary disease carried one of only six germinal mutations in the BRCA1 or BRCA2 gene. This has been the third study of BRCA mutations in breast cancer in Belarus. In our previous study we observed three BRCA1 founder mutations only in 38 of 500 (7.6 %) unselected breast cancer patients [14]. Bogdanova and her colleagues reported that any of the three mutations were identified in

4.4 % of the 1945 unselected breast cancer patients and in 0.5 % of the 1019 healthy control female group from Belarus [15]. In all the studies, the BRCA1 c.5266dupC mutation was the most common, it accounted for 57 – 71 % of all the detected mutations. The c.5266dupC mutation is the most common mutation in other Slavic countries such as Poland, Russia, Czech Republic, Slovenia as well as in northern Greece. It is the second most common BRCA1 mutation in Ashkenazi Jewish population. BRCA1 c.4035delA mutation is the second most frequent mutation detected in this study, observed in 25 % of carriers. Previously it was also observed in high frequency (18–20 %). The higher incidence of BRCA mutations observed in Belarus compared to other



countries of Central and Eastern Europe may be attributed to the low migration rate. The mean age of breast cancer diagnosis of the 32 cases with BRCA1 or BRCA2 mutations was  $43.4 \pm 9.3$  years, which is slightly higher than it is in other regions.

There are some limitations to our study. Due to the small sample size of the analyzed series we were not able to provide conclusive data on the full spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients. We screened 71 breast cancer female patients for 13 causative founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes, but detected only 6 of them. It is possible therefore that the other germinal variants were missed. Further studies based on the sequential testing of BRCA1 and BRCA2 genes as well as other genes that may be associated with a strong predisposition to breast cancer should be carried on. At the same time, identification of several «major» mutations in all the patients with breast cancer is a realistic task for medical institutions at the regional level. Thus, a significant number of hereditary BRCA-associated breast cancers in our region can be detected by a small number of PCR tests. We foresee that target screening of specific causative variants in BRCA1 and BRCA2 genes restricted to a particular ethnic group would be more effective in the future therapeutic approaches for the prevention and

cure of breast cancer. The use of this diagnostic approach and preventive risk-reducing surgery may contribute to the future reduction of morbidity and mortality from breast cancer in Belarus.

## CONCLUSIONS

The study showed high incidence of germinal BRCA1 mutations (45 %) among breast cancer patients in western Belarus. It should be noted that only two BRCA1 mutations (c.5266dupC, c.4035delA) are detectable in approximately 84 % of carriers. It is necessary to continue studying the mutations in the genes associated with development of breast cancer that are typical for Belarusian population, especially in the group of young female patients, since this study has confirmed the genetic predisposition only in every third patient under the age of 50.

The study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant No. M20R-400.

This research was fulfilled in collaboration with colleagues from the International Hereditary Cancer Center, Department of Genetics and Pathology, headed by Professor J. Lubinski, at Pomeranian Medical University in Szczecin (Poland). We are particularly grateful to Professor J. Gronwald and Dr. A. Ashurek for the cooperation.

## REFERENCES

1. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016 Sep; 27 (suppl 5): v103–v110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28 (suppl\_4): iv167–iv168. PMID: 27664246.
2. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Jun 1; 152 (6): 589–594. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0552>. PMID: 28423155.
3. Cohen-Haguenaer O. Prédiposition héréditaire au cancer du sein (1) - Génétique [Hereditary predisposition to breast cancer (1): genetics]. *Med Sci (Paris).* 2019 Feb; 35 (2): 138–151. French. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019003>. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30774081.
4. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019 Jul 11; 11: 543–561. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S206949>. PMID: 31372057; PMCID: PMC6628947.
5. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Mæhle L, Undlien DE, Norum J, Schlichting E. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer.* 2017 Jun 21; 17 (1): 438. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2>. PMID: 28637432; PMCID: PMC5480128.
6. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18; 160 (4): 271–81. <https://doi.org/10.7326/M13-2747>. PMID: 24366376.

7. Kemp Z, Turnbull A, Yost S, Seal S, Mahamdallie S, Poyastro-Pearson E, Warren-Perry M, Eccleston A, Tan MM, Teo SH, Turner N, Strydom A, George A, Rahman N. Evaluation of Cancer-Based Criteria for Use in Mainstream BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3; 2 (5): e194428. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4428>. PMID: 31125106; PMCID: PMC6632150.
8. Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients / J. Sun [et al.] // *Clin. Cancer Res*. 2017; 23 (20): 6113–6110. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3227>.
9. Paterson R, Phillips KA. Genetic testing in women with breast cancer: implications for treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; Nov; 17 (11): 991–1002. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1374175>. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28853307.
10. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / K. B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA*. 2017; 317 (23): 2402–2416.
11. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / A. Antoniou [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (5): 1170–1130.
12. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. [Electronic resource] / ed.: R. E. Curtis [et al.]. National Cancer Institute, 2006. 492 p. Mode of access: <http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmmon/>. Date of access: 18.12.2020.
13. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / M. K. Graeser [et al.] // *J Clin Oncol*. 2009; 27 (35): 5887–5892.
14. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus / N. Uglanitsa [et al.] // *Clin Genet*. 2010;78(4):377-380. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01439.x>
15. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus / N. V. Bogdanova [et al.] // *Clin Genet*. 2010; 78 (4): 364–372. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x>

## **МУТАЦІЇ BRCA1 І BRCA2 ГЕНІВ У ЖІНОК З КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ СПАДКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ БІЛОРУСІ**

***Савоневіч О. Л., Василькевич М. І., Абдрашитов В. В., Стенура Т. Л.***

---

**Вступ.** Рак молочної залози лідирує серед усіх злоякісних новоутворень у жінок. У країнах Центральної та Східної Європи спадкові мутації BRCA1 і BRCA2 генів є однією з провідних причин розвитку раку молочної залози; однак, мають місце і регіональні особливості в частоті різних мутацій. Раніше в Білорусі не проводилося дослідження широкого спектра і частоти виникнення гермінальних мутацій BRCA1 і BRCA2 генів у пацієток з раком молочної залози.

**Мета.** Встановити поширеність гермінальних мутацій BRCA1 і BRCA2 генів серед пацієток з клінічними ознаками спадкового раку молочної залози в Білорусі.

**Матеріали та методи.** Досліджено зразки крові 71 жінок з раком молочної залози і клінічними ознаками спадкового раку, які постійно проживають в західному регіоні Білорусі. Виконано аналіз 13 значущих для населення Центральної Європи мутацій засновника в генах BRCA1 (с.5266dupC, с.4035delA, с.5251C> T, с.181T> G, с.676delT, с.68\_69delAG, с.3770\_3771delAG, с.1687C> T, с.3756\_3759delGTCT) і BRCA2 (с.658\_659delGT, с.7910\_7914delCCTTT, с.3847\_3848delGT, с.5946delT). У дослідження включені 22 пацієтки з раннім монолатеральним раком молочної залози (до 50 років включно), 8 – з білатеральним і 41 жінка з первинно-множинним раком молочної залози.

**Результати.** У 32 з 71 пацієток (45 %) була виявлена одна із значущих патогенних мутацій в генах BRCA1 і BRCA2. Частіше за інших зустрічалася мутація BRCA1 с.5266dupC – вона була виявлена у 19 жінок з раком молочної залози (27 %). Носійство патогенного алелі BRCA1 с.4035delA було підтверджено в 8 випадках (11 %). Встановлено, що мутації гена BRCA1 зустрічалися достовірно частіше при наявності двох і більше ознак генетичної схильності до раку молочної залози. Разом з тим, серед 50 пацієток з обтяженим сімейним анамнезом по раку молочної залози і/або раку яєчників і клінічними ознаками спадкового раку мутації в генах BRCA1 і BRCA2 були виявлені тільки у 24 (48 %) осіб.

**Висновки.** Встановлено високу частоту зустрічальності гермінальних мутацій гена BRCA1 (45 %) у пацієток з раком молочної залози в західному регіоні Білорусі. становить 25 %. Найбільш поширеними є мутації с.5266dupC і с.4035delA в гені BRCA1, вони були виявлені у 84 % в групі носіїв. Необхідно продовжити вивчення типових для населення Білорусі мутацій в генах, асоційованих

з розвитком раку молочної залози, особливо в групі молодих пацієнок, так як справжнім дослідженням генетична схильність підтверджена тільки у кожній третій пацієнтки у віці до 50 років.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рак молочної залози, мутації гена BRCA1, BRCA2, Білорусь

#### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Савоневіч Олена Леонтіївна**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології, УО «Гродненський державний медичний університет»; вул. Горького, 80, Гродно, Білорусь, 230009, e-mail: elena.savonevich@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-2354>

**Василькевич Марія Ігорівна**, лікар-стажист УЗ «Гродненська університетська клініка»; Бульвар Ленінського Комсомолу, 52, Гродно, Білорусь, 230017, e-mail: mariaaaws@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-9546>

**Абдраштов Віталій В'ячеславович**, м. н. с., науково-дослідної лабораторії науково-дослідної частини, УО «Гродненський державний медичний університет»; вул. Горького, 80, Гродно, Білорусь, 230009, e-mail: dubrovski1917@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3500-6563>

**Стенуро Тетяна Леонідівна**, к. біол. н., доцент кафедри нормальної фізіології УО «Гродненський державний медичний університет», вул. Горького, 80, Гродно, Білорусь, 230009, e-mail: mikhno\_t@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>

### **МУТАЦИИ BRCA1 И BRCA2 ГЕНОВ У ЖЕНЩИН С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ БЕЛАРУСИ**

**Савоневіч Е. Л., Василькевич М. И., Абдраштов В. В., Стенуро Т. Л.**

---

**Введение.** Рак молочной железы лидирует среди всех злокачественных новообразований у женщин. В странах Центральной и Восточной Европы наследственные мутации BRCA1 и BRCA2 генов являются одной из ведущих причин развития рака молочной железы; однако, имеют место и региональные особенности в частоте встречаемости различных мутаций. Ранее в Беларуси не проводилось исследование широкого спектра и частоты встречаемости герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 генов у пациенток с раком молочной железы.

**Цель.** Установить распространенность герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 генов среди пациенток с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в Беларуси.

**Материалы и методы.** Исследованы образцы крови 71 женщины с раком молочной железы и клиническими признаками наследственного рака, постоянно проживающих в западном регионе Беларуси. Выполнен анализ 13 значимых для населения Центральной Европы мутаций основателя в генах BRCA1 (с.5266dupC, с.4035delA, с.5251C>T, с.181T>G, с.676delT, с.68\_69delAG, с.3770\_3771delAG, с.1687C>T, с.3756\_3759delGTCT) и BRCA2 (с.658\_659delGT, с.7910\_7914delCCTTT, с.3847\_3848delGT, с.5946delT). В исследование включены 22 пациентки с ранним монолатеральным раком молочной железы (до 50 лет включительно), 8 – с билатеральным и 41 женщина с первично-множественным раком молочной железы.

**Результаты.** У 32 из 71 пациенток (45 %) была обнаружена одна из значимых патогенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Чаще других встречалась мутация BRCA1 с.5266dupC – она была выявлена у 19 женщин с раком молочной железы (27 %). Носительство патогенного аллеля BRCA1 с.4035delA было подтверждено в 8 случаях (11 %). Установлено, что мутации гена BRCA1 встречались достоверно чаще при наличии двух и более признаков генетической предрасположенности к раку молочной железы. Вместе с тем, среди 50 пациенток сотягощенным семейным анамнезом по раку молочной железы и/или раку яичников и клиническими признаками наследственного рака мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были обнаружены только у 24 (48 %) человек.

**Выводы.** Установлена высокая частота встречаемости герминальных мутаций гена BRCA1 (45 %) у пациенток с раком молочной железы в западном регионе Беларуси. составляет 25 %. Наиболее распространенными являются мутации с.5266dupC и с.4035delA в гене BRCA1, они были обнаружены у 84 % в группе носителей. Необходимо продолжить изучение типичных для населения Беларуси мутаций в генах, ассоциированных с развитием рака молочной железы, особенно в группе молодых пациенток, так как настоящим исследованием генетическая предрасположенность подтверждена только у каждой третьей пациентки в возрасте до 50 лет.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак молочной железы, мутации гена BRCA1, BRCA2, Беларусь

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Савоневич Елена Леонтьевна**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; ул. Горького, 80, Гродно, Беларусь, 230009, e-mail: elena.savonevich@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-2354>

**Василькевич Мария Игоревна**, врач-стажер УЗ «Гродненская университетская клиника»; Бульвар Ленинского Комсомола, 52, Гродно, Беларусь, 230017, e-mail: mariaaaws@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-9546>

**Абдрашитов Виталий Вячеславович**, м. н. с., научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательской части, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; ул. Горького, 80, Гродно, Беларусь, 230009, e-mail: dubrovski1917@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3500-6563>

**Степура Татьяна Леонидовна**, к. биол. н., доцент кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», ул. Горького, 80, Гродно, Беларусь, 23000, e-mail: mikhno\_t@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 24.02.2021 року  
Прийнято до друку: 17.05.2021 року*

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

*Ткаченко Н. О., Синельник В. П., Проценко О. С.*

**Вступ.** Значна поширеність захворювань серцево-судинної системи, а також їх комбінація з декількома захворюваннями, сприяє прогресивному збільшенню пацієнтів з різними коморбідними станами, особливо серед ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

**Метою дослідження** було визначення особливостей структурно-функціональних показників серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, а також встановлення відмінностей від показників хворих з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведено комплексне обстеження 105 ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС у віці від 52 до 69 років. Перша група – 52 пацієнта з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та друга – 53 пацієнта з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Всім хворим було проведено доплерокардіографію та оцінені наступні параметри: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку (мм), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночку (мм), товщина задньої стінки лівого шлуночку (мм), товщина міжшлуночкової перетинки (мм), діаметр лівого передсердя, фракція викиду лівого шлуночку (%), градієнт максимального тиску Е, градієнт максимального тиску А. Визначали розмір лівого передсердя та правого передсердя (мм), градієнт максимального тиску в аорті, градієнт максимального тиску в легеневій артерії, градієнт максимальної швидкості в легеневій артерії, градієнт максимальної швидкості в аорті. При порівнянні використовували U-критерій Манна-Уїтні.

**Результати.** При оцінці систолічної та діастолічної функції серця встановлено, що у хворих першої групи відзначалося статистично достовірне підвищення показників кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночку, кінцевого систолічного розміру лівого шлуночку, товщини задньої стінки лівого шлуночку, товщини міжшлуночкової перетинки. Виявлено статистично достовірне підвищення показника діаметру лівого передсердя. Градієнт максимального тиску Е, градієнт максимального тиску А, градієнт максимальної швидкості в аорті та градієнт максимального тиску в легеневій артерії у хворих першої групи статистично достовірно підвищені порівняно з показниками другої групи. Не виявлено статистично достовірної різниці між показниками хворих першої та другої груп, а саме градієнтом максимального тиску в аорті та діаметром правого передсердя,  $p > 0,05$ .

**Висновки.** При порівнянні структурно-функціональних показників серця встановлено, що майже всі показники систолічної, діастолічної та насосної функції серця статистично достовірно підвищені ( $p < 0,05$ ) у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби порівняно з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби, за винятком лише градієнта максимального тиску в аорті та діаметром правого передсердя.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС, гіпертонічна хвороба, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Ткаченко Наталія Олександрівна**, к. мед. н., асистент кафедри загальної та клінічної патології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nataly\_tkachenko@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>

**Синельник Вікторія Петрівна**, к. мед. н., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022 e-mail: viktoria-sinelnik94@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-1784>

**Проценко Олена Сергіївна**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної та клінічної патології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: protsenko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

## **ВСТУП**

Внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) в Україні постраждало понад 3 млн громадян. Вплив катастрофи на здоров'я людей є багатограним і пов'язаний як з прямою дією іонізуючої радіації, так і з іншими негативними чинниками [1]. Захворювання серцево-судинної системи є однією з основних причин смертності населення. Значна поширеність даної патології, а також її комбінація з декількома захворюваннями, сприяє прогресивному збільшенню пацієнтів з різними коморбідними станами, особливо серед ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [2]. При поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) виявляються зміни структурно-функціональних показників серця, які характеризуються у значно більшому ступені гіпертрофією міокарду лівого шлуночка (ЛШ) незалежно від стадії ГХ та ступеня підвищення артеріального тиску, що відображається зростанням сумарного серцево-судинного ризику [3]. Дану проблему ускладнює ще й те, що ряд лікарських препаратів для лікування ГХ є факторами ризику розвитку ГЕРХ [4].

Коморбідна патологія створює нову клінічну ситуацію в медицині, що вимагає розробку алгоритму індивідуального прогнозування кардіо-васкулярного ризику та перебігу захворювань, а також урахування цих особливостей при виборі оптимальної терапії [5].

## **МЕТА**

Метою дослідження було визначення особливостей структурно-функціональних показників серця при поєднаному перебігу ГХ та ГЕРХ у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, а також встановлення відмінностей від показників хворих з ізольованим перебігом ГХ.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Було проведено комплексне обстеження 105 ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС у віці від 52 до 69 років (середній вік  $58,5 \pm 0,8$  років), 85,7 % чоловіків та 14,3 % жінок. Всі вони знаходилися на стаціонарному лікуванні в

терапевтичному або спостерігалися в поліклінічному відділеннях КЗОЗ «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» м. Харкова. Пацієнти були розподілені на 2 групи. Перша група – 52 пацієнта з поєднаним перебігом ГХ та ГЕРХ, 44 (84,6 %) чоловіків та 8 (15,4 %) жінок. Друга – 53 пацієнта з ізольованим перебігом ГХ, 46 (86,8 %) чоловіків та 7 (13,2 %) жінок.

Всім хворим в амбулаторно-поліклінічних умовах було проведено комплексне медичне обстеження, в тому числі доплерехокардіографію (Ехо КГ). Використовували медичний діагностичний ультразвуковий прилад ULTIMA-pro-30 ГРИС.941217 (виробництво Україна). У процесі Ехо КГ у М-режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм), діаметр лівого передсердя (ЛП), фракцію викиду ФВ ЛШ (%). Оцінювалися градієнт максимального тиску  $E$  ( $\text{Гр max } E$ ), градієнт максимального тиску  $A$  ( $\text{Гр max } A$ ). Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) та правого передсердя (ПП) (мм), градієнт максимального тиску в аорті ( $\text{Гр max } \text{Аорти}$ ), градієнт максимального тиску в легеневій артерії ( $\text{Гр max } \text{ЛА}$ ), градієнт максимальної швидкості в легеневій артерії ( $V \text{ max } \text{ЛА}$ ), градієнт максимальної швидкості в аорті ( $V \text{ max } \text{Аорти}$ ).

Також були визначені рівні систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики із застосуванням стандартних програм кореляційного аналізу з обчисленням середніх арифметичних величин  $M \pm m$ . При порівнянні двох незалежних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (МУ), різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТИ**

Загальні структурно-функціональні показники серця хворих на ГХ поєднану з ГЕРХ та хворих на ізольовану ГХ наведені в таблиці 1.

При оцінці систолічної функції серця встановлено, що у хворих першої групи в показнику КДР ЛШ відзначалося статистичне достовірне підвищення, відповідно до показників хворих другої групи, до  $52,88 \pm 0,13$  мм (МУ,  $T = 3712,0$ ;  $z = 6,271$ ,  $p = 0,000$ ) та показника КСР ЛШ до  $35,79 \pm 0,15$  мм (МУ,  $T = 3693,0$ ;  $z = 6,145$ ,  $p = 0,000$ ). В показнику ТЗЛШ відзначалося також статистично достовірне підвищення відповідно до показника хворих другої групи,  $12,83 \pm 0,04$  мм, (МУ,  $T = 3281,0$ ;  $z = 3,392$ ,  $p = 0,000$ ) та показника ТМШП до  $13,51 \pm 0,03$  мм (МУ,  $T = 3604,5$ ;  $z = 5,511$ ,  $p = 0,000$ ). Статистично достовірно збільшений показник ДПП до  $33,92 \pm 0,16$  мм (МУ,  $T = 3771,5$ ;  $z = 6,620$ ,  $p = 0,000$ ).

У показнику ФВ відзначалося статистично достовірне зменшення у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ГЕРХ, відповідно до показника хворих з ізольованим перебігом ГХ, до  $59,58 \pm 0,17$  % (МУ,  $T = 1795,5$ ;  $z = 6,127$ ,  $p = 0,000$ ).

Продуктивність роботи серця залежить не лише від його здатності викидати кров в аорту під час систоли, але й від його можливості заповнюватися кров'ю під час діастоли. Критерієм порушеної діастолічної функції є збільшення тиску наповнення ЛШ, про що свідчать роботи інших дослідників [6, 7].

При аналізі показників Гр max E та Гр max A встановлено статистично досто-

вірно підвищення у хворих першої групи порівняно з аналогічним показником хворих другої групи, відповідно  $2,18 \pm 0,03$  мм. рт. ст (МУ,  $T = 3579,5$ ;  $z = 5,314$ ,  $p = 0,000$ ) та  $2,56 \pm 0,04$  мм. рт. ст (МУ,  $T = 3477,5$ ;  $z = 4,653$ ,  $p = 0,000$ ).

Не виявлено статистично достовірної різниці між показниками Гр max Аорти та ДПП відповідно до показників хворих другої групи ( $p > 0,05$ ). Показник V max Аорти статистично достовірно підвищений у хворих з поєднаною патологією на відміну від хворих з ізольованою патологією,  $125,2 \pm 0,09$  мм/с (МУ,  $T = 3883,5$ ;  $z = 7,234$ ,  $p = 0,000$ ). У хворих першої групи показник Гр max ЛА статистично достовірно підвищений порівняно з показником другої групи,  $2,61 \pm 0,04$  мм. рт. ст., (МУ,  $T = 3387,0$ ;  $z = 4,062$ ,  $p = 0,000$ ). Також відзначається збільшення показника V max ЛА до  $83,39 \pm 0,11$  мм. рт. ст., (МУ,  $T = 3796,5$ ;  $z = 6,676$ ,  $p = 0,000$ ).

При оцінці показників САТ та ДАТ у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС встановлено їх статистичне підвищення ( $p < 0,05$ ) у хворих на поєднану патологію порівняно з показниками хворих на ізольовану патологію, відповідно  $162,7,1 \pm 0,96$  мм. рт. ст. та  $101,0 \pm 0,67$  мм. рт. ст.

Таблиця 1

**Аналіз структурно-функціональних показників серця у хворих на ГХ поєднану з ГЕРХ та хворих на ізольовану ГХ, (M  $\pm$  m)**

Показник, одиниці вимірювання	ГХ з супутньою ГЕРХ (n = 52)	ГХ (n = 53)
КДР ЛШ, мм	$52,88 \pm 0,13$	$51,25 \pm 0,16^*$
КСР ЛШ, мм	$35,79 \pm 0,15$	$33,98 \pm 0,18^*$
ТЗЛШ, мм	$12,83 \pm 0,04$	$12,52 \pm 0,07^*$
ТМШП, мм	$13,51 \pm 0,03$	$13,23 \pm 0,03^*$
ДПП, мм	$34,08 \pm 0,13$	$33,64 \pm 0,12$
ДЛП, мм	$33,92 \pm 0,16$	$31,53 \pm 0,20^*$
ФВ, %	$59,58 \pm 0,17$	$61,58 \pm 0,17^*$
Гр max E, мм.рт.ст.	$2,18 \pm 0,03$	$1,90 \pm 0,03^*$
Гр max A, мм.рт.ст.	$2,56 \pm 0,04$	$2,29 \pm 0,03^*$
Гр max Аорти, мм. рт. ст.	$8,86 \pm 0,15$	$8,51 \pm 0,11$
V max Аорти, мм/с	$125,2 \pm 0,09$	$124,1 \pm 0,07^*$
Гр max ЛА, мм. рт. ст.	$2,61 \pm 0,04$	$2,36 \pm 0,03^*$
V max ЛА, мм/с	$83,39 \pm 0,11$	$82,08 \pm 0,09^*$

\*  $p < 0,05$  статично значущі відмінності між групами

## **ВИСНОВКИ**

При порівнянні структурно-функціональних показників серця при поєднаному перебігу ГХ та ГЕРХ у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС з ізольованим перебігом ГХ встановлено, що майже всі показники систолічної, діастолічної та насосної функції серця статистично достовірно підвищені,  $p \leq 0,05$ , за винятком лише  $Gr \max$  Аорти та ДПП. Таким чином, у хворих з поєднаним перебігом патології більш

виражені зміни структурно-функціональних показників серця, а отже підвищений ризик серцево-судинних ускладнень.

## **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Враховуючі отримані дані актуальною є необхідність прогнозування ризику виникнення ускладнень та індивідуального терапевтичного підходу саме при коморбідній патології у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ, 2016; 177 с. <http://dazv.gov.ua/novini-ta-media/periodichni-vidannya-dazv/natsionalna-dopovid-tridtsyat-rokiv-chornobilskoj-katastrofi-radiologichni-ta-medichni-naslidki.html>
2. Татаренко О. М. Синдром вегетативної дисфункції як основа розвитку гіпертонічної хвороби та його значення у медико-соціальній експертизі учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалений післяаварійний період. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 2 (144): 237–242. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2018\\_2\\_57](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_2_57)
3. Базика О. Д., Білий Д. О. Серцево-судинні захворювання та стан систолічної функції лівого шлуночка в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії (за даними 30-річного спостереження). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017; 22: 292–305. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Prmtr\\_2017\\_22\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Prmtr_2017_22_24)
4. Дроздова І. В., Бабець А. А. Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інсульту. Міжнародний медичний журнал. 2017; 2: 11–19. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh\\_2017\\_23\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2017_23_2_4)
5. Капустинська О. А., Бузунов В. О. Гіпертонічна хвороба у дорослого населення, евакуйованого із зони відчуження Чорнобильської АЕС. Результати епідеміологічних досліджень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017; 1 (47): 52–60. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm\\_2017\\_1\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2017_1_10)
6. Nadruz W., Shah A. M., Solomon S. D. Diastolic Dysfunction and Hypertension. Med. Clin. North. Am. 2017; 101(1): 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>
7. Tam M. C., Lee R., Cascino T. M. Matthew, Konerman C., Hummel S. L. Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Curr Hypertens Rep. 2017; 19 (2): 12.

## **REFERENCES**

1. Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences: National Report of Ukraine. Kyiv, 2016; 177 s. <http://dazv.gov.ua/novini-ta-media/periodichni-vidannya-dazv/natsionalna-dopovid-tridtsyat-rokiv-chornobilskoj-katastrofi-radiologichni-ta-medichni-naslidki.html>
2. Tatarenko O. M. Syndrome of vegetative dysfunction as a basis for the arterial hypertension development and its significance in the medical-social expertise of clean-up workers of the chernobyl accident in the remote postaccidental period. Bulletin of problems biology and medicine. 2018; 2 (144): 237–242. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2018\\_2\\_57](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_2_57)
3. Bazyka OD., Belyi DO. Cardiovascular diseases and systolic function of left ventricle in clean/up workers of Chernobyl accident (based on 30 years follow/up). Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017; 22: 292–305. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Prmtr\\_2017\\_22\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Prmtr_2017_22_24)
4. Drozdova IV., Babets AA. The features of structural and functional state of the heart in patients with hypertension after stroke. International medical journal. 2017; 2: 11–19. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh\\_2017\\_23\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2017_23_2_4)



5. Kapustyns'ka OA., Buzunov VA. Hypertensive heart disease in the adult population evacuated from the exclusion zone, in the post8 emergency period. Actual problems of transport medicine. 2017; 1 (47): 52–60. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm\\_2017\\_1\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2017_1_10)
6. Nadruz W., Shah AM., Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. Med. Clin. North. Am. 2017; 101 (1): 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>
7. Tam MC., Lee R, Cascino, TM. Matthew, Konerman C., Hummel SL. Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Curr Hypertens Rep. 2017; 19 (2): 12.

## **PECULIARITIES OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICATORS OF THE HEART IN THE COMBINED OF HYPERTENSION AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN LIQUIDATORS OF CONSEQUENCES OF CHORNOBYL ACCIDENTS**

*Tkachenko N., Sinelnik V., Protsenko O.*

---

The Chernobyl accident in Ukraine affected more than 3 million people. The impact of the disaster on human health is multifaceted and is associated with both the direct effects of ionizing radiation and other negative factors of the accident. Diseases of the circulatory system are one of the leading causes of death in this population. The combination of hypertension disease and gastroesophageal reflux disease reveals forms of structural and functional indicators of the heart, characterized by a higher level of left ventricular myocardial hypertrophy, regardless of the stage of HD and the degree of blood pressure.

**The aim** was to determine the features of structural and functional indicators of the heart in the combined course of HD and GERD in the liquidators of the Chernobyl accident, as well as to establish differences from the indicators of patients with isolated HD.

**Materials and methods of research.** A comprehensive survey of 105 liquidators of the Chernobyl accident aged 52 to 69 years (mean age  $58.5 \pm 0.8$  years), 85.7 % of men and 14.3 % of women was conducted. All of them were hospitalized in therapeutic and / or observed on an outpatient basis in the outpatient departments of the «Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection of the Population» of Kharkiv. Patients were divided into 2 groups. The first group – 52 patients with a combined course of HD and GERD, 44 (84.6 %) men and 8 (15.4 %) women. The second – 53 patients with isolated HD, 46 (86.8 %) men and 7 (13.2 %) women. All patients in outpatient settings underwent a comprehensive medical examination, including Doppler echocardiography.

**Results and conclusions.** When comparing the structural and functional parameters of the heart in the combined course of HD and GERD in the liquidators of the Chernobyl accident with an isolated course of HD, it was found that almost all indicators of systolic, diastolic and pumping heart function are statistically significantly increased,  $p \leq 0.05$ , except for aortic pressure size gradient and diameter of right ventricle. Thus, patients with a combined course of pathology have more pronounced changes in the structural and functional parameters of the heart, thereby increasing the risk of cardiovascular complications. Prospects for the study are relevant and necessary for further prediction of the risk of complications and individual therapeutic approach in comorbid pathology in the liquidators of the Chernobyl accident.

**KEY WORDS:** liquidators of the consequences of the Chernobyl accidents, hypertensive disease, gastroesophageal reflux disease

### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Tkachenko Nataliia**, PhD, assistant of Department of general and clinical pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [nataly\\_tkachenko@i.ua](mailto:nataly_tkachenko@i.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>

**Sinelnik Viktoria**, PhD, assistant of Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 2 and Nursing Care, Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [viktoriasinelnik94@gmail.com](mailto:viktoriasinelnik94@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-1784>

**Protsenko Olena**, PhD, Professor, Head of Department of general and clinical pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [protsenko@karazin.ua](mailto:protsenko@karazin.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

## **ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

**Ткаченко Н. А., Синельник В. П., Проценко Е. С.**

---

В результате Чернобыльской аварии в Украине пострадало более 3 миллионов человек. Воздействие катастрофы на здоровье населения многогранно и связано как с прямым воздействием ионизирующего излучения, так и с другими негативными факторами аварии. Заболевания системы кровообращения – одна из основных причин смерти в этой категории населения. При сочетании гипертонической болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выявляются изменения структурно-функциональных показателей сердца, характеризующиеся более высоким уровнем гипертрофии миокарда левого желудочка независимо от стадии ГБ и степени поражения.

**Цель** – определить особенности структурно-функциональных показателей сердца при сочетанном течении ГБ и ГЭРБ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также установить отличия от показателей пациентов с изолированной ГБ.

**Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное обследование 105 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте от 52 до 69 лет (средний возраст 58,5 ± 0,8 года), 85,7 % мужчин и 14,3 % женщин. Все они были госпитализированы в терапевтическое или поликлиническое отделение Харьковского областного клинического специализированного диспансера радиационной защиты населения. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа – 52 пациента с сочетанным течением ГБ и ГЭРБ, 44 (84,6 %) мужчин и 8 (15,4 %) женщин. Вторая – 53 пациента с изолированной ГБ, 46 (86,8 %) мужчин и 7 (13,2 %) женщин. Все пациенты в поликлинических условиях прошли комплексное медицинское обследование, включая доплероэхокардиографию.

**Результаты и выводы.** При сравнении структурно-функциональных показателей сердца при сочетанной патологии ГБ и ГЭРБ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с изолированным течением ГБ было установлено, что практически все показатели систолической, диастолической и насосной функции сердца статистически достоверно значимы ( $p \leq 0,05$ ), за исключением градиента давления в аорте и диаметра правого желудочка. Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией более выражены изменения структурно-функциональных параметров сердца, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Перспективы исследования актуальны и необходимы для дальнейшего прогнозирования риска развития осложнений и индивидуального терапевтического подхода при коморбидной патологии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, гипертоническая болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ткаченко Наталья Александровна**, к. мед. н., ассистент кафедры общей и клинической патологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nataly\_tkachenko@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>

**Синельник Виктория Петровна**, к. мед. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины № 2 и медсестринства, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: viktoriasinelnik94@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-1784>

**Проценко Елена Сергеевна**, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: protsenko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 13.02.2021 р.  
Прийнято до друку: 17.05.2021 р.*

## В'ЯЗКІСНІ ТА ТРОМБОЦИТАРНО-АГРЕГАЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

Узун Д. Ю., Лазоришинець В. В., Узун К. С.

**Резюме.** Клінічні дослідження вказують на значну роль в патогенезі розвитку гострого інфаркту міокарда функціонального стану агрегації тромбоцитів і в'язкості крові, які визначають характер плинності крові по судинах на рівні макро- і мікроциркуляції.

**Мета** дослідження полягала в аналізі змін в'язкісних та тромбоцитарно-агрегаційних порушень під впливом різних тактичних, діагностичних і інтервенційних підходів у хворих на інфаркт міокарда із стійкою елевацією сегменту ST при наявності мультисудинного ураження коронарних артерій.

**Матеріали та методи.** В дослідженні використано 4 тактичні і лікувально-діагностичні підходи протягом року спостереження.

**Результати.** Виявилось, що у хворих на інфаркт міокарду із стійкою елевацією сегменту ST встановлено гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, які проявлялися в перші тижні компенсаторним зростанням кількості тромбоцитів, в'язкості крові, рівня фібриногену, та зростанням агрегаційних властивостей тромбоцитів.

**Висновки.** Проведення додаткового поглибленого обстеження коронарного кровообігу (когерентної томографії і внутрішньосудинної сонографії) як основних методів детального оцінювання стану атероматозного процесу та подальше застосування відтермінованого стентування інфарктнезалежних артерій в групі I, сприяло меншій амплітуді коливань всіх лабораторних показників порівняно з іншими тактичними і лікувальними підходами, а, відтоді, завдяки системному етапному поліпшенню артеріального кровопостачання, оптимізувати стан в'язкості і процесів адгезії/агрегації тромбоцитів. Традиційні тактичні та лікувально-діагностичні принципи ведення такої категорії хворих не дозволяють принципово поліпшити стан в'язкісних і коагуляційно-агрегаційних параметрів навіть при використанні подвійної антиагрегантної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лікувально-діагностичні підходи, циркуляція крові, гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, атероматозний процес, тромбоцити

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Узун Дмитро Юрійович**, к. мед. н., завідувач відділення серцево-судинної та рентгеноваскулярної хірургії з блоком інтервенційної нейрорадіології, обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ, вул. Олексі Тихого, 31, Краматорськ, Україна, 83907; e-mail: [uzun7248-1@unesp.co.uk](mailto:uzun7248-1@unesp.co.uk), <https://orcid.org/0000-0002-9167-6430>

**Лазоришинець Василь Васильович**, д. мед. н., директор Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України, вул. Амосова, 6, Київ, Україна, 03038; e-mail: [lazoryshynets7248-1@uoel.uk](mailto:lazoryshynets7248-1@uoel.uk), <https://orcid.org/0000-0002-1748-561X>

**Узун Катерина Сергіївна**, лікар-кардіолог, відділення серцево-судинної та рентгеноваскулярної хірургії з блоком інтервенційної нейрорадіології, обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ, вул. Олексі Тихого, 31, Краматорськ, Україна, 83907; e-mail: [kat.uzun7248-1@murdoch.in](mailto:kat.uzun7248-1@murdoch.in), <https://orcid.org/0000-0001-6179-4324>

### ВСТУП

Клінічні дослідження вказують на значну роль в патогенезі розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) функціонального стану агрегації тромбоцитів і в'язкості крові, які визначають характер плинності крові по судинах на рівні макро- і мікроциркуляції [1; 2]. Гострий біль у інфарктних пацієнтів являє собою один з механізмів, що лежить в основі як рефлекторного спазму вінцевих судин, так

і сприяє стрімкому зростанню чисельності тромбоцитів в периферичній крові [3]. При розриві атероматозної бляшки насамперед відбувається адгезія тромбоцитів до субендотеліальних структур артерії [4]. Активація тромбоцитів супроводжується вивільненням з них біологічно активних речовин (аденозиндифосфату, тромбоксану, серотоніну), під впливом яких на поверхні мембрани тромбоцита утворюються глікопротеїдні П<sub>2</sub>У<sub>1</sub>а рецептори, які на завершальному етапі

агрегації тромбоцитів відіграють ключову роль в процесі тромбоутворення, створюючи утворенню «містків» між тромбоцитами і адгезивними білками, перш за все фібриногеном. Ось чому, дослідження сироваткового рівня фібриногену є також важливим для цієї категорії хворих [3].

Приблизно у половини хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST за результатами ангиографічного дослідження виявляють мультисудинне атеросклеротичне ураження вінцевих артерій. Традиційним підходом до лікування таких хворих є стентування інфарктзалежної артерії, але часто без урахування ступеня ураження інших, так званих інфарктнезалежних судин. До того ж, часто при коронарографії буває складно оцінити не лише їх прохідність, але й істинні розміри і структуру атерому, а також морфологічний стан ендотелію [5]. А через це діагностична і лікувальна тактика у такої категорії хворих багато в чому залишається не тільки не вирішеною остаточно, алей здебільше суб'єктивною [2; 6–8].

Реологічні властивості крові залежать від співвідношення обсягу плазми/обсягу формених елементів, концентрації плазмових білків, форми і розмірів еритроцитів, швидкості кровотоку. В'язкість є дуже важливим показником стану крові, оскільки суттєво впливає на процеси тканинного метаболізму. Підвищення в'язкості обумовлює зниження швидкості дифузії і електропровідності клітин. В'язкість крові підвищується внаслідок агрегації еритроцитів і тромбоцитів, на яку в свою чергу значно впливають і інші реологічні параметри, в тому числі поверхневий заряд мембрани і плазмова концентрація фібриногену [9; 10]. Підвищення в'язкості крові спостерігається при збільшенні кількості клітин щодо об'єму плазми. Це відзначається при підвищенні концентрації високомолекулярних білків (перш за все фібриногену) та веде до зростання периферичного судинного опору і зростання навантаження на ліві відділу серця [11]. В'язкість крові пов'язана з основними факторами ризику розвитку кардіоваскулярної патології, включаючи артеріальну гіпертензію,

гіперліпідемію, цукровий діабет, метаболічний синдром, приналежність до чоловічої статі і вік. До того ж, підвищений вихідний рівень фібриногену в плазмі крові можна вважати предиктором розвитку серцево-судинних подій [3; 12–14].

## **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мета дослідження полягає в аналізі змін в'язкісних та тромбоцитарно-агрегаційних порушень під впливом різних тактичних, діагностичних і інтервенційних підходів у хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST при наявності мультисудинного ураження коронарних артерій.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Згідно критеріїв включення і виключення, до дослідження увійшли 102 хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, які методом випадкової вибірки були розподілені в 4 статистично гомогенні групи, однотипні за статтю ( $\chi^2 = 0.9$ ,  $p = 0.34$ ), віком ( $t = 2.3$ ,  $p = 0.14$ ), тривалістю ІМ ( $t = 0.9$ ,  $p = 0.88$ ), клінічними проявами захворювання ( $\chi^2 = 2.3$ ,  $p = 0.14$ ), стадією хронічної серцевої недостатності ( $\chi^2 = 1.50$ ,  $p = 0.32$ ). Критерії включення: ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, мультисудинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій; ангиографічно значимий стеноз коронарних судин більше 50–70 %, мінімум в 2 проєкціях; функціонально значимий стеноз вінцевих артерій за даними фракційного резерву кровотоку (ФРК) ( $< 0.80$ ). Критерії виключення/не включення: ІМ без стійкого підйому сегменту ST (за SYNTAX Score  $> 32$  балів); хворі на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, яким раніше виконано аортокоронарне шунтування; ІМ з елевацією сегменту ST без явного стенозу; функціонально не значущий стеноз коронарних артерій за даними ФРК ( $> 0.84$ ); гостра серцева недостатність; кардіогенний шок класів 3–4 по Killip; аневризма лівого шлуночка; протези клапанів серця; пароксизмальна або постійна форма фібриляції передсердь; ниркова недостатність; цукровий діабет.

До 1-ї (основної) групи включено 25 (24.5 %) хворих, яким за допомогою

коронароангіографії встановлено наявність оклюзії інфарктзалежної судини та виконано її термінове стентування. Надалі на 2–3 добу проведено ФРК і доведена наявність у них гемодинамічно значущих стенозів інфарктнезалежних артерій. Після виконання оптичної когерентної томографії (ОКТ) оцінена стабільність, розміри, протяжність атероми та виконано відтерміноване стентування цих судин. До 2-ї групи включено 26 (25.5 %) хворих, яким виконано стентування інфарктзалежної артерії, а на 2–3-ю добу – ФРК, але без ОКТ з наступним стентуванням інфарктнезалежної (-их) артерії (-ій). До 3-ї групи увійшли 25 (24.5 %) хворих, яким проведено одномоментне стентування інфарктзалежних і інфарктнезалежних судин після коронарографії. До 4-ї групи включено 26 (25.5 %) пацієнтів, яким виконано лише стентування інфарктзалежної судини, які були виписані з відділення без подальшого дослідження стану кровообігу в інфарктнезалежних артеріях і інтервенційних втручань на них. Всі хворі отримували стандартну двокомпонентну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота 75–150 мг/добу і клопидогрел 75 мг/добу) і отримували 20 мг аторвастатину і 10 мг езетимібу.

Отримані у хворих результати порівнювали із аналогічними у 30 практично здорових людей аналогічного віку і статі. За допомогою рутинних методик визначали кількість тромбоцитів в периферичній крові (Тр) і концентрацію фібриногену (Ф). За допомогою віскозиметра та лазерного агрегометра «Viola» (Росія) оцінювали ступінь адгезії тромбоцитів (САДТр), час адгезії тромбоцитів (ЧАТр), ступінь агрегації тромбоцитів (САГТр) та в'язкість крові. Всі досліджувані показники вивчали тричі – в першу добу ІМ, через 3–4 тижні та через рік. Статистична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета ліцензійної програми для статистичного аналізу «Statistica 6.0». Перевірку на нормальність розподілу проводили за допомогою методу Шапіро-Вілка. Вибірка мала нормальний розподіл. Для зіставлення

кількісних параметрів між незалежними вибірками використовували непарний критерій Стьюдента (t). Для співставлення результатів на різних етапах лікування одної групи використовували парний критерій Стьюдента з урахуванням його параметрів, прийнятих в медико-біологічних дослідженнях. Для співставлення якісних показників використовували критерій  $\chi^2$ . Відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично достовірними при рівні значущості  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Визначення в'язкості крові у хворих на ІМ порівняно із здоровими людьми продемонструвало двократний приріст величини цього показника. При спостереженні в динаміці виявилось, що в 1-ій групі на 2-му етапі дослідження (тобто через 3–4 тижні) величина показника в'язкості зріс вдвічі, та надалі (через рік) він статистично достовірно зменшився, але так і не досяг аналогічної величини в групі контролю. В групі 3 зміни показника в'язкості крові були аналогічними. В групі 2 приріст величини в'язкості крові між 1-ю добою і 3–4 тижнем з моменту розвитку ІМ виявився меншим, ніж в групах 3 і 4, але спрямованість змін була однотипною. В групі 1 приріст в'язкості на 3–4 тижні був статистично достовірним, але меншим за групи 2, 3 і 4. Через рік величина в'язкості крові була найменшою серед всіх груп хворих і вона максимально наблизилася до групи здорових.

У дослідженої категорії визначена вихідна гіперфібриногенемія, що значуще відрізнялася від здорових. На тлі лікування в групі 4 визначалося спочатку не достовірне зростання, а надалі й достовірне зниження по відношенню до 2-го етапу дослідження (через 3–4 тижні). Аналогічний тренд мав місце в групі 3. В групі 2 через рік величина показника наблизилася до здорових. В групі 1 спочатку спостерігали тенденцію до збільшення, а надалі, статистично достовірний регрес до рівня, що дорівнював здоровим (табл. 1).

**Сироваткова концентрація маркерів ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ  
із стійкою елевацією сегменту ST в динаміці спостереження і у здорових (M ± m)**

Етапи	Групи хворих				Здорові (n = 30)
	1-а (n = 25)	2-а (n = 26)	3-я (n = 25)	4-а (n = 26)	
В'язкість крові (M ± m, ум. од. в'язкості)					
1-а доба	24.6 ± 0.08 <sup>1</sup>	23.5 ± 0.07	23.8 ± 0.11	23.8 ± 0.06 <sup>1</sup>	10.5 ± 0.09
3-4 тижні	30.1 ± 0.07 <sup>18</sup>	32.0 ± 0.09 <sup>8</sup>	44.0 ± 0.15 <sup>58</sup>	44.0 ± 0.10 <sup>416</sup>	
1 рік	14.3 ± 0.10 <sup>1910</sup>	17.0 ± 0.17 <sup>910</sup>	19.0 ± 0.12 <sup>5910</sup>	18.7 ± 0.18 <sup>146910</sup>	
Фібриноген (M ± m, г/л)					
1-а доба	6.4 ± 0.03 <sup>1</sup>	6.4 ± 0.07 <sup>1</sup>	6.4 ± 0.03 <sup>1</sup>	6.4 ± 0.01 <sup>1</sup>	5.2 ± 0.04
3-4 тижні	6.5 ± 0.02 <sup>1</sup>	6.5 ± 0.02 <sup>1</sup>	6.8 ± 0.02 <sup>1</sup>	6.9 ± 0.04 <sup>1</sup>	
1 рік	5.4 ± 0.01 <sup>1910</sup>	5.8 ± 0.01 <sup>1910</sup>	6.0 ± 0.05 <sup>1310</sup>	6.0 ± 0.05 <sup>1410</sup>	
Тр (10 <sup>9</sup> /л)					
1-а доба	340.1 ± 1.50 <sup>1</sup>	341.2 ± 1.33 <sup>1</sup>	339.4 ± 1.21 <sup>1</sup>	340.4 ± 1.16 <sup>1</sup>	322.4 ± 1.25
3-4 тижні	353.9 ± 1.29 <sup>18</sup>	356.1 ± 1.24 <sup>18</sup>	360.4 ± 1.17 <sup>1358</sup>	363.2 ± 1.24 <sup>1467</sup>	
1 рік	327.8 ± 1.16 <sup>1910</sup>	327.2 ± 1.19 <sup>1910</sup>	329.0 ± 1.09 <sup>13910</sup>	328.0 ± 1.38 <sup>1910</sup>	
САДТр, (%)					
1-а доба	39.0 ± 0.10 <sup>1</sup>	39.1 ± 0.24 <sup>1</sup>	39.1 ± 0.12 <sup>1</sup>	39.4 ± 0.40 <sup>1</sup>	19.2 ± 0.13
3-4 тижні	36.7 ± 0.17 <sup>18</sup>	40.0 ± 0.18 <sup>1</sup>	43.6 ± 0.22 <sup>1358</sup>	43.8 ± 0.39 <sup>146</sup>	
1 рік	23.1 ± 0.13 <sup>1910</sup>	26.3 ± 0.20 <sup>12910</sup>	30.1 ± 0.34 <sup>135910</sup>	30.4 ± 0.18 <sup>146910</sup>	
ЧАТр, (мин)					
1-а доба	3.4 ± 0.01 <sup>1</sup>	3.4 ± 0.03 <sup>1</sup>	3.5 ± 0.02 <sup>1</sup>	3.4 ± 0.02 <sup>1</sup>	7.1 ± 0.02
3-4 тижні	3.0 ± 0.02 <sup>1</sup>	2.8 ± 0.02 <sup>18</sup>	2.5 ± 0.02 <sup>138</sup>	2.2 ± 0.03 <sup>14</sup>	
1 рік	5.9 ± 0.01 <sup>1910</sup>	4.9 ± 0.04 <sup>12910</sup>	4.5 ± 0.04 <sup>13910</sup>	4.3 ± 0.05 <sup>146910</sup>	
САГТр, (%)					
1-а доба	57.4 ± 0.18 <sup>1</sup>	57.7 ± 0.10 <sup>1</sup>	56.9 ± 0.20 <sup>1</sup>	57.6 ± 0.12 <sup>1</sup>	44.3 ± 0.12
3-4 тижні	58.7 ± 0.20 <sup>1</sup>	59.4 ± 0.15 <sup>18</sup>	62.1 ± 0.31 <sup>1358</sup>	62.0 ± 0.19 <sup>146</sup>	
1 рік	46.0 ± 0.24 <sup>1910</sup>	49.6 ± 0.19 <sup>12910</sup>	50.2 ± 0.11 <sup>13910</sup>	51.3 ± 0.24 <sup>146910</sup>	

**Примітка:** <sup>1</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових статистично достовірні; <sup>2</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично достовірні; <sup>3</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 3-ї груп статистично достовірні; <sup>4</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 4-ї груп статистично достовірні; <sup>5</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 2-ї і 3-ї груп статистично достовірні; <sup>6</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 2-ї і 4-ї груп статистично достовірні; <sup>7</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих 3-ї і 4-ї груп статистично достовірні; <sup>8</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих на 1-ій добі та через 3-4 тижня; <sup>9</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих на 1-ій добі і через рік статистично достовірні; <sup>10</sup> – відмінності між аналогічними показниками у хворих через 3-4 тижня і через рік статистично достовірні.

Вихідна кількість тромбоцитів у хворих була статистично достовірно вищою за нормативні показники, що можливо доцільно розглядати з позиції компенсаторної реакції на інфарктну біль. В подальшому в групі 4 рівень тромбоцитів зріс і лише через рік знизився до норми. Аналогічний тренд спостерігався в групах 2 і 3, хоча в групах 1 і 2 тромбоцитоз був нижчим за групи 3 і 4. У всіх групах хворих через рік було

досягнуто нормальні значення чисельності тромбоцитів. Вихідні значення САДТр у хворих виявилися статистично достовірно вищими за здорових та на тлі лікування. В групі 4 відбувалося спочатку достовірно зростання, а наділі зниження, яке так і не досягло відповідного значення в контрольній групі. В групі 3 спостерігалася аналогічна тенденція. В групі 2 зміни були аналогічними. Збільшення САДТр між 1-им і 2-им

етапами було статистично меншим за аналогічні показники в групах 3 і 4, але на етапі 3 величина досліджуваного показника так і не знизилася до рівня здорових, хоча і набула статистично достовірних відмінностей із групами 3 і 4. В групі 1, на відміну від інших груп хворих спостерігалось вірогідне зниження САДТр як між етапом 1 і 2, так і етапами 2 і 3. В цій групі величина САДТр виявилася найменшою через рік серед всіх груп хворих. Між тим, досліджувана величина так і не знизилася до відповідного значення в контролі.

Величина ЧАТр у хворих виявилася меншою за здорових, тобто активація тромбоцитів відбувалася за менший проміжок часу, ніж у здорових. В групах і-4 ЧАТр спочатку зменшився між 1-ю добою і 3-4 тижнями, а надалі навпаки збільшився. Якщо в групах 2, і 4 між етапами 1 і 2 було отримано статистично достовірні відмінності, то в групі 1 – ні. Навпаки, між етапами 2 і 3 во всіх групах хворих встановлена достовірна відмінність. Найвищий приріст відзначено в групах 1 і 2, а в групах 3 і 4 – навпаки, вірогідне зниження. Зміни САДТр в динаміці спостереження нагадують зміни САДТр. Спочатку показник статистично достовірно зростав, а надалі знижувався. Така закономірність прослідковується в групах 3 і 4. В групі 1 і 2 зростання мало характер тенденції. При цьому в жодній з груп хворих на фінальному етапі дослідження було встановлено статистично достовірні відмінності від групи контролю, тобто в жодній з груп хворих, величина САДТр не досягла значення, відповідного до норми.

Вважають, що збільшення в'язкості крові у хворих на ІМ обумовлено комплексом різноманітних змін: підвищенням агрегації еритроцитів і тромбоцитів, вмістом фібриногену крові, чисельності грубодисперсних білкових з'єднань, рівнями тригліцеридів, холестерину, жирних кислот та зміною мембранного потенціалу еритроцитів [5]. Останні роки до цього переліку додали декілька факторів, що визначаються порушеним станом гідро-іонної рівноваги, що формується як на тлі гіперперфузійних розладів, так і порушень системної гемодинаміки і зниження плазмової

частини, ніж глобулярної із гемоконцентрацією, що в сукупності приводить до підсилення/формування гіперв'язкого синдрому, що у свою чергу погіршує систолічні властивості лівого шлуночка [4]. До того ж, приблизно у 50 % випадків ІМ виникає без явної діс-/гіперліпідемії, а у приблизно 20 % – при відсутності будь-яких класичних факторів ризику ІХС. Класичним механізмом в цих випадках вважають спазм вінцевих судин. Ймовірною причиною, за якою патогенез хронічних судинних захворювань, в тому числі атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому, що не завжди пояснюється класичними теоріями патогенезу, може бути обумовлений саме порушеннями в'язкості та агрегаційними порушеннями формених елементів крові [15].

Коли в результаті внутрішньо судинного втручання або розриву нестабільної атеросклеротичної бляшки відбувається ушкодження стінки судини, циркулюючі тромбоцити першими з усіх клітинних елементів зв'язуються з субендотеліальним матриксом, формуючи тромб. Накопичення тромбоцитів в місцях пошкодження стінки судини визначається розвитком специфічних взаємодій: тромбоцит – стінка судини (адгезія), тромбоцит – тромбоцит (агрегація) і тромбоцит – лейкоцит (аглотинація), які регулюються цілим рядом поверхневих і розчинних білків. Накопичуючись в зоні пошкодження, активовані тромбоцити виявляються здатними не тільки брати участь у розвитку тромбу, а й ініціювати і/або прискорювати запальні процеси в стінці судини [11]. Поява в кровотоці тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів сприяє розвитку локального запалення і подальшого захоплення лейкоцитів судинною стінкою. Поява в периферичній крові у пацієнтів з ІХС великої кількості таких агрегатів може бути як важливим компонентом системного запалення, так і одним із шляхів індукування запальних процесів в стінці судини (інтими або стабільній атеромі), які можуть призводити до прискорення розвитку атеросклеротичного ушкодження і атеротромбозу [11]. Первинна взаємодія тромбоцитів з пошкодженою стінкою судини є пусковим механізмом, який

ініціює накопичення тромбоцитів в місці пошкодження. Подальше формування оклюзуючого тромбу у великій мірі залежить як від адгезивних властивостей тромбоцитів, так і від здатності тромбоцитів швидко реагувати на активуючі стимули [11].

## **ВИСНОВКИ**

1. У хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST встановлено гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, які проявлялися в перші тижні компенсаторним зростанням кількості тромбоцитів, в'язкості крові, рівня фібриногену, та зростанням агрегаційних властивостей тромбоцитів.

2. Проведення додаткового поглибленого обстеження коронарного кровообігу (когерентної томографії і

внутришньосудинної сонографії) як основних методів детального оцінювання стану атероматозного процесу та подальше застосування відтермінованого стентування інфарктнезалежних артерій в групі 1, сприяло меншій амплітуді коливань всіх лабораторних показників порівняно з іншими тактичними і лікувальними підходами, а, відтоді, завдяки системному етапному поліпшенню артеріального кровопостачання, оптимізувати стан в'язкості і процесів адгезії/агрегації тромбоцитів.

3. Традиційні тактичні та лікувально-діагностичні принципи ведення такої категорії хворих не дозволяють принципово поліпшити стан в'язкісних і коагуляційно-агрегаційних параметрів навіть при використанні подвійної антиагрегантної терапії.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Габбасов З. А. Фенотип тромбоцитов и инфаркт миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 48–59. [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=971&ID=18348](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=971&ID=18348)
2. Никифоров В. С. Вязкость крови как мишень терапевтического воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Фарматека. 2015; 13: 59–62. <https://pharmateca.ru/en/archive/article/31900>
3. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 2 (90): 165–170. <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1550>
4. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. BMC Rheumatology. 2018; 2 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y>
5. Лысенко Г. И. Роль клопидогреля в профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Мистецтво лікування. 2011; 3 (79): 58–63. <https://www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2011-04-11/11GILSSK.pdf>
6. Bonin M., Mewton N., Roubille F., Boussaha I., Derumeaux G. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of the American Heart Association. 2018; 7 (4): e006833. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006833>
7. Harrington D. H., Stueben F., Lenahan C. M. ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: Medical and surgical interventions. Critical Care Nursing Clinics of North America. 2019; 31 (1): 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.10.002>
8. Baek J. Y., Kang T. S., Rha S-W, Park S. H., Jeong M. H. Twelve-month clinical outcomes of acute non-ST versus ST-segment elevation myocardial infarction patients with reduced preprocedural thrombolysis in myocardial infarction flow undergoing percutaneous coronary intervention. Coronary Artery Disease. 2018; 29 (5): 416–422. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000632>
9. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D., Parkhomenko A. Fourth universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2018; 138 (20): e618–e651. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/08/24/00/09/fourth-universal-definition-of-mi-esc-2018>
10. Yang S-H, Du Y., Zhang Y., Sun J., Li J-J. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: A prospective observational study. British Medical Journal. 2017; 7(6): 123-125. <https://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015041>
11. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Ghandehari M, Parizadeh MR, Ferns GA, Avan A, Hassanian SM. Stem cell therapy: A novel approach for myocardial infarction. Journal of Cellular Physiology. 2019; 234 (10): 16904–16912. <https://doi.org/10.1002/jcp.28381>



12. Pandey A. K., Duong T., Swiatkiewicz I., Daniels L. B. A comparison of biomarker rise in type 1 and type 2 myocardial infarction. *American Journal of Medicine*. 2020; 33 (10): 1203–1208. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.024>
13. András J., Gergely E., Péter P. F., Péter O., Péter A. Prognostic significance of the total ischemic time in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Orvosi Hetilap*. 2018; 159 (27): 1113–1120. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31108>
14. Caimi G., Hopps E., Montana M., Canino B., Lo Presti R. Analysis of the blood viscosity behavior in the Sicilian study on juvenile myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (8): 1276–1281. <https://doi.org/10.1177/1076029618775511>
15. Clemetson K. J. Platelet receptors. In: A. D. Michelson (Ed.), *Platelets* (pp. 169–194). San Diego: Elsevier Academic Press; 2013.

## REFERENCES

1. Gabbasov ZA. Platelet phenotype and myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2014; 2: 48–59 [in Russian]. [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=971&ID=18348](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=971&ID=18348)
2. Nikiforov VS. Blood viscosity as a target of therapeutic effects in cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015; 13: 59–62 [in Russian]. <https://pharmateka.ru/en/archive/article/31900>
3. Koryakina LB, Pivovarov YuI, Kurilskaya TE. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 2 (90): 165–170 [in Russian]. <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1550>
4. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology*. 2018; 2 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y>
5. Lysenko GI. The role of clopidogrel in the prevention of cardiovascular catastrophes. *Mistake of Likuvannya*. 2011; 3 (79): 58–63 [in Russian]. <https://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2011-04-11/11GILSSK.pdf>
6. Bonin M, Mewton N, Roubille F, Boussaha I, Derumeaux G. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7 (4): e006833. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006833>
7. Harrington DH, Stueben F, Lenahan CM. ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: Medical and surgical interventions. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2019; 31 (1): 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.10.002>
8. Baek JY, Kang TS, Rha S-W, Park SH, Jeong MH. Twelve-month clinical outcomes of acute non-ST versus ST-segment elevation myocardial infarction patients with reduced preprocedural thrombolysis in myocardial infarction flow undergoing percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*. 2018; 29 (5): 416–422. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000632>.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Parkhomenko A. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2018; 138 (20): e618–e651. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/08/24/00/09/fourth-universal-definition-of-mi-esc-2018>
10. Yang S-H, Du Y, Zhang Y, Sun J, Li J-J. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: A prospective observational study. *British Medical Journal*. 2017; 7 (6): 123–125. <https://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015041>
11. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Ghandehari M, Parizadeh MR, Ferns GA, Avan A, Hassanian SM. Stem cell therapy: A novel approach for myocardial infarction. *Journal of Cellular Physiology*. 2019; 234 (10): 16904–16912. <https://doi.org/10.1002/jcp.28381>
12. Pandey AK, Duong T, Swiatkiewicz I, Daniels LB. A comparison of biomarker rise in type 1 and type 2 myocardial infarction. *American Journal of Medicine*. 2020; 133 (10): 1203–1208. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.024>
13. András J, Gergely E, Péter PF, Péter O, Péter A. Prognostic significance of the total ischemic time in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Orvosi Hetilap*. 2018; 159 (27): 1113–1120. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31108>
14. Caimi G, Hopps E, Montana M, Canino B, Lo Presti R. Analysis of the blood viscosity behavior in the Sicilian study on juvenile myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (8): 1276–1281. <https://doi.org/10.1177/1076029618775511>
15. Clemetson KJ. Platelet receptors. In: A.D. Michelson (Ed.), *Platelets* (pp. 169–194). San Diego: Elsevier Academic Press; 2013.

## VISCOSE AND THROMBOCYTIC-AGGREGATION DISORDERS ON PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH STABLE ELEVATION OF ST SEGMENT

*Uzun D. U., Lazoryshynets V. V., Uzun K. S.*

---

**Abstract.** Clinical studies indicate a significant role in the pathogenesis of acute myocardial infarction, the functional state of platelet aggregation and blood viscosity, which determine the nature of blood flow in the vessels at the level of macro- and microcirculation.

**The aim** of the study was to analyze changes in viscosity and platelet-aggregation disorders under the influence of different tactical, diagnostic and interventional approaches in patients with myocardial infarction and stable elevation of the ST segment in the presence of multivascular coronary artery disease.

**Materials and methods.** The study used 4 tactical and treatment-diagnostic approaches during the year of observation.

**Results.** Patients with myocardial infarction with persistent ST-segment elevation were found to have hyperviscosity and hypercoagulability syndromes, manifested in the first weeks by a compensatory increase in platelet count, blood viscosity, fibrinogen levels, and an increase in platelet aggregation.

**Conclusions.** Carrying out additional in-depth examination of coronary circulation (coherent tomography and intravascular sonography) as the main methods of detailed assessment of atheromatous process and further application of delayed stenting of infarct-independent arteries in group 1, contributed to lower amplitude of fluctuations, due to the systemic step-by-step improvement of arterial blood supply, to optimize the state of viscosity and processes of adhesion / aggregation of platelets. Traditional tactical and medical-diagnostic principles of this category of patients do not allow to fundamentally improve the state of viscosity and coagulation-aggregation parameters, even with the use of dual antiplatelet therapy.

**KEY WORDS:** treatment-diagnostic approaches, blood circulation, hyperviscosity and hypercoagulability syndromes, atheromatous process, platelets

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Uzun Dmitriy**, PhD in Medical Sciences, Head of the Department of Cardiovascular and X-ray Vascular Surgery with Interventional Neuroradiology Unit, Kramatorsk Regional Territorial Medical Association, 31, O. Tykhyi Str., Kramatorsk, Ukraine, 83907; e-mail: [uzun7248-1@unesp.co.uk](mailto:uzun7248-1@unesp.co.uk), <https://orcid.org/0000-0002-9167-6430>

**Lazoryshynets Vasyi**, Full Doctor in Medical Sciences, Director of the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 6, Amosov Str., Kyiv, Ukraine, 03038; e-mail: [lazoryshynets7248-1@uoel.uk](mailto:lazoryshynets7248-1@uoel.uk), <https://orcid.org/0000-0002-1748-561X>

**Uzun Katerina**, Cardiologist at the Department of Cardiovascular and X-ray Vascular Surgery with Interventional Neuroradiology Unit, Kramatorsk Regional Territorial Medical Association, 31, O. Tykhyi Str., Kramatorsk, Ukraine, 83907; e-mail: [kat.uzun7248-1@murdoch.in](mailto:kat.uzun7248-1@murdoch.in), <https://orcid.org/0000-0001-6179-4324>

## ВЯЗКОСТНЫЕ И ТРОМБОЦИТАРНО-АГРЕГАЦИЮ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С УСТОЙЧИВОЙ ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

*Узун Д. Ю., Лазоришинец В.В., Узун К. С.*

---

**Резюме.** Клинические исследования указывают на значительную роль в патогенезе развития острого инфаркта миокарда функционального состояния агрегации тромбоцитов и вязкости крови, которые определяют характер текучести крови по сосудам на уровне макро- и микроциркуляции.

**Цель** исследования заключалась в анализе изменений вязкостных и тромбоцитарно-агрегационных нарушений под воздействием различных тактических, диагностических и интервенционных подходов у больных инфарктом миокарда с устойчивой элевацией сегмента ST при наличии мультисудинного поражения коронарных артерий.

**Материалы и методы.** В исследовании использованы 4 тактические и лечебно-диагностические подходы в течение года наблюдения.

**Результаты.** Оказалось, что у больных инфарктом миокарда с устойчивой элевацией сегмента ST установлено гипервязкий и гиперкоагуляционный синдромы, которые проявлялись в первые недели компенсаторным ростом количества тромбоцитов, вязкости крови, уровня фибриногена и ростом агрегацию тромбоцитов.

**Выводы.** Проведение дополнительного углубленного обследования коронарного кровообращения (когерентной томографии и внутрисосудистой сонографии) в качестве основных методов детальной оценки состояния атероматозного процесса и дальнейшее применение отложенного стентирования инфарктнезависимых артерий в группе 1, способствовало меньшей амплитуде

колебаний всех лабораторных показателей по сравнению с другими тактическими и лечебными подходами, а с тех пор, благодаря системному этапному улучшению артериального кровоснабжения, оптимизировать состояние вязкости и процессов адгезии/агрегации тромбоцитов. Традиционные тактические и лечебно-диагностические принципы ведения такой категории больных не позволяют принципиально улучшить состояние вязкостных и коагуляционно-агрегационных параметров даже при использовании двойной антиагрегантной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лечебно-диагностические подходы, циркуляция крови, гипервязкий и гиперкоагуляционный синдромы, атероматозный процесс, тромбоциты

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Узун Дмитрий Юрьевич**, к. мед. н., заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгеноваскулярной хирургии с блоком интервенционной нейрорадиологии, областное территориальное медицинское объединение г. Краматорск, ул. Олексы Тихого, 31, Краматорск, Украина, 83907; e-mail: [uzun7248-1@unesp.co.uk](mailto:uzun7248-1@unesp.co.uk), <https://orcid.org/0000-0002-9167-6430>

**Лазоришинец Василий Васильевич**, д. мед. н., директор Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени М. М. Амосова Национальной академии медицинских наук Украины, ул. Амосова, 6, Киев, Украина, 03038; e-mail: [lazoryshynets7248-1@uoel.uk](mailto:lazoryshynets7248-1@uoel.uk), <https://orcid.org/0000-0002-1748-561X>

**Узун Екатерина Сергеевна**, врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой и рентгеноваскулярной хирургии с блоком интервенционной нейрорадиологии, областное территориальное медицинское объединение г. Краматорск, ул. Олексы Тихого, 31, Краматорск, Украина, 83907, <https://orcid.org/0000-0001-6179-4324>, [kat.uzun7248-1@murdoch.in](mailto:kat.uzun7248-1@murdoch.in)

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 14.04.2021 р.  
Прийнято до друку: 17.05.2021 р.*

## СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕНЕТИЧНОЇ АЛОПЕЦІЇ

*Овчаренко Ю. С., Саленкова О. А.*

**Вступ.** Уявлення про етіологію та патогенез андрогенетичної алопеції (АГА) сформувало сучасні терапевтичні стратегії лікування цієї трихопатії. Однак значна поширеність цієї патології, лімітовані терапевтичні успіхи, розбіжності у відповіді на стандартну терапію у пацієнтів чоловічої та жіночої статі зумовили інтерес до більш поглибленого вивчення та пошук нових ланок етіопатогенезу АГА.

**Мета.** За допомогою огляду наукових публікацій за останні роки щодо АГА у пацієнтів чоловічої та жіночої статі проаналізувати та сформулювати сучасну концепцію етіології та патогенезу цього захворювання з метою подальшого пошуку нових методів лікування.

**Матеріали та методи.** Проводився пошук та аналіз наукових публікацій за запитом «андрогенетична алопеція, етіологія, патогенез», пошук здійснювався за допомогою Google Scholar, та розглядалися статті, що було опубліковано з 2016 року.

**Результати.** Агресивний вплив андрогенів на волосяний фолікул в андроген-залежних зонах волосистої частини голови в умовах генетичної схильності розглядається як найбільш вивчена та доведена концепція етіопатогенезу АГА. Однак дослідження останніх років виявили також неандрогенні кофактори, серед яких зокрема потенційно цікавим для подальшого вивчення є патологічний каскад подій «оксидативний стрес– мікрозапалення– фіброз», що виявляються на різних стадіях прогресування хвороби. Розширено знання про явище апоптозу, як важливого фактору у порушенні динаміки волосяного циклу. Менеджмент перифолікулярного мікрозапалення та апоптозу може дозволити контролювати процеси послідовної мініатюризації волосся та давати виражений клінічний результат у процесі лікування АГА. Таким чином неандрогенні механізми патофізіології АГА потребують подальшого вивчення.

**Висновки.** Нові дані щодо причин виникнення та механізму розвитку андрогенетичної алопеції у жінок та чоловіків розширили існуючі дотепер уявлення про ці процеси. Необхідність доповнювати знання з цієї теми зумовлює значний науковий інтерес та є дуже актуальними, адже новітні дані можуть бути використані щодо удосконалення лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** андрогенетична алопеція, андрогени, апоптоз, етіологія, мікрозапалення, оксидативний стрес, фіброз

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Овчаренко Юлія Сергіївна**, к. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

**Саленкова Олена Анатоліївна**, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

### АНДРОГЕНЕТИЧНА АЛОПЕЦІЯ: ВИЗНАЧЕННЯ

Андрогенетична алопеція (АГА) є багатофакторним захворюванням, що обумовлене синергічним впливом генетичних факторів, екзогенних та ендогенних тригерів, відповідальних за клінічні прояви захворювання, з провідною роллю ендокринних порушень [1]. АГА характеризується ступінчастою мініатюризацією волосяного фолікулу (ВФ), що виникає в

результаті зміни динаміки волосяного циклу та призводить до трансформації термінального волосся в веллус. Клінічно цей процес характеризується прогресуючим потоншенням волосся у андроген-залежних ділянках скальпу. Існують результати досліджень які свідчать про негативний вплив АГА на психоемоційний стан пацієнтів обох статей та вказує на можливі значні наслідки на якість їхнього життя [2].

## АКТУАЛЬНІСТЬ

Для позначення цієї форми втрати волосся як у чоловіків, так і у жінок використовується термін «андрогенетична алопеція», де «андро» вказує на гормональну етіологію, а «генетична» відноситься до вкладу спадковості. Погляд з такого ракурсу на етіопатогенез даного захворювання сформулював сучасні терапевтичні стратегії, які дуже лімітовані і не завжди призводять до успіху в лікуванні. Кілька років тому були описані клінічні фенотипи захворювання – «втрата волосся за чоловічим або жіночим типом (ВВЧТ, ВВЖТ)» [7]. Хоча ВВЧТ, ВВЖТ і АГА часто використовуються як взаємозамінні, характерні риси цієї алопеції стереотипно розрізняються у чоловіків і жінок, і в цій області є деякі невідповідності щодо їх загальних і різних молекулярних факторів. В цілому, хоча точні молекулярні механізми, що лежать в основі сприйнятливості і ініціювання АГА, залишаються невідомими, два фактори вважаються рушійними силами в прогресуванні захворювання як для чоловічого, так і для жіночого типів, а саме: спадковість і вплив гормонів. Проте, відмінності в клінічних проявах, перебігу і відповіді на стандартну терапію у чоловіків і жінок, вказують на можливу патогенетичну варіабельність. Незважаючи на високу частоту випадків, АГА у жінок залишається погано вивченим станом. Досліджень щодо вивчення особливостей перебігу цієї трихопатології у жінок, можливі варіанти терапії, опубліковано менше, ніж про чоловічий патерн АГА [8]. Значна поширеність захворювання, лімітовані терапевтичні можливості, обмежена кількість досліджень про вивчення особливостей АГА у жінок, необхідність пошуку нових можливих терапевтичних стратегій і обґрунтування диференційованого підходу до терапії пацієнтів з АГА зумовили науковий інтерес і стали підставою для цієї статті.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Андрогенетична алопеція (АГА) є найбільш частою причиною втрати волосся як у чоловіків, так і у жінок. За деякими даними, близько 50 % чоловіків та 40 % жінок, які досягли 50-ти річного віку,

страждають цим захворюванням [3]. У жінок розлад досить поширений, із збільшенням частоти захворювання після менопаузи. Статистичні дані щодо поширеності АГА серед різних етнічних груп дуже різні, вважається, що найбільш поширене це захворювання серед чоловіків і жінок кавказького походження (а саме, вражаються 80 % чоловіків та 50 % жінок). Найчастіше страждають європеїди, за ними азіати та афроамериканці, потім корінні американці та ескімоси [4, 5, 6].

## ВПЛИВ АНДРОГЕНІВ ПРИ АГА

Андрогени мають значний вплив на реалізацію поступових патологічних подій при АГА, яка не розвивається у чоловіків, кастрованих до початку періоду пубертату. Відповідно до сучасних уявлень, механізм дії андрогенів полягає в каскаді реакцій. Фермент 5 $\alpha$ -редуктази має дві ізоформи – 1 і 2 типів. Цей фермент каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон (ДГТ), який зв'язується з андроген-чутливими рецепторами на верхівці і фронтальній частини скальпа. Це підтверджено високим рівнем ДГТ і підвищеною експресією андрогенного рецептора (AR) у хворих на АГА [10]. Існують дані що чоловіки з генетичним дефіцитом 2 типу 5 $\alpha$ -редуктази не страждають облісінням зазначене дає можливість припустити, що ДГТ є ключовим андрогеном, що впливає на розвиток АГА [11]. Блокування 2 типу 5 $\alpha$ -редуктази продемонструвало високу ефективність в лікуванні чоловічого типу облісіння, що підкреслило важливу роль ДГТ в патогенезі АГА. Однак, лікування жіночого типу облісіння з використанням інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази 2 типу – финастериду і дутастериду (навіть при збільшенні дози) показало значно нижчі результати.

Вважається, що обидві ізоформи 5 $\alpha$ -редуктази беруть участь у метаболізмі тестостерону. Дослідження Liu and Yamauchi [12] підкреслили підвищену експресію саме 1 типу ферменту 5 $\alpha$ -редуктази в волоссяних фолікулах, що дозволяє припустити провідну роль саме цієї ізоформи ензиму в андроген-залежної регуляції росту волосся. У ході недавніх досліджень було виявлено інгібуючу дію ДГТ на Wnt /  $\beta$ -catenin сигнальний шлях,

який призводить до мініатюризації ВФ. Сінгальний шлях Wnt /  $\beta$ -catenin пролонгує фазу анагена, регулює діяльність клітин дермального сосочка. Це дає підстави припустити, що Wnt /  $\beta$ -catenin сигнальний шлях може грати ключову роль у впливі андрогенів на життєвий цикл волосся і в цілому в патогенезі АГА.

У 29 % жінок з АГА лабораторно може визначатися високий рівень вільного тестостерону, є клінічні ознаки гірсутизму як прояви синдрому полікістозних яєчників [13]. Однак, роль, яку відіграють андрогени при АГА у жінок, залишається невизначеною, незважаючи на встановлену зв'язок між дигідротестостероном (ДГТ) і АГА [14]. Аномальні рівні андрогенів спостерігаються тільки у третини жінок з АГА [15]. Випадки АГА з нормальним рівнем андрогенів імовірно пояснюються підвищеною периферичною чутливістю до цих гормонів, при цьому про АГА також повідомлялося у пацієнтів без рецепторів до андрогенів, що дозволяє припустити наявність андроген-незалежного механізму [16]. Захисну функцію щодо росту волосся може виконувати естроген, на що вказує підвищення частоти випадків АГА в період після менопаузи, збільшення тривалості анагену під час вагітності [17], втрата волосся у жінок, які приймають тамоксифен або інгібітори ароматази для лікування раку молочної залози [18] і документально підтверджені випадки повного відновлення росту волосся у транссексуалів з АГА, які приймають естрогени [20, 21]. Залишається не обхідність в подальшому пошуку молекулярних механізмів, які пов'язані з андрогенами.

## **ГЕНЕТИКА АГА**

Попри провідну роль андрогенів, патологічні механізми при АГА реалізуються в умовах генетичної схильності. Генетика АГА має складну структуру і вимагає подальшого вивчення. Деякі дослідження продемонстрували, що експресія ферменту 5 $\alpha$ -редуктази (типів 1 і 2) і AR були значно підвищені в зонах облісіння в порівнянні з зонами, де волосся було збережено, на тому ж скальпі, що пояснюється тим, що в цих зонах експресуються різні гени, які кодують обидва типи ферменту 5 $\alpha$ -редуктази і AR. Ці дані вказують на істотну участь генів,

що експресують AR, в патогенезі АГА у чоловіків, однак такі дані не були продемонстровані у пацієнтів жіночої статі.

Недавні дослідження Prodi et al. щодо вивчення впливу генетики при АГА встановили, що AR і ектодісплазін A2 рецептор (EDA2R), які знаходяться на X-хромосомі (AR/EDA2R локус в Xq11-q12), показали стійку асоціацію з АГА [22]. Локалізація AR на X хромосомі і сильний сигнал асоціації з EDA2R пояснює можливість успадкування АГА по материнській лінії. В ході декількох мета-аналізів повногеномних досліджень були виявлені локуси ризику АГА і нові гени, експресія яких теж може бути асоційована з АГА, що стало підставою припустити сигнальні шляхи в патогенезі цієї патології.

У дослідженні Heilmann et al. було зроблено припущення щодо ролі полігенного компонента при АГА, що може бути частиною складного комплексу патогенетичних механізмів, асоційованих з хворобою. Були ідентифіковані чотири локусу ризику для АГА локалізованих в ділянках 2q35, 3q25.1, 5q33.3 і 12p12.1. Найсильніший сигнал асоціації був зафіксований в ділянці 2q35 ( $P = 3.33 \times 10^{-15}$ ), де знаходиться ген WNT10A, який експресується в зоні bulge під час фази анагена і продемонстрував генотиповий ефект на експресію ВФ [23, 24]. Ряд повногеномних досліджень, які проводилися в різних популяціях, дозволили виявити нові локуси ризику АГА. В ході мета-аналізу Li et al. було ідентифіковано 6 нових локусів ризику в ділянках 1p36.22, 2q37, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 і 18q21.1 і стійку асоціацію з АГА в ділянці 20p11 (раніше локус ризику в цій ділянці вже було ідентифіковано в китайській популяції Liang et al.) та гена AR (rs2497938: OR = 2.20,  $P = 2.40 \times 10^{-9}$ ). Інтерес представляють результати досліджень в німецькій популяції, які виявили локус ризику в ділянці 3q26 і поліморфізм в гені APCDD1 (в ділянці 18p11.2). Ген APCDD1 є інгібітором сигнального шляху Wnt, і ці дані підтверджують можливу роль цього канонічного сигнального шляху в патогенезі АГА [25].

Підвищена експресія ключових генів-

регуляторів запалення (сімейство AP-1, TLRs, PTGS, EGRs, AREG, HSPA1B) була виявлена в ході дослідження Y Miao et al., яке вказує на можливу значущість запальних процесів в патогенезі АГА [26].

### **МІКРОЗАПАЛЕННЯ**

У 1992 році Jaworsky et al. припустили роль запалення в патогенезі АГА [27]. Пізніше були опубліковані ряд досліджень, які аналізували горизонтальні зрізи біопсії скальпа з ділянок облісіння у жінок і чоловіків, і виявили запальний інфільтрат активованих Т-клітин і макрофагів і помірний перифолікулярний фіброз, який складався з концентричних шарів колагену. Був запропонований термін «мікрозапалення», тому що процес був помірний і відрізнявся від деструктивного характеру класичного запалення. Серед причин, які можуть ініціювати і брати участь в подальшому прогресуванні АГА, розглядається оксидативний стрес. Ряд незалежних досліджень продемонстрували вплив оксидативного стресу на індукцію апоптозу клітин ВФ, який призводить до раннього переходу в фазу катагена [28]. Катаген з імунологічної точки зору є наслідком зниження експресії факторів, відповідальних за підтримку анагену – чинників зростання IGF-1, bFGF, VEGF. Також в цьому процесі в якості індукторів апоптозу задіяні цитокіни (в тому числі, підвищення експресії TGF $\beta$ , IL-1 $\alpha$  і TNF $\alpha$ ). Було відзначено, що зниження проліферативної активності клітин дермального сосочка асоційоване зі змінами клітинної морфології, в тому числі з експресією маркерів оксидативного стресу і поразкою ДНК.

Каскад послідовних реакцій «оксидативний стрес–мікрозапалення–фіброз» можна розглядати в якості неандрогенних кофакторів в патогенезі АГА. Мікрозапалення перифолікулярного простору з подальшим формуванням фіброзу підтверджується підвищеною експресією ключових генів-регуляторів запалення та за даними низки імуногістохімічних досліджень.

### **АПОПТОЗ**

Патогенез АГА характеризується порушенням динаміки волоссяного циклу з прогресуючою тенденцією до скорочення

анафазу та мініатюризацією ВФ. Передчасне завершення фази анагена є важливою подією в розвитку АГА. Увага дослідників сфокусована на вивченні процесів апоптозу фолікулярних кератиноцитів, що призводять до фолікулярної регресії та спостерігаються в фазі катагена.

У дослідженні Ramos et al. (2016) було продемонстровано, що явище апоптозу було помітним у ВФ, в тому числі мініатюризованих, у пацієток з жіночим типом облісіння [29]. Більш того, явище апоптозу виявлялось разом із запальним інфільтратом, та була виявлена пряма кореляція між апоптозом та запаленням при аналізі мініатюризованого волосся, що свідчить про взаємозв'язок та послідовність патологічних подій «мікрозапалення-апоптоз-мініатюризація» в патогенезі АГА. Серед чинників, що сприяють пролонгації анагену, варто відзначити: bFGF (базовий фактор росту фібробластів), FGF7 (фактор росту фібробластів 7); HGF (фактор росту гепатоцитів), IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту-1), PGE2 (простагландин E2); VEGF (фактор росту ендотелію судин); Wnt (сигнальний шлях Wnt). Фактори, відповідальні за фолікулярної апоптоз і перехід до фази катагена: FGF5 (фактор росту фібробластів 5), IL-1  $\alpha$  (інтерлейкін-1 альфа), PGD2 (простагландин D2); TGF- $\beta$ 1 (трансформуючий фактор росту бета 1), TNF- $\alpha$  (фактор некрозу пухлин  $\alpha$ ) [30]. Дисбаланс між цими факторами може визначати початок фази катагена. Апоптоз в різних відділах ВФ має різні форми регуляції, пряма роль цитокінів і факторів росту в контролі апоптозу фолікулярних кератиноцитів в цьому процесі не повністю встановлена і вимагає подальшого вивчення.

Можливим механізмом мініатюризації фолікулів може розглядатися зменшення кількості клітин дермального сосочка внаслідок апоптозу. Хоча індукція апоптозу може визначатися в сосочкових фібробластах в умовах експерименту, сосочок є єдиним компонентом фолікула, де постійно експресується високий рівень протиапоптичного білка bcl-2, який теоретично надає стійкість перед впливом проапоптичних подразників. Порушення антиапоптичних механізмів можна

розглядати як ключовий елемент патофізіології АГА і важливий об'єкт для подальшого вивчення.

## **ВИСНОВКИ**

АГА визначається як поширена патологія зі складним патогенезом, лімітованими терапевтичними можливостями і обмеженими терапевтичними успіхами. Сценарій патогенезу АГА, який полягає в агресивному впливі андрогенів на ВФ в умовах генетичної схильності, що

з часом призводить до мініатюризації фоллікула в андроген-залежних зонах скальпа, є загальноприйнятим і найбільш вивченим. Однак ряд досліджень останніх років підкреслює можливість інших кофакторів цього патологічного процесу. Серед можливих патогенетичних ланок АГА каскад подій «оксидативний стрес–мікрозапалення–фіброз» обумовлює значний науковий інтерес для подальшого вивчення, так як може стати підставою для нових методів терапевтичного впливу.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Lolli Fю, Pallotti Fю, Rossi Аю, Fortuna M. С., Caro G, Lenzi A. Et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017; 57 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
2. Betul T., Kulacaoglu F., Belli H., Altuntas M. The tendency towards the development of psychosexual disorders in androgenetic alopecia according to the different stages of hair loss: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018; 93 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185658>
3. Shannon F., Christa S., Lewei D., Carolyn G. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (4): 705–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.063>
4. Martinez-Jacobo L., Villarreal-Villarreal C. D., Ortiz-López R., Ocampo-Candiani J., Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018; 84 (3): 263–8. [https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL\\_262\\_17](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_262_17)
5. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., Hanneken S., Eigelshoven S., Ludwig K. U. et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
6. Ho C. H., Sood T., Zito P. M. Androgenetic Alopecia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/>
7. Manabe M., Tsuboi R., Itami S., Osada Sh., Amoh Y., Ito T. Et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol*. 2018; 45 (9): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>
8. Redler S., Messenger A. G., Betz R. C. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Exp Dermatol*. 2017; 26 (6): 510–7. <https://doi.org/10.1111/exd.13373>
9. Литус А., редактор. Трихология. 2-е изд. Киев: Рудь; 2016. 276 с.
10. Liu S., Yamauchi H. Different patterns of 5alpha-reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368 (4): 858–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.130>
11. Hibberts N. A., Howell A. E., Randall V. A. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol*. 1998; 156 (1): 59–65. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560059>
12. Futterweit W., Dunaif A., Yeh H. C., Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19 (5 Pt 1): 831–6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8)
13. Inui S., Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol*. 2013; 22 (3): 168–71. <https://doi.org/10.1111/exd.12024>
14. Moltz L. Hormonelle Diagnostik der sog. androgenetischen Alopezie der Frau. *Geburtshilfe Frauenheilk*. 1988; 48: 203–214.
15. Ramos P. M., Miot H. A. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (4): 529–43. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>
16. Cousen P., Messenger A. G. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2010; 162 (5): 1135–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09661.x>
17. Lynfield Y. L. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol*. 1960; 35: 323–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.54>
18. Sagar V., Wu S., Dickler M. N., Lacouture M. E. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (10): 1126–34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>



19. Adenuga P., Summers P., Bergfeld W. Hair regrowth in a male patient with extensive androgenetic alopecia on estrogen therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67 (3): 121–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.017>
20. Yeung H., Luk K. M., Chen S. C., Ginsberg B. A., Katz K. A. Dermatologic care for lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: epidemiology, screening, and disease prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (3): 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.045>
21. Prodi D. A., Pirastu N., Maninchedda G., Sassu A., Picciau A., Palmas M. A. et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (9):2268–70. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.60>
22. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., Hanneken S., Eigelshoven S., Ludwig K. U. Et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
23. Heilmann S., Kiefer A. K., Fricker N., Drichel D., Hillmer A. M., Herold C. Et al. Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (6): 1489–96. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.43>
24. Shimomura Y., Agalliu D., Vonica A., Luria V., Wajid M., Baumer A. et al. APCDD1 is a novel wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature.* 2010; 464 (7291): 1043–7. <https://doi.org/10.1038/nature08875>
25. Miao Y., Qu Q., Jiang W., Liu X-M, Shi P-L, Fan Zh-X et al. Identification of functional patterns of androgenetic alopecia using transcriptome profiling in distinct locations of hair follicles. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 972–5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.027>
26. Jaworsky C., Kligman A. M., Murphy G. F. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *Br J Dermatol.* 1992; 127 (3): 239–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00121.x>
27. Upton J. H., Hannen R. F., Bahta A. W., Farjo N., Farjo B., Philpott M. P. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (5): 1244–52. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.28>
28. Ramos P. M., Brianezi G., Martins ACP, da Silva M. G., Marques MEA, Miot H. A. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38 (6): 651–4. <https://doi.org/10.1111/ics.12341>
29. Rossi A., Anzalone A., Fortuna M. C., Caro G., Garelli V., Pranteda G., Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther.* 2016; 29 (6): 424–32. <https://doi.org/10.1111/dth.12390>
30. Овчаренко Ю. С., Качук Ю. В. Андрогенетическая алопеция. *Les Nouvelles Esthetiques (Украина).* 2015; 3 (91): 70–8.

## REFERENCES

1. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017; 57 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
2. Betul T, Kulacaoglu F, Belli H, Altuntas M. The tendency towards the development of psychosexual disorders in androgenetic alopecia according to the different stages of hair loss: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2018; 93 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185658>
3. Shannon F, Christa S, Lewei D, Carolyn G. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73 (4): 705–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.063>
4. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018; 84 (3): 263–8. [https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL\\_262\\_17](https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_262_17)
5. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU, et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
6. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/>
7. Manabe M, Tsuboi R, Itami S, Osada Sh, Amoh Y, Ito T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol.* 2018; 45 (9): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>
8. Redler S, Messenger AG, Betz RC. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Exp Dermatol.* 2017; 26 (6): 510–7. <https://doi.org/10.1111/exd.13373>
9. Litus A, editor. *Trihology*. 2<sup>nd</sup> ed. Kiev: Rud';2016. 276 p. [in Russian].

10. Liu S, Yamauchi H. Different patterns of 5alpha-reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 368 (4): 858–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.130>
11. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol.* 1998; 156 (1): 59–65. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560059>
12. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(5 Pt 1): 831–6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8)
13. Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol.* 2013; 22 (3): 168–71. <https://doi.org/10.1111/exd.12024>
14. Moltz L. Hormonelle Diagnostik der sog. androgenetischen Alopezie der Frau. *Geburtshilfe Frauenheil.* 1988;48:203–14.
15. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (4): 529–43. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>
16. Cousen P, Messenger AG. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (5): 1135–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09661.x>
17. Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960; 35: 323–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.54>
18. Saggarr V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist.* 2013; 18 (10): 1126–34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>
19. Adenuga P, Summers P, Bergfeld W. Hair regrowth in a male patient with extensive androgenetic alopecia on estrogen therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67 (3): 121–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.017>
20. Yeung H, Luk KM, Chen SC, Ginsberg BA, Katz KA. Dermatologic care for lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: epidemiology, screening, and disease prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (3): 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.045>
21. Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA, et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (9): 2268–70. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.60>
22. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU, et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
23. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (6): 1489–96. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.43>
24. Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A, Luria V, Wajid M, Baumer A, et al. APCDD1 is a novel wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature.* 2010; 464 (7291): 1043–7. <https://doi.org/10.1038/nature08875>
25. Miao Y, Qu Q, Jiang W, Liu X-M, Shi P-L, Fan Zh-X, et al. Identification of functional patterns of androgenetic alopecia using transcriptome profiling in distinct locations of hair follicles. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 972–5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.027>
26. Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *Br J Dermatol.* 1992; 127 (3): 239–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00121.x>
27. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (5): 1244–52. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.28>
28. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, da Silva MG, Marques MEA, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38 (6): 651–4. <https://doi.org/10.1111/ics.12341>
29. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, Caro G, Garelli V, Pranteda G, Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther.* 2016; 29 (6): 4, 24–32. <https://doi.org/10.1111/dth.12390>
30. Ovcharenko YS, Kachuk YV. Androgenetic alopecia. *Les Nouvelles Esthétiques (Ukraine).* 2015; 3 (91): 70–8. [in Russian].

#### **MODERN CONCEPT OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ANDROGENETIC ALOPECIA**

*Ovcharenko Yu., Salyenkova O.*

---

**Introduction.** The understanding of the etiology and pathogenesis of androgenetic alopecia (AGA) has formed modern therapeutic strategies for the treatment of this trichopathy. However, the significant prevalence of this pathology, limited therapeutic success, and differences in the response to standard therapy in male and female patients determine the interest in a more in-depth study and search for new links in the etiopathogenesis of AGA.

**Goal.** Using a review of scientific publications in recent years on AGA in male and female patients, analyze and formulate the modern concept of the etiology and pathogenesis of this disease in order to further search for new treatment methods.

**Materials and methods.** We searched and analyzed publications for the query «androgenetic alopecia, etiology, pathogenesis», the search was carried out using Google Scholar, considered articles that have been published since 2016.

**Results.** The effect of androgens on hair follicles in androgen-dependent areas of the scalp under conditions of genetic predisposition is considered as the most studied and proven concept of AGA etiopathogenesis. However, recent studies have also revealed nonandrogenic cofactors, among which the pathological cascade of events «oxidative stress-microinflammation-fibrosis», which are determined at different stages of disease progression, is potentially interesting for further study. Knowledge of the phenomenon of apoptosis as an important factor in the disturbance of the dynamics of the hair cycle has been expanded. The management of perifollicular microinflammation and apoptosis can allow the control of the processes of sequential hair miniaturization and give a pronounced clinical result during the treatment of AGA. Thus, the nonandrogenic mechanisms of AGA pathobiology require further study.

**Conclusions.** New data on the causes and mechanism of development of androgenetic alopecia in women and men have expanded our understanding of these processes. The need to supplement knowledge on this topic causes significant scientific interest and is very relevant, since they can be used to improve treatment for use in practical medicine.

**KEY WORDS:** androgenetic alopecia, androgens, apoptosis, etiology, microinflammation, oxidative stress, fibrosis

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Ovcharenko Yuliya Serhiivna**, PhD, Professor, Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

**Salyenkova Olena Anatoliivna**, Assistant of the Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

### **СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ**

**Овчаренко Ю. С., Саленкова Е. А.**

---

**Введение.** Представление об этиологии и патогенезе андрогенетической алопеции (АГА) сформировало современные терапевтические стратегии лечения этой трихопатии. Однако значительная распространенность этой патологии, лимитированные терапевтические успехи, различия в ответе на стандартную терапию у пациентов мужского и женского пола обуславливают интерес к более углубленному изучению и поиску новых звеньев этиопатогенеза АГА.

**Цель.** С помощью обзора научных публикаций за последние годы об АГА у пациентов мужского и женского пола проанализировать и сформулировать современную концепцию этиологии и патогенеза этого заболевания с целью дальнейшего поиска новых методов лечения.

**Материалы и методы.** Проводился поиск и анализ научных публикаций по запросу «андрогенетическая алопеция, этиология, патогенез», поиск осуществлялся с помощью Google Scholar, рассматривались статьи, опубликованные с 2016 года.

**Результаты.** Влияние андрогенов на волосяные фолликулы в андроген-зависимых зонах волосистой части головы в условиях генетической предрасположенности рассматривается как наиболее изученная и доказанная концепция этиопатогенеза АГА. Однако исследования последних лет выявили также неандрогенные кофакторы, среди которых потенциально интересным для дальнейшего изучения является патологический каскад событий «оксидативный стресс-микровоспаление-фиброз», которые определяются на разных стадиях прогрессирования болезни. Расширены знания про явление апоптоза, как важного фактора в нарушении динамики волосяного цикла. Менеджмент

перифолликулярного микровоспаления и апоптоза может позволить контролировать процессы последовательной миниатюризации волос и давать выраженный клинический результат в процессе лечения АГА. Таким образом неандрогенные механизмы патобиологии АГА требуют дальнейшего изучения.

**Выводы.** Новые данные о причинах возникновения и механизме развития андрогенетической алопеции у женщин и мужчин расширили наше представление про эти процессы. Необходимость дополнять знания по этой теме обуславливают значительный научный интерес и является очень актуальным, так как они могут быть использованы с целью усовершенствования лечения для применения в практической медицине.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** андрогенетическая алопеция, андрогены, апоптоз, этиология, микровоспаление, оксидативный стресс, фиброз

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Овчаренко Юлия Сергеевна**, к. мед. н., профессор, кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

**Саленкова Елена Анатольевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

---

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

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 06.04.2021 року  
Прийнято до друку: 25.05.2021 року*

*Scientific edition*

*Наукове видання*

**The Journal**  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University

**Вісник**  
Харківського  
національного  
університету  
імені В. Н. Каразіна

**series «Medicine»**

**серія «Медицина»**

Issue 42

Випуск 42

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

*The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

*Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (РІНЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

Підп. до друку 29.06.2021 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 9,88. Обл.-вид. арк. 11,49

Наклад 50 пр.

---

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.