



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXII
1(48) | 2024

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Рекомендовано до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В. Н. Каразіна
Міністерства
освіти і науки України
(протокол №3 від 04.03.2024 р.)

Свідоцтво
про державну реєстрацію
друкованого засобу
масової інформації
серія ДК № 3367
від 13.01.2009 р.

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців,
виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
КВ № 11825-696 ПР
від 04.10.2006 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
journal.medicine@karazin.ua,
ukrmedsci@gmail.com

Науково-практичне видання Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець: Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 4 рази на рік



Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «222 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition
The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series «Medicine»

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Founder and publisher: V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 4 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «222 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXII
1 (48) | 2024

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Recommended to publishing
by the Academic Board
of V. N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry
of Education and Science
of Ukraine
(record No 3 04/03/2024)

Certificate
of print media registration:
serial number
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register
of Publishers, Manufacturers
and Distributors
of Printed Products
KB № 11825-696 ПП,
04/10/2006

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
journal.medicine@karazin.ua,
ukrmedsci@gmail.com

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Belozorov Igor Viktorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITORS

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tsivenko Oleksij Ivanovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor Department of Surgical Diseases of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Head of Department General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, виконуючий обов'язки завідувача кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Poteiko Petro Ivanovich – Doctor of Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Internal Medicine of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Авдосьєв Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач рентгенохірургічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Альперт Джозеф – доктор медичних наук, професор медицини, професор клінічних трансляційних наук Аризонського університету (м. Темпе, Фенікс, Сполучені Штати Америки)

Вольфганг Арнольд – доктор медичних наук, професор, Університет Віттен Хердеке (м. Віттен, Німеччина)

Горшунська Мар'яна Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та соціальних наук, Центральний Мічиганський університет (м. Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Зупанець Ігор Альбертович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор хірургії та медично-хірургічних спеціальностей. Медична інформатика. Клінікарня лікарня Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Івано-Франківськ, Україна)

Лінський Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Avdosyev Yuriy Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Interventional Radiology State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine, (Kharkiv, Ukraine)

Alpert Joseph Stephen – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of Clinical Translational Sciences, University of Arizona College of Medicine (Tempe, Phoenix, United States of America)

Wolfgang Arnold – Doctor of Medicine, Full Professor, Witten/Herdecke University (Witten, Germany)

Gorshunska Maryana Yuryivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor Department of Internal Medicine of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Zupanets Igor Albertovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yurii Grigorovich – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Biochemistry V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Lynskiy Igor Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Director of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Martynenko Oleksander Vitaliyovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Мищенко Тамара Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Mishchenko Tamara Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Popov Mykola Mykolayovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden (Umea, Sweden)

Chyzh Mykola Oleksiyovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Experimental Cryomedicine Department of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shalimova Anna Sergeyevna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology Medical University of Gdansk, (Gdansk, Poland)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Маньковський Дмитро Станіславович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення кардіоневрології Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ, Україна)

Федченко Вікторія Юріївна – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Mankovskyi Dmytro Stanislavovich – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of cardioneurology of State Institution «Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Fedchenko Viktoria Yuryivna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Scientist of the Department of Borderline Pathology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», (Kharkiv, Ukraine)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Yabluchanskiy Andriy Mykolayovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Кравченко О.В.**
Особливості стану екстраембріональних структур при невиношуванні в ранніх термінах гестації
- Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О.**
Вікові зміни ліпідного профілю щурів на фоні експериментального метаболічного синдрому
- Тесленко О.С., Товажнянська О.Л.**
Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу
- Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко О.В.**
Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація
- Шлєснкова Г.О., Кулик С.А., Шевченко Н.С., Черкашин М.М., Головіна О.В., Носова О.М.**
Результати скринінгу психічного здоров'я дітей, що вимушено покинули Україну в 2022 році
- Бичков С.О., Савельєв В.В.**
Доопераційна ультразвукова діагностика синдрому Міріззі
- Луцький А.С.**
Підготовка ендометрія в програмах допоміжних репродуктивних технологій при безплідді у жінок
- Цівенко О.І., Матвієнко М.С., Ляшок А.Л., Бичкова О.Ю., Цівенко В.М.**
Моніторинг інфузійної терапії у пацієнтів зі зниженим кардіальним резервом при абдомінальних операціях

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Біла Н.В., Бринза М.С., Титаренко Н.В.**
Серцево-судинні ускладнення COVID-19
- Березуцький В.І.**
Контрїрритация: вчера, сегодня, завтра

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Барабаш Н.Є., Костіна Т.В., Тихонова Т.М.**
Диференційований підхід до верифікації генезу остеопорозу на прикладі клінічного випадку

ORIGINAL RESEARCH

- 8 Kravchenko E.V.**
Features of the state of extraembryonic structures in early terms of pregnancy
- 15 Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.O.**
Age changes in the lipid profile of rats against experimental metabolic syndrome
- 28 Teslenko O.S., Tovazhnyanska O.L.**
Clinical features of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis
- 40 Mehtieva Fatma Barat kyzy, Bilchenko O.V.**
The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the number of affected coronary arteries in patients with coronary heart disease who underwent revascularization
- 49 Shlieienkova H.O., Kulyk S.A., Shevchenko N.S., Cherkashyn M.M., Golovina O.V., Nosova O.M.**
Results of mental health screening of children who were forced to leave Ukraine in 2022
- 57 Bychkov S.O., Savelyev V.V.**
Pre-Operative Ultrasound Diagnostics of Mirizzi Syndrome
- 65 Lutskyi A.S.**
Preparation of the endometry in the programs auxiliary reproductive technologies for sterility in women
- 73 Tsivenko O.I., Matvieienko M.S., Liashok A.L., Bychkova O.Yu., Tsivenko V.M.**
Monitoring of infusion therapy in patients with reduced cardiac reserve during abdominal operations

LITERATURE REVIEW

- 86 Bila N.V., Brynza M.S., Tytarenko N.V.**
Cardiovascular complications of COVID-19
- 98 Berezutskyi V.I.**
Counterirritation: yesterday, today, tomorrow

A CASE FROM PRACTICE

- 111 Barabash N.Y., Kostina T.V., Tykhonova T.M.**
An evidence-based algorithmic approach to osteoporosis etiology verification on the example of a clinical case

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-01>
УДК: 618.21:618.291]-07-053.12-037:618.39-021



Особливості стану екстраембріональних структур при невиношуванні на ранніх термінах гестації

Кравченко О.В., <https://orcid.org/0000-0001-8085-8637>, e-mail: krle@ukr.net

Буковинський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, Україна

Features of the state of extraembryonic structures in early terms of pregnancy

Kravchenko E.V., <https://orcid.org/0000-0001-8085-8637>, e-mail: krle@ukr.net

Bukovinian State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

Ключові слова:

невиношування, ембріональний період, екстраембріональні структури.

Для кореспонденції:

Кравченко Олена Вікторівна
Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології; Театральна пл., буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002; e-mail: krle@ukr.net

© Кравченко О.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Незважаючи на сучасні досягнення медицини, невиношування вагітності залишається основною проблемою акушерсько-гінекологічної науки і практики.

Мета роботи. Оцінити особливості стану екстраембріональних структур при невиношуванні на ранніх термінах гестації.

Матеріали та методи. Під спостереженням було 32 пацієнтки (основна група) з верифікованою загрозою переривання вагітності з кровотечею в ембріональному періоді гестації (до 10 тижнів) і 20 жінок (контрольна група) з фізіологічним перебігом ранніх термінів вагітності. Критеріями виключення з дослідження були пацієнтки з індукованою вагітністю, багатопліддям, аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

Всім пацієнткам проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження. При ультразвуковому дослідженні оцінювали як стан ембріона, так і стан екстраембріональних структур: об'єм плідного яйця (V п/я), середньовнутрішній діаметр жовткового мішка, характер васкуляризації жовтого тіла, стан гемодинаміки в міометрії. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні за допомогою спеціальної тривимірної програми VOCAL проводився підрахунок об'єму хоріону (Vx) та оцінювався індекс його васкуляризації (VI).

Результати та їх обговорення. Аналіз біометрії ембріонів в досліджених групах достовірної різниці не виявив. При оцінці стану екстраембріональних структур нами встановлено, що об'єм плідного яйця та середньовнутрішній діаметр жовткового мішка у жінок з невиношуванням в ембріональному періоді гестації був достовірно нижчим.

Об'єм жовтого тіла яєчника в основній групі дорівнював $3,0 \pm 0,3 \text{ см}^3$ в контрольній – $5,3 \pm 0,61 \text{ см}^3$, ($p < 0,05$). Васкуляризація жовтого тіла у пацієнток з кров'янистими виділеннями в ранні терміни вагітності також була знижена.

У пацієнток з загрозою переривання вагітності з кровотечею Vx становив $32,5 \pm 2,08 \text{ см}^3$; в контролі $71,6 \pm 2,4 \text{ см}^3$. Індекс васкуляризації хоріону у вагітних основної групи дорівнював $9,5 \pm 1,2$, тоді як у жінок з фізіологічним перебігом гестації він був $19,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

При оцінці гемодинаміки в міометрії також встановлено, що індекс резистентності в маткових та спіральних артеріях у пацієнток основної групи був значно вищим порівняно з вагітними контрольної групи.

Висновки. При загрозі переривання вагітності з кровотечею в ембріональному періоді внутрішньоутробного розвитку дитини значних змін набувають екстраембріональні структури.

Зниження об'єму плідного яйця, середньовнутрішнього діаметра жовткового мішка, порушення кровотоку в жовтому тілі та міометрії, зниження васкуляризації хоріона та його гіпоплазія створюють високий ризик розвитку плацентарної дисфункції та погіршують прогноз вагітності.

Для цитування:

Кравченко О.В. Особливості стану екстраембріональних структур при невиношуванні в ранніх термінах гестації. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 1(48). С. 8–14. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-01>

Key words:

miscarriage, embryonic period, extra-embryonic structures.

For correspondence:

Kravchenko Olena Viktorivna
Bukovinian State Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
Obstetrics, Gynecology and Perinatology;
2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine,
58002;
e-mail: krle@ukr.net

© Kravchenko E.V., 2024

ABSTRACT

Background. Despite the modern achievements of medicine, miscarriage remains the main problem of obstetrics and gynecology science and practice.

Purpose – to assess the features of the state of extraembryonic structures in case of miscarriage in the early stages of gestation.

Materials and Methods. Under observation were 32 patients (main group) with a verified threat of pregnancy termination with bleeding in the embryonic period of gestation (up to 10 weeks) and 20 women (control group) with a physiological course of early pregnancy. The exclusion criteria from the study were patients with induced pregnancy, multiple pregnancies, anomalies of the development of female genital organs.

All patients underwent a standard clinical and laboratory examination. During the ultrasound examination, both the state of the embryo and the state of extra-embryonic structures were evaluated: the volume of the fertilized egg (V f/e), the average internal diameter of the yolk sac, the nature of vascularization of the corpus luteum, the state of hemodynamics in the myometrium. During transvaginal ultrasound, the chorionic volume (Vc) was calculated and its vascularization index (VI) was evaluated using a special three-dimensional VOCAL program.

Results. Analysis of embryo biometrics in the studied groups did not reveal any significant difference. When assessing the state of extra-embryonic structures, we found that the volume of the fertilized egg and the average internal diameter of the yolk sac in women with miscarriage in the embryonic period of gestation was significantly lower.

The volume of the corpus luteum of the ovary in the main group was equal to $3.0 \pm 0.3 \text{ cm}^3$ in the control group – $5.3 \pm 0.61 \text{ cm}^3$, ($p < 0.05$). Vascularization of the corpus luteum in patients with bleeding in early pregnancy was also reduced.

In patients with threatened termination of pregnancy with bleeding, Vc was $32.5 \pm 2.08 \text{ cm}^3$ in control $71.6 \pm 2.4 \text{ cm}^3$. The vascularization index of the chorion in pregnant women of the main group was equal to 9.5 ± 1.2 , while in women with a physiological course of gestation it was 19.1 ± 1.7 ($p < 0.05$).

When evaluating the hemodynamics in the myometrium, it was also established that the resistance index in the uterine and spiral arteries in the patients of the main group was significantly higher compared to the pregnant women of the control group.

Conclusions. When there is a threat of pregnancy termination with bleeding in the embryonic period of intrauterine development of the child, significant changes occur in extraembryonic structures.

A decrease in the volume of the fertilized egg, the average internal diameter of the yolk sac, blood flow disorders in the corpus luteum and myometrium, a decrease in vascularization of the chorion and its hypoplasia create a high risk of developing placental dysfunction and worsen the prognosis of pregnancy.

For citation:

Kravchenko EV. Features of the state of extraembryonic structures in early terms of pregnancy. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):8–14. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-01>

ВСТУП

Незважаючи на сучасні досягнення медицини, невиношування вагітності залишається основною проблемою акушерсько-гінекологічної науки і практики [1–3]. Сьогодні втрата вагітності пов'язується в суспільстві не тільки з порушенням психоемоційного статусу жінки, соціальними проблемами сім'ї, а й розглядається як демографічна криза на державному рівні [4–6].

Причини невиношування різноманітні: до них належать генетичні, тромбофілічні, імунологічні, ендокринні чинники [7–11]. На доклінічному етапі сьогодні втрачається до 70% вагітностей, на клінічному – до 15% [12, 13]. Причому на ембріональний період (до 70 днів гестації) припадає 10–12% і лише 2–3% вагітностей переривається на плодовому етапі розвитку дитини [14]. Отже, процеси, які відбуваються

INTRODUCTION

Despite the modern achievements of medicine, miscarriage remains the main problem of obstetrics and gynecology science and practice [1–3]. Today, the loss of pregnancy is associated in society not only with a violation of the psycho-emotional status of a woman, social problems of the family, but is also considered as a demographic crisis at the state level [4–6].

The causes of miscarriage are diverse: they include genetic, thrombophilic, immunological, and endocrine factors [7–11]. At the preclinical stage, up to 70% of pregnancies are lost today, at the clinical stage – up to 15% [12, 13]. Moreover, the embryonic period (up to 70 days of gestation) accounts for 10–12% and only 2–3% of pregnancies are terminated at the fetal stage of the child's development [14]. Therefore, the processes that occur in the chorio-embryonic system

в хоріоембріональній системі до 10 тижнів вагітності, є найбільш залежними від факторів навколишнього середовища, способу життя та загального здоров'я материнського організму.

Участь естраембріональних структур в інтеграції обмінних процесів між організмом матері і ембріона є незаперечною [15]. Однак компенсаторно-приспосувальні можливості хоріо-плацентарної системи мають певний резерв, при виснаженні якого настають незворотні патологічні зміни, які можуть бути причиною порушень життєво-важливих функцій майбутнього плода та сприяти розвитку несприятливих наслідків і репродуктивних втрат [16].

У зв'язку з цим, стан естраембріональних структур слід розглядати з урахуванням деструктивних і компенсаторних процесів, ступінь збереження яких визначає стан матері і ембріона на ранніх термінах гестації.

Мета роботи – оцінити особливості стану естраембріональних структур при невиношуванні в ранніх термінах гестації.

up to 10 weeks of pregnancy are most dependent on environmental factors, lifestyle and general health of the mother's body.

The participation of extraembryonic structures in the integration of exchange processes between the organism of the mother and the embryo is undeniable [15]. However, the compensatory and adaptive capabilities of the chorio-placental system have a certain reserve, when depleted, irreversible pathological changes occur, which can be the cause of violations of the vital functions of the future fetus and contribute to the development of adverse consequences and reproductive losses [16].

In this regard, the state of extraembryonic structures should be considered taking into account destructive and compensatory processes, the degree of preservation of which determines the state of the mother and the embryo in the early stages of gestation.

Objective – is to assess the peculiarities of the state of extraembryonic structures in the event of miscarriage in the early stages of gestation.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням було 32 пацієнтки (основна група) з верифікованою загрозою переривання вагітності з кровотечею в ембріональному періоді гестації (до 10 тижнів) і 20 жінок (контрольна група) з фізіологічним перебігом ранніх термінів вагітності. Критеріями виключення з дослідження були пацієнтки з індукованою вагітністю, багатопліддям, аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

За віком, соціальним статусом, акушерсько-соматичним анамнезом, групи дослідження були репрезентативні. Всім пацієнткам проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження. При ультразвуковому дослідженні оцінювали як стан ембріона, так і стан естраембріональних структур: об'єм плідного яйця (V п/я), середньо-внутрішній діаметр жовткового мішка, характер васкуляризації жовтого тіла, стан гемодинаміки в міометрії. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні за допомогою спеціальної тривимірної програми VOCAL проводився підрахунок об'єму хоріона (Vx) та оцінювався індекс його васкуляризації (VI).

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за *t*-критерієм Стюдента. Відмінності визначалися істотними при рівні значущості $p < 0,05$.

Обстеження та лікування здійснювали лише після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Проведення досліджень погоджене Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень (протокол № 4 від 28.12.2023 р.).

MATERIALS AND METHODS

And methods 32 patients (main group) with a verified threat of pregnancy termination with bleeding in the embryonic period of gestation (up to 10 weeks) and 20 women (control group) with a physiological course of early pregnancy were under observation. Exclusion criteria from the study were patients with induced pregnancy, multiple pregnancies, anomalies of the development of female genital organs.

The research groups were representative in terms of age, social status, obstetrical and somatic anamnesis. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination. During the ultrasound examination, both the state of the embryo and the state of extraembryonic structures were evaluated: the volume of the fertilized egg (V f/e), the average internal diameter of the yolk sac, the nature of vascularization of the corpus luteum, the state of hemodynamics in the myometrium. During the transvaginal ultrasound examination, the volume of the chorion (Vc) was calculated and its vascularization index (VI) was evaluated using a special three-dimensional VOCAL program.

Statistical analysis was performed according to generally accepted methods of variational statistics. Reliability was assessed by Student's *t* test. Differences were defined as significant at a significance level of $p < 0.05$.

Examination and treatment were carried out only after obtaining the patient's informed consent.

The conduct of research was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Bukovyna State Medical University regarding compliance with the moral and legal rules for conducting medical scientific research (protocol No. 4 dated 12/28/2023).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених вагітних основної групи становив $24,4 \pm 3,1$ року, контрольної – $23,5 \pm 4,1$. В основній та в контрольній групі жодна пацієнтка не мала надлишкової маси тіла. При аналізі аку-

The average age of the examined pregnant women of the main group was 24.4 ± 3.1 years, the control group was 23.5 ± 4.1 . In the main and in the control group, not a single patient had excess body weight. When analyzing

шерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що частота артифіційних абортів у пацієнток основної групи складала 18,7% (6), сальпінгоофорити в анамнезі відмічали 12,5% (4) жінок, у 9,4% (3) вагітних в анамнезі були оперативні втручання на органах черевної порожнини, 2 пацієнтки (%) страждали на полікістоз яєчників. У контрольній групі запальні захворювання репродуктивних органів були виявлені в анамнезі у 4 жінок (20%). Ерозія шийки матки в даній групі була діагностована у 15% (3) пацієнток, міома матки у 5% (1), порушення менструального циклу у 10% (2) обстежених. Повторновагітні в основній групі становили 43,7% (14), в контрольній 45% (9).

Всі вагітні основної групи скаржилися на кров'янисті виділення із статевих шляхів. У 84,4% (27) випадків була діагностована ретрохоріальна гематома (РХГ), у 15,6% (5) вагітних даних за РХГ не було встановлено. Об'єм РХГ в обстежених у середньому становив $1,15 \pm 0,26 \text{ см}^3$. У 96,8% (31) пацієнток при УЗД відмічали сегментарне скорочення міометрія. Больовий синдром спостерігався у 87,5% (28) жінок основної групи.

При біометрії ембріона в дослідженій групі було встановлено відставання куприко-тім'яного розміру (КТР) від гестаційного терміну більше ніж на 7 днів у 6% випадків, в контрольній групі цей показник становив 5% (1). Нормальна частота серцебиття ембріона в основній групі сягала 84,4% (27), в контрольній 95% (19) випадків. Брадикардія була діагностована у 15,6% (5) вагітних в основній та в 5% (1) контрольної групи.

При оцінці стану екстраембріональних структур нами встановлено, що середньовнутрішній діаметр жовточного мішка у жінок з невиношуванням в ембріональному періоді гестації становив $3,6 \pm 2,1 \text{ мм}$, в контролі даний показник був $4,5 \pm 0,6 \text{ мм}$ ($p < 0,05$). Достовірно нижчим у пацієнток основної групи був також і об'єм плідного яйця ($12,4 \pm 7,1 \text{ мм}^3$; $19,4 \pm 9,1 \text{ мм}^3$, $p < 0,05$).

Об'єм жовтого тіла яєчника в основній групі дорівнював $3,0 \pm 0,3 \text{ см}^3$ в контрольній – $5,3 \pm 0,61 \text{ см}^3$, ($p < 0,05$). Васкуляризація жовтого тіла у пацієнток з кров'янистими виділеннями в ранні терміни вагітності також була знижена, про що свідчить індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ) в артерії жовтого тіла (див. табл. 1).

the obstetric and gynecological history, it was established that the frequency of artificial abortions in patients of the main group was 18.7% (6), salpingo-oophoritis in history was noted in 12.5% (4) of women, in 9.4% (3) of pregnant women in history there were surgical interventions on abdominal organs, 2 patients (%) suffered from polycystic ovaries. In the control group, 4 women (20%) had a history of inflammatory diseases of the reproductive organs. Cervical erosion in this group was diagnosed in 15% (3) of patients, uterine fibroids in 5% (1), menstrual cycle disorders in 10% (2) of the examined. Repeat pregnancies in the main group were 43.7% (14), in the control group 45% (9).

All pregnant women of the main group complained of bleeding from the genital tract. In 84.4% (27) cases, retrochorial hematoma (RCH) was diagnosed, in 15.6% (5) of pregnant women, data on RCH was not established. The volume of the RCH in the examinees averaged $1.15 \pm 0.26 \text{ cm}^3$. In 96.8% (31) of patients, segmental shortening of the myometrium was noted during ultrasound. Pain syndrome was observed in 87.5% (28) women of the main group.

During the biometrics of the embryo in the studied group, a lag of coccygeal-parietal size (CPS) from the gestational period was established by more than 7 days in (6%) cases, in the control group this indicator was 5% (1). The normal heart rate of the embryo in the main group reached 84.4% (27), in the control 95% (19) of cases. Bradycardia was diagnosed in 15.6% (5) of pregnant women in the main group and in 5% (1) of the control group.

When assessing the state of extraembryonic structures, we found that the average internal diameter of the yolk sac in women with miscarriage in the embryonic period of gestation was $3.6 \pm 2.1 \text{ mm}$, in controls this indicator was $4.5 \pm 0.6 \text{ mm}$ ($p < 0, 05$). The volume of the fertile egg was also significantly lower in patients of the main group ($12.4 \pm 7.1 \text{ mm}^3$; $19.4 \pm 9.1 \text{ mm}^3$, $p < 0.05$).

The volume of the corpus luteum of the ovary in the main group was equal to $3.0 \pm 0.3 \text{ cm}^3$ in the control group – $5.3 \pm 0.61 \text{ cm}^3$, ($p < 0.05$). Vascularization of the corpus luteum in patients with bleeding in early pregnancy was also reduced, as evidenced by resistance index (IR) and pulsatility index (PI) in the corpus luteum artery. (see table 1)

Таблиця 1. Допплерометрична характеристика кровотоку артерії жовтого тіла у вагітних з невиношуванням в ембріональному періоді гестації (8–9 тиж.)

Table 1. Doppler characterization of blood flow in the corpus luteum artery in pregnant women with miscarriage in the embryonic period of gestation (8–9 weeks)

Групи обстежених Groups of examinees	n	Індекс резистентності (ІР) Index resistance (IR)	Пульсаційний індекс (ПІ) Pulsating index (PI)
Основна група / Main group	32	$0,61^* \pm 0,02$	$0,74^* \pm 0,01$
Контрольна група / Control group	20	$0,46 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,03$

Примітки: * ($p < 0,05$)

Notes: * ($p < 0,05$)

Оцінка безпосередньо об'єму хоріона і його васкуляризації проведена в кінці ембріонального періоду (9–10 тижнів) в обох групах досліджених. У пацієнток з загрозою переривання вагітності з кровотечею Vx становив $32,5 \pm 2,08 \text{ см}^3$; в контролі $71,6 \pm 2,4 \text{ см}^3$.

The assessment of the volume of the chorion and its vascularization was carried out at the end of the embryonic period (9-10 weeks) in both groups of subjects. In patients with threatened termination of pregnancy with bleeding, Vx was $32.5 \pm 2.08 \text{ cm}^3$ in control $71.6 \pm 2.4 \text{ cm}^3$.

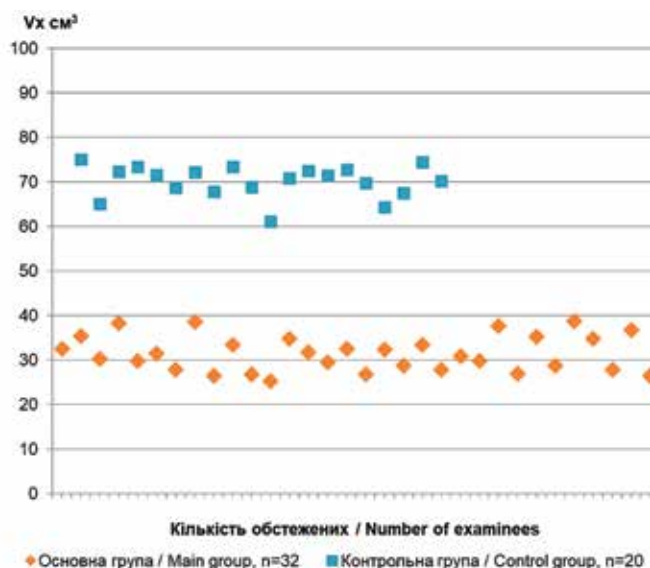


Рис. 1. Зміни об'єму хоріона у вагітних з невиношуванням в ембріональному періоді гестації (8–9 тиж.)

Fig. 1. Changes in the volume of the chorion in pregnant women with miscarriage in the embryonic period of gestation (8–9 weeks)

Індекс васкуляризації хоріона у вагітних основної групи дорівнював $9,5 \pm 1,2$, тоді як у жінок з фізіологічним перебігом гестації він був $19,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

Під час оцінки гемодинаміки в міометрії нами встановлено, що індекс резистентності в маткових та спіральних артеріях у пацієток основної групи був значно вищим у порівнянні з вагітними контрольної групи, відповідно: ІР в маткових артеріях дорівнював $0,82 \pm 0,03$; $0,73 \pm 0,01$ ($p < 0,05$); індекс резистентності в спіральних артеріях становив $0,70 \pm 0,04$; $0,61 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

Таким чином, гемодинамічні зміни в судинах матки призводять до порушення венозного відтоку, а потім і артеріального притоку крові по спіральних артеріях до міжворсинкового простору, де може розвиватися стаз крові, який, в свою чергу, порушує обмінні процеси у трофобласті та зумовлює неповноцінне формування ембріона. Проведені дослідження показали також, що при кровотечах на ранніх термінах гестації спостерігається порушення стану екстраембріональних структур. Враховуючи, що провізорні органи та їх випереджувачий ріст забезпечує нормальний перебіг гестаційного періоду, зміни які в них відбуваються при невиношуванні в ембріональному періоді створюють серйозні ризики подальшого розвитку плода та плацентарної системи.

The vascularization index of the chorion in pregnant women of the main group was equal to 9.5 ± 1.2 , while in women with a physiological course of gestation it was 19.1 ± 1.7 ($p < 0.05$).

When evaluating hemodynamics in the myometrium, we found that the index of resistance in uterine and spiral arteries in patients of the main group was significantly higher compared to pregnant women in the control group, respectively: IR in uterine arteries was equal to 0.82 ± 0.03 ; 0.73 ± 0.01 ($p < 0.05$); the resistance index in spiral arteries was 0.70 ± 0.04 ; 0.61 ± 0.01 ($p < 0.05$).

Thus, hemodynamic changes in the vessels of the uterus lead to a violation of venous outflow, and then arterial blood flow through the spiral arteries to the intervillous space, where blood stasis can develop, which, in turn, disrupts metabolic processes in the trophoblast and causes defective embryo formation. The conducted studies also showed that with bleeding in the early stages of pregnancy, there is a violation of the state of extraembryonic structures. Given that the provisional organs and their anticipatory growth ensure the normal course of the gestational period, the changes that occur in them during miscarriage in the embryonic period create serious risks for the further development of the fetus and the placental system.

ВИСНОВКИ

При загрозі переривання вагітності з кровотечею в ембріональному періоді внутрішньоутробного розвитку дитини значних змін набувають екстраембріональні структури.

Зниження об'єму плідного яйця, середньовнутрішнього діаметра жовткового мішка, порушення кровотоку в жовтому тілі та міометрії, зниження васкуляризації хоріона та його гіпоплазія створюють високий ризик розвитку плацентарної дисфункції та погіршують прогноз вагітності.

CONCLUSIONS

When there is a threat of termination of pregnancy with bleeding in the embryonic period of intrauterine development of the child, extraembryonic structures undergo significant changes.

A decrease in the volume of the fetal egg, the mean internal diameter of the yolk sac, impaired blood flow in the corpus luteum and myometrium, decreased vascularization of the chorion and its hypoplasia create a high risk of developing placental dysfunction and worsen the prognosis of pregnancy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Булаченко О.В., Мунтян О.А., Конков Д.Г., Фурман О.В. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2018. № 22(1). С. 72–76. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14)
2. Камінський В.В., Коноплянка В.В., Шалько М.Н., Ратушняк Н.Я. Сучасні підходи в лікуванні невиношування вагітності. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. № 8(1). С. 2–10. URL: <https://farmlyga.lt/frontend/web/upload/file/article/СУЧАСНІ%20ПІДХОДИ%20ВАГІТНОСТІ.pdf>
3. Щербина М.О., Ліпко О.П., Щербина Ш.М., Мерцалова О.В., Потапова Л.В. Нові підходи до профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 156–159. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10205>
4. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Подольський В.В., Тиха В.Г. Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2019. № 3. С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>
5. Коренева Ю. Психологічне ставлення до материнства й складнені психостани вагітної жінки: теоретико-емпіричний аналіз проблеми. *Психологічні перспективи*. 2018. № 32. С. 149–161. DOI: <https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161>
6. Frazier T., Hogue C. J.R., Bonney E.A., Yount K.M., Pearce B.D. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology*. 2018. № 92. P. 142–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.001>
7. Vomstein K., Feil K., Strobel L., Aulitzky A., Hofer-Tollinger S., Kuon R. J., Toth B. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. № 10(4). 869 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040869>
8. van Dijk M. M., Kolte A. M., Limpens J., Kirk E., Quenby S., van Wely M., Goddijn M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2020. № 26(3). P. 356–367. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
9. Veščičik P., Kacerovská Musilová I., Stránilík J., Štěpán M., Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbota in pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2020. № 85(1). P. 67–70.
10. Melenchuk L., Sharhorodska Y. Maternal risk factors of perinatal women complications with the urinary system diseases. *Special Juvenile Police Units*. 2021. № 43(6). P. 269–78. DOI: <https://doi.org/10.23856/4335>
11. Хоботна І.М., Нечай О.С., Самохвалова А.В., Шаргородська Є.Б., Ковалів І.Б., Школьник О.С. Аналіз чинників ризику перинатальної патології у жінок із цукровим діабетом, які проживають у Львівській області. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. № 4. С. 36–41. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-4-7>
12. Kortekaas J.C., Kazemier B.M., Keulen J.K.J., Bruinsma A., Mol B.W., Vandenbussche F., Van Dillen J., De Miranda E. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. № 99(8). P. 1022–1030. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13828>
13. Нікітіна І.М. Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 35. С. 68–73. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-73>
14. Roumandeh N., Zare A., Saremi A. Immunology of Recurrent Spontaneous Abortion. *Sarem Journal of Reproductive Medicine*. 2017. № 3. P. 121–126. DOI: <https://doi.org/10.29252/sjrm.2.3.121>
15. Живецька-Денисова А.А., Ткаченко В.Б., Воробйова І.І. Психологічні складові невиношування вагітності. Шляхи подолання. *Запорізький медичний журнал*. 2021. № 23 (3). С. 348–355. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.208711>
16. Шаргородська Є.Б., Меленчук Л.М. Невиношування вагітності: сучасний погляд. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. № 22(2). С. 116–121. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.116>
1. Bulavenko O, Muntyan O, Konkov D, Furman O. Ultrasound characteristics of blood circulation in uterine vessels in the I trimester of pregnancy in women with the history of recurrent miscarriage. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2018;22(1):72–6. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14)
2. Kaminsky VV, Konoplyanko VV, Schalko MN, Ratushnyak NY. Modern approaches in treatment of miscarriage. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018;8(1):2–10. (In Ukrainian). URL: <https://farmlyga.lt/frontend/web/upload/file/article/СУЧАСНІ%20ПІДХОДИ%20ВАГІТНОСТІ.pdf>
3. Shcherbyna MO, Lipko OP, Shcherbyna IM, Mertsalova OV, Potapova LV. New approaches in prevention of unfavorable peritoneal outcomes in women with miscarriage. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:156–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10205>
4. Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi VV, Tykha VG. Placenta – mirror of pregnancy (Literature review). *Woman's Health*. 2019;3:101–6. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>
5. Koreneva J. Psychological Attitude to Maternity and Complicated Mental States of a Pregnant Woman: Theoretical and Empirical Analysis of the Problem. *Psychological Prospects*. 2018;32:149–61. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161>
6. Frazier T, Hogue CJR, Bonney EA, Yount KM, Pearce BD. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;92:142–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.001>
7. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, Toth B. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):869. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040869>
8. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, Goddijn M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2020;26(3):356–67. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
9. Veščičik P, Kacerovská Musilová I, Stránilík J, Štěpán M, Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbota in pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2020;85(1):67–70. (In English).
10. Melenchuk L, Sharhorodska Y. Maternal risk factors of perinatal women complications with the urinary system diseases. *Special Juvenile Police Units*. 2021;43(6):269–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.23856/4335>
11. Khobotna IM, Nechai OS, Samokhvalova AV, Sharhorodska YeB, Kovaliv IB, Shkolnyk OS. Analysis of risk factors for perinatal pathology in Lviv region female residents with diabetes. *International Medical Journal*. 2021;4:36–41. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-4-7>
12. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen KJ, Bruinsma A, Mol BW, Vandenbussche F, Van Dillen J, De Miranda E. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(8):1022–30. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13828>
13. Nikitina IM. The combined use of various forms of micronized progesterone in the treatment of the threat of termination of pregnancy in multiple pregnancies. *Reproductive Endocrinology*. 2017;(35):68–73. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-73>
14. Roumandeh N, Zare A, Saremi A. Immunology of Recurrent Spontaneous Abortion. *Sarem Journal of Reproductive Medicine*. 2017;3:121–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.29252/sjrm.2.3.121>
15. Zhyvetska-Denysova AA, Tkachenko VB, Vorobyova II. Psychological components of miscarriage. Ways to overcome. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(3):348–55. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.208711>
16. Shargorodska EB, Melenchuk LM. Miscarriage: a modern view. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2022;22(2):116–21. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.116>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективним є вивчення особливості стану екстра-ембріональних структур при невиношуванні в різних термінах гестації.

Prospects is to study the peculiarities of the state of extra-embryonic structures in case of miscarriage at different gestational ages.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Author of the manuscript consciously certifies that there is no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work.

Інформація про фінансування

Funding information

Самофінансування.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, «Розробка диференційованого лікування первинної палацетарної дисфункції у вагітних групи високого перинатального ризику», номер державної реєстрації 0121u110022, прикладна, термін виконання: 01.01.2021–31.12.2025 рр., керівник – завідувач кафедри, професор О.В. Кравченко.

The self-financing.

The article is a fragment of the planned research work of the department of obstetrics, gynecology and perinatology of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, «Development of differentiated treatment of primary palacental dysfunction in pregnant women at high perinatal risk», state registration number 0121u110022, applied, deadline: 2021–2025, Supervisor – Head of the Department, Professor O.V. Kravchenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кравченко Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; Театральна площа, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

e-mail: krle@ukr.net

моб.: +38 (095)-659-35-54

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Kravchenko Elena Viktorovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002;

e-mail: krle@ukr.net

tel.: +38 (095)-659-35-54

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretatio, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
24.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
24.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-02>
УДК: 613.25:612.13



Вікові зміни ліпідного профілю щурів на фоні експериментального метаболічного синдрому

Кузьміна І.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Кузьміна О.О., <https://orcid.org/0000-0001-8311-9493>, e-mail: keleyos21091979@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Age changes in the lipid profile of rats against experimental metabolic syndrome

Kuzmina I.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Kuzmina O.O., <https://orcid.org/0000-0001-8311-9493>, e-mail: keleyos21091979@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

метаболічний синдром, ожиріння, патофізіологічні механізми, інсулінорезистентність, адипоцити, гіпертрофічні процеси.

Для кореспонденції:

Кузьміна Ірина Юріївна
Харківський національний медичний
університет Міністерства охорони
здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна,
61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Метаболічний синдром (МС) характеризується розвитком патогенетичних механізмів, які потенціюють абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність. Ожиріння є стимулятором синтезу активних компонентів жирової тканини – адипоцитів (АТ), яке призводить до численних метаболічних та гемодинамічних розладів. Вивчення патофізіологічних механізмів, що базуються на основі морфометричних та біохімічних параметрів адипоцитів з урахуванням вікового та статевих аспектів має велике актуальне значення.

Мета роботи. Виявити відмінності морфологічних та гістологічних параметрів адипоцитів на тлі розвитку метаболічного синдрому у тварин різного віку та статі.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальне дослідження на 108 білих щурах популяції WAG/G Sto. Кожна вікова група складалася з контрольної (36) та експериментальної серії (72), де тварини були розподілені за статтю. До 1-ї групи увійшли молоді нестатевозрілі тримісячні щури контрольної (1К) та експериментальної (1А) підгрупи. Група 2 складалась із 36 статевозрілих щурів віком 5–6 місяців, розподілених на 2 підгрупи: контрольну (2К) та експериментальну (2А). Третю групу склали 36 старих щурів віком 18 міс., поділених на контрольну 3К (12) підгрупу (6 старих самок та 6 старих самців), та експериментальну підгрупу 3А – 12 самок та 12 самців.

Результати та їх обговорення. Підшкірно-жирова тканина всіх експериментальних груп складається з адипоцитів, розмір, форма та щільність яких мали вікові та статеві відмінності. У групі 1А обох підгруп клітини мали круглу та овальну форму, були значно меншими у розмірі порівняно з групами 2А та 3А. Адипоцити щурів мають морфологічні зміни на тлі експериментального моделювання МС з урахуванням вікового та статевих аспектів. Встановлено, що саме у групі старих тварин у АТ превалюють гіпертрофічні процеси на тлі сильно знижених гіперпластичних. Аналізуючи та порівнюючи розмір клітин жирової тканини між експериментальними групами 1А, 2А та 3А можна відзначити залежність збільшення розмірів адипоцитів, яка пов'язана з віком тварини.

Висновки. Експериментальні зміни інтегративних показників адипоцитів щурів у патогенезі метаболічного синдрому пов'язані з віком та статтю. Відзначено зворотню пропорційну залежність зниження резистентності адипоцитів у міру збільшення віку тварини. Отримані результати можуть бути визначені як біологічний маркер, що показує розвиток ожиріння на фоні порушень системної запальної відповіді та інсулінорезистентності.

Для цитування:

Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О. Вікові зміни ліпідного профілю щурів на фоні експериментального метаболічного синдрому. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 15–27. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-02>

Key words:

syndrome, obesity, pathophysiological mechanisms, insulin resistance, adipocytes, hypertrophic processes.

For correspondence:

Kuzmina Iryna Yuriivna
Kharkiv National Medical University of
the Ministry of Health Care of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.O., 2024

ABSTRACT

Background. Metabolic syndrome (MS) is characterized by the development of pathogenetic mechanisms that potentiate abdominal obesity and insulin resistance. Obesity is a stimulator of the synthesis of active components of adipose tissue – adipocytes (AT), which leads to numerous metabolic and hemodynamic disorders. The study of pathophysiological mechanisms based on the basis of morphometric and biochemical parameters of blood pressure, taking into account age and gender aspects, is of great topical importance.

Purpose – of the study is to identify differences in the morphological and histological parameters of adipocytes against the background of the development of metabolic syndrome in animals of different ages and sexes.

Materials and Methods. To achieve the goal, an experimental study was conducted on 108 white rats of the WAG/G Sto population. Each age group consisted of a control (36) and an experimental series (72), where the animals were divided by sex. The 1st group included young immature 3-month-old rats of the control (1K) and experimental (1A) subgroups. Group 2 consisted of 36 sexually mature rats aged 5–6 months, divided into 2 subgroups: control (2K) and experimental (2A). The third group consisted of 36 old rats aged 18 months, divided into the control 3K (12) subgroup (6 old females and 6 old males), and the experimental subgroup 3A – of 12 females and 12 males.

Results. The hypodermic tissue of all experimental groups consists of adipocytes, the size, shape and density of which had age and gender differences. In group 1A of both subgroups, the cells had a round and oval shape and were significantly smaller in size compared to groups 2A and 3A. Adipocytes of rats have morphological changes against the background of experimental modeling of MS in taking into account age and gender aspects. It was established that in the group of old animals, hypertrophic processes prevail in BP, against the background of greatly reduced hyperplastic processes. Analyzing and comparing the size of adipose tissue cells between experimental groups 1A, 2A and 3A, the dependence of the increase in the size of adipocytes, which is related to the age of the animal, was noted.

Conclusions. Experimental changes in the integrative indicators of AT of rats in the pathogenesis of MS are related to age and sex. An inversely proportional dependence of the decrease in the resistance of adipocytes as the age of the animal increases was noted. The obtained results can be designated as a biological marker that determines the development of obesity against the background of disorders of the systemic inflammatory response and insulin resistance.

For citation:

Kuzmina IYu, Kuzmina OO. Age changes in the lipid profile of rats against experimental metabolic syndrome. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):15–27
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-02>

ВСТУП

Проблема метаболічного синдрому (МС) – одна з пріоритетних ланок у сучасній фундаментальній та клінічній медицині, та є поєднанням патологічних компонентів, що виникають на тлі порушень вуглеводного та ліпідного обміну [1]. МС відносять до так званих поліморбідних станів, що характеризуються розвитком патогенетичних механізмів, які потенціюють розвиток ускладнення і призводять до розвитку «синдрому взаємного обтяження» [2].

Головними ланками патогенезу МС вважають абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність [3]. Спільні механізми глюкостоксичності, ліпостоксичності, запалення та оксидативного стресу при розвитку МС лежать в основі взаємозв'язків між резистентністю до інсуліну та дисфункцією ендотелію та сприяють розвитку метаболічних захворювань [4].

Екзогенно-конституційне ожиріння є стимулятором синтезу активних компонентів жирової тканини – адипоцитів (АТ), що призводить до численних метаболічних та гемодинамічних розладів [5]. Відповідно до

INTRODUCTION

The problem of metabolic syndrome (MS) is one of the priority areas in modern fundamental and clinical medicine and is a combination of pathological components that arise against the background of carbohydrate and lipid metabolism disorders [1]. MS belongs to the so-called polymorbid conditions, which are characterized by the development of pathogenetic mechanisms that potentiate the development of complications and lead to the development of the «mutual burden syndrome» [2].

Abdominal obesity and insulin resistance are considered the main links in the pathogenesis of MS [3]. Common mechanisms of glucose toxicity, lipotoxicity, inflammation, and oxidative stress in the development of MS underlie the relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction and contribute to the development of metabolic diseases [4].

Exogenous and constitutional obesity is a stimulator of the synthesis of active components of adipose tissue – adipocytes (AT), which leads to numerous

регіонального розташування жиру у гризунів виділяють підшкірну та вісцеральну локалізацію жирової клітковини. Підшкірна (біла) жирова тканина (ПЖТ) розташована в підшкірно-жировій клітковині та представлена АТ малого розміру. Вона має низьку інтенсивність метаболізму глюкози та ліпідів [6]. Вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) асоційована з внутрішніми органами та поширена по всьому тілі [7]. ВЖТ подана кількома підвидами: мезентеріальною жировою тканиною (МЖТ), яка розташована у петлях кишечника, заочеревинною (ЗЖТ) – локалізовано за нирками та епідидимальною (ЕЖТ) – яка знаходиться в малому тазі навколо сім'яників або яєчників [8]. МЖТ має найбільшу метаболічну активність і складається переважно з адипоцитів малого розміру. Вона має високу активність у накопиченні ліпідів, підвищену щільність судинної стінки та впливає на інтенсивний кровообіг [9].

Вивчення патофізіологічних механізмів, що базуються на основі морфометричних та біохімічних параметрів АТ з урахуванням вікового та статевих аспектів має актуальне значення. При клінічному обстеженні необхідно провести діагностику регіонального розподілу жирової тканини, оскільки морфометричні параметри клітин активних компонентів жирової тканини можуть бути індикаторами метаболічного стану.

Мета роботи – виявити відмінності морфологічних та гістологічних параметрів адипоцитів на тлі розвитку метаболічного синдрому у тварин різного віку та статі.

metabolic and hemodynamic disorders [5]. According to the regional location of fat in rodents, subcutaneous and visceral localization of adipose tissue are distinguished. Subcutaneous (white) adipose tissue (SAT) is located in the subcutaneous adipose tissue and is represented by a small AT. It has a low intensity of glucose and lipid metabolism [6]. Visceral adipose tissue (VAT) is associated with internal organs and distributed throughout the body [7].

VAT is represented by several subtypes: mesenteric adipose tissue (MAT), which is located in the loops of the intestine, retroperitoneal (RAT) – located behind the kidneys, and epididymal (EAT) – which is located in the pelvis around the testicles or ovaries [8]. MAT has the greatest metabolic activity and consists mainly of small adipocytes. It has a high activity in the accumulation of lipids, an increased density of the vascular wall and affects intensive blood circulation [9].

The study of pathophysiological mechanisms based on the basis of morphometric and biochemical parameters AT, taking into account age and gender aspects, is of urgent importance. During the clinical examination, it is necessary to diagnose the regional distribution of adipose tissue, since the morphometric parameters of the cells of the active components of the adipose tissue can be indicators of the metabolic state.

Objective – is to identify differences in the morphological and histological parameters of adipocytes against the background of the development of metabolic syndrome in animals of different ages and sexes.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальне дослідження на 108 білих щурах популяції WAG/G Sto. Кожна вікова група складалася з контрольної (36) та експериментальної серії (72), де тварини були розподілені за статтю (табл. 1).

To achieve the goal, an experimental study was conducted on 108 white rats of the WAG/G Sto population. Each age group consisted of a control (36) and an experimental series (72), where the animals were divided by sex (Table 1).

Таблиця 1. Розподіл тварин на експериментальні групи відповідно до завдань експерименту
Table 1. Distribution of animals into experimental groups according to the tasks of the experiment

Серія експерименту A series of experiments	Група тварин / Groups of animals					
	1 група / 1 group молоді (нестатевозрілі) The young (immature)		2 група / 2 group дорослі (статевозрілі) Adults (adults)		3 група / 3 group старі (постпродуктивні) Old (post-productive)	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Контроль Control	Підгрупи / Subgroups					
	1K♀ (6)	1K♂ (6)	2K♀ (6)	2K♂ (6)	3K♀ (6)	3K♂ (6)
Експериментальне моделювання МС Experimental modeling MS	Підгрупи / Subgroups					
	1A♀ (12)	1A♂ (12)	2A♀ (12)	2A♂ (12)	3A♀ (12)	3A♂ (12)

До 1-ї групи увійшли молоді нестатевозрілі щури (6 тварин), віком 3 місяці, з вихідною середньою масою тіла $170,0 \pm 7,8$ г, які були поділені на 2 підгрупи: контрольну (1K) та експериментальну (1A). Підгрупа 1K була контрольною групою та включали 12 інтактних здорових щурів (по 6 кожної статі). Вони також залишалися на стандартній дієті протягом усього експерименту. Підгрупу 1A молодих щурів розподілили на самок та самців, по 12 тварин у кожній.

The 1st group included young immature rats (6 animals), 3 months old, with an initial average body weight of 170.0 ± 7.8 g, which were divided into 2 subgroups: control (1K) and experimental (1A). Subgroup 1K was the control group and included 12 intact healthy rats (6 of each sex). They also remained on a standard diet throughout the experiment. Subgroup 1A of young rats was divided into females and males, 12 animals each.

Група 2 складалась із 36 статевозрілих щурів віком 5–6 місяців з початковою середньою масою тіла $240,0 \pm 14,7$ г. Щури були розподілені на 2 підгрупи: контрольну (2К) та експериментальну (2А). Кожна підгрупа була додатково розподілена за статтю та включала 12 контрольних інтактних щурів (по 6 у кожній) та експериментальну (2А) по 12 тварин у кожній.

Третю групу склали 36 старих щурів віком 18 міс., початкова середня маса тіла яких $360 \pm 21,6$ г. Підгрупа 3К складалась із 6 старих самок та 6 старих самців, а підгрупа 3А – 12 самок та 12 самців (табл. 1).

Експеримент проводився на тваринах, у яких спостерігається максимальна подібність до морфологічних та гістологічних параметрів людини, що дозволяє екстраполювати результати дослідження на людей з достатньою впевненістю [10].

Моделювання МС проведено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених І Національним конгресом з біоетики (20.09.01 р. Київ, Україна) та погодженими з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», а також відповідно до вимог та норм типового положення з питань етики Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р.

МС відтворювали на щурах шляхом комбінації високої жирової та високовуглеводної дієти на тлі фармакологічної корекції гальмування фізіологічного насичення тварин. Ця модель МС була розроблена авторами, отримано патент на винахід [11]. Тварин виводили з експерименту миттєвою CO_2 асфіксією.

Маса жирової тканини щурів (МЖТ, ЕЖТ, ЗЖТ та ПЖТ) визначалася шляхом зважування на аналітичних вагах, розраховувалася її питома вага (маса жирової тканини на 100 г маси тіла щура). З кожного зразка жирової тканини вирізали по два фрагменти, матеріал фіксували в 10% розчині формаліну, рідині Никифорова, хлороформі та заливали в парафін. З приготівлених блоків готували серійні зрізи товщиною $4\text{--}5 \times 10^6$ м, які забарвлювали гематоксилином і еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, Маллорі, суданом III. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Olympus BH-2 (Японія) з використанням камери Baumer/optronic Type: CX05c та програм «Olympus DP-Soft (Version 3:1)», за допомогою якої проводили морфометричне дослідження [12].

Для кожної підгрупи тварин визначався середній розмір 500 жирових клітин, оцінювався розподіл клітин за розміром (% клітин малого (<50 мкм), середнього ($50\text{--}100$ мкм) та великого ($100\text{--}150$ мкм) розміру).

Для статистичної оцінки всі дані були внесені до електронних таблиць Excel. Отримані цифрові дані опрацьовували методами математичної статистики з використанням варіаційного та альтернативного аналізів. Аналіз результатів проводили з використанням ліцензійних статистичних програм Microsoft Excel і Statistika 6,0 [13]. При цьому обчислювалися середні значення кожного показника з використанням t-критерію Стюдента, середнє квадратичне відхилення, середня помилка середньої арифметичної, а також оцінка розподілу величин. Середня та стандартна помилка ($M \pm SE$) використовувалася для змін, що підкорялися нормальному закону розподілу.

Group 2 consisted of 36 sexually mature rats aged 5–6 months with an initial average body weight of 240.0 ± 14.7 g. The rats were divided into 2 subgroups: control (2K) and experimental (2A). Each subgroup was further divided by sex and included 12 control intact rats (6 each) and experimental (2A) 12 animals each.

The third group consisted of 36 old rats aged 18 months, whose initial average body weight was 360 ± 21.6 g. Subgroup 3K consisted of 6 old females and 6 old males, and subgroup 3A – 12 females and 12 males (Table 1).

The experiment was conducted on animals, in which the maximum similarity to the morphological and histological parameters of humans is observed, which allows extrapolating the results of the study on humans with sufficient confidence [10].

MC modeling was carried out in accordance with the «General Principles of Animal Experiments» approved by the 1st National Congress on Bioethics (September 20, 2001, Kyiv, Ukraine) and agreed with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes», as well as in accordance with the requirements and norms of the standard regulation on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009.

MS was reproduced in rats by a combination of a high-fat and high-carbohydrate diet against the background of pharmacological correction of inhibition of physiological satiety in animals. This MS model was developed by the authors, a patent for the invention was obtained [11]. Animals were removed from the experiment by instant CO_2 asphyxiation.

The mass of adipose tissue of rats (MAT, EAT, RAT and SAT) was determined by weighing on analytical scales, and its specific weight was calculated (fat tissue mass per 100 g of rat body weight). Two fragments were cut from each sample of adipose tissue, the material was fixed in 10% formalin solution, Nikiforov's liquid, chloro-form and embedded in paraffin. From the prepared blocks, serial sections with a thickness of $4\text{--}5 \times 10^6$ m were prepared, which were stained with hematoxylin and eosin, Van Gieson's picrofuchsin, Mallory, Sudan III. Micropreparations were studied on an Olympus BN-2 microscope (Japan) using a Baumer/optronic Type: CX05c camera and «Olympus DP-Soft (Version 3:1)» software, which was used for morphometric research [12].

For each subgroup of animals, the average size of 500 fat cells was determined, and the size distribution of cells was evaluated (% of cells of small (<50 μm), medium ($50\text{--}100$ μm) and large (>100 μm) size).

For statistical evaluation, all data were entered into Excel spreadsheets. The obtained digital data were processed by methods of mathematical statistics using variational and alternative analyses. The analysis of the results was carried out using licensed statistical programs Microsoft Excel and Statistics 6.0 [13]. At the same time, the average values of each indicator were calculated using the Student's t-test, the mean square deviation, the mean error of the arithmetic mean, as well as the estimation of the distribution of values. Mean and standard error ($M \pm SE$) were used for changes that followed a normal distribution.

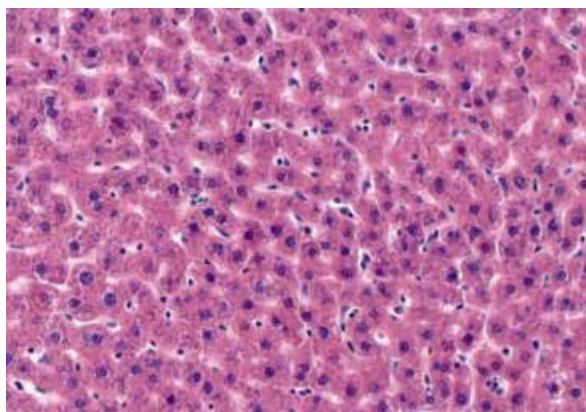


Рис. 1. Адипоцити ПЖТ щура малого розміру (< 50 мкм), забарвлення гематоксилином та еозином, ×100
Fig. 1. Small (<50 μm) adipocytes of the rat's gastrointestinal tract, staining with hematoxylin and eosin, ×100

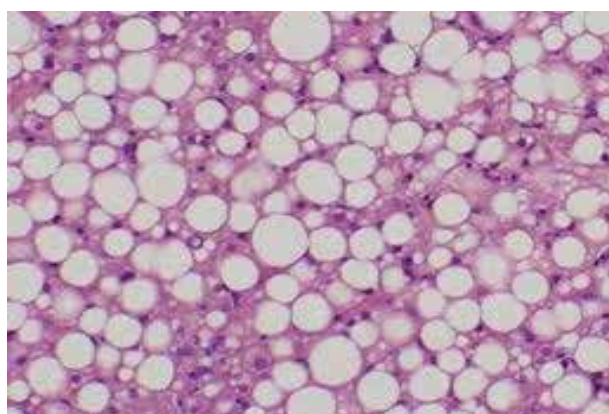


Рис. 2. Збільшені адипоцити ПЖТ щура місцями округло-овальної, місцями неправильної форми великого розміру (50–100 мкм), забарвлення гематоксилином та еозином, ×100
Fig. 2. Large-sized (50–100 μm) enlarged adipocytes of the rat's gastrointestinal tract, sometimes round-oval, sometimes irregular in shape. Staining with hematoxylin and eosin, ×100

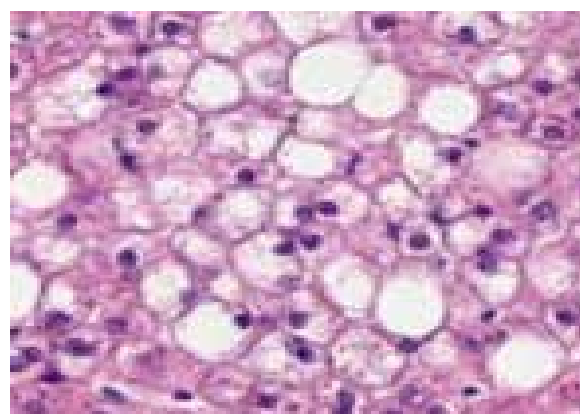


Рис. 3. Збільшені адипоцити ПЖТ щура неправильної форми великого розміру (> 100 мкм), забарвлення гематоксилином та еозином, ×100
Fig. 3. Enlarged adipocytes of the irregularly shaped, large-sized (>100 μm) rat SAT. Staining with hematoxylin and eosin, ×100

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході експерименту показано, що у підгрупі 1А, достовірно, 25% молодих самців і 27% молодих самок до кінця експерименту мали достатні антропометричні ознаки ожиріння – їх маса тіла характеризувалася як надмірна. У інших тварин цієї підгрупи відзначено достовірне збільшення маси тіла в середньому на 40% ($p < 0,01$), причому збільшення маси тіла самців було більшим, ніж у самок, відповідно ($p < 0,001$). Відзначено підвищення загальної питомої маси жирової тканини в 1,4 рази у самок і в 1,7 рази у самців, порівняно з контролем, ($p < 0,01$).

Збільшення загальної питомої маси АТ у підгрупі 1А♀ відбувалося за рахунок питомої маси ПЖТ, її показники перевищували значення в 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, що в 1,3 рази більше, ніж питома маса ПЖТ у самців.

Значення питомої маси МЖТ і ЗЖТ до кінця експерименту залишалися близькими до контрольних. У підгрупі 1А♂ збільшення загальної питомої маси жирової тканини відбувалося за рахунок кількості ПЖТ і МЖТ у порівнянні з контролем, а ЗЖТ – у 0,5 рази, та ЕЖТ – у 0,9 рази (табл. 2).

RESULTS AND DISCUSSION

During the experiment, it was shown that in subgroup 1A, reliably, 25% of young males and 27% of young females had sufficient anthropometric signs of obesity by the end of the experiment – their weight was characterized as overweight. In other animals of this subgroup, a significant increase in body weight was noted on average by 40% ($p < 0.01$), and the increase in body weight of males was greater than that of females, respectively ($p < 0.001$). An increase in the total specific mass of adipose tissue was noted by 1.4 times in females and 1.7 times in males, compared to the control ($p < 0.01$).

The increase in the total specific mass of AT in subgroup 1A♀ occurred at the expense of the specific mass of the PVT, its indicators exceeded the value by 1.5 times ($p < 0.05$) compared to the control, which is 1.3 times more than the specific mass of the SAT in males.

The values of the specific mass of MZA and RAT remained close to the control values until the end of the experiment. In the subgroup 1A♂, the increase in the total specific mass of adipose tissue occurred due to the amount of SAT and MAT compared to the control, and RAT by 0.5 times and EAT by 0.9 times (Table 2).

Таблиця 2. Показники маси тіла та питомої маси мезентеріальної, епідидимальної, заочеревинної, підшкірної жирової тканини щурів на тлі експериментального МС
Table 2. Indicators of body weight and specific mass of mesenteric, epididymal, retroperitoneal, subcutaneous adipose tissue of rats against the background of experimental MS

Показник Indicators	Підгрупа / Subgroups											
	1K, n = 12		1A, n = 36		2K, n = 12		2A, n = 36		3K, n = 12		3A, n = 36	
	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12
Середня маса тіла щурів, г Average body weight of rats, g	165,2±4,5	188,5±4,2	296,2±3,4 ***○○○○●●●●	439,7±3,4○○○○●●●●	221,1±7,8	264,5±5,2	465,17,9 ***●●●●	514,2±5,4 ***	231,1±5,8	281,1±5,9	528,6±10,8 ***	544,2±15,9 ***
Загальна питома маса АТ, г Total specific mass of AT, g	2,2±0,3	2,43±0,41	3,16±0,5	3,71±0,7 ●	2,85±0,4	2,9±0,6	4,06±0,7	4,42±0,5*	5,2±1,1	5,9±1,4	10,51±2,5 *	11,1±2,2 *
Питома маса МЖТ, г Specific mass MAT, g	0,59±0,03	0,42±0,04	0,73±0,05 *●●●●	1,02±0,01●●	0,49±0,03	0,50±0,01	0,71±0,12●●●●	0,79±0,14*●●●●	0,92±0,14	1,06±0,17	2,02±0,28 **	2,08±0,28 **
Питома маса ЕЖТ, г Specific mass EAT, g	0,39±0,04	0,56±0,07	0,64±0,04 ***●●●●	0,76±0,1●●●●	0,58±0,04	0,58±0,03	0,80±0,15●●●●	0,78±0,19●●●●	1,04±0,15	1,28±0,14	2,33±0,25 ***	2,49±0,25 ***
Питома маса ЗЖТ, г Specific mass RAT, g	0,49±0,03	0,61±0,02	0,65±0,03 **●●●●	0,77±0,08●●●●	0,82±0,03	0,85±0,04	1,02±0,24	1,12±0,25	1,38±0,20	1,59±0,21	2,79±0,31 ***	3,02±0,31 ***
Питома маса ПЖТ, г Specific mass SAT, g	0,76±0,05	0,84±0,01	1,14±0,07 ***●●●●	1,16±0,05 ***●●●●	0,96±0,05	0,97±0,05	1,43±0,28●●●●	1,53±0,21*●●●●	1,86±0,29	1,97±0,31	3,37±0,42 **	3,51±0,42 **

Примітка:

- * – достовірність $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – порівняно з відповідною підгрупою контролю
- – достовірність $p < 0,05$; ○○ – $p < 0,01$; ○○○ – $p < 0,001$ – в порівнянні з підгрупами 2A
- – достовірність $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$; ●●● – $p < 0,001$ – у порівнянні з підгрупами 3A

Note:

- * – reliability $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – compared to the corresponding control subgroup
- – reliability $p < 0.05$; ○○ – $p < 0.01$; ○○○ – $p < 0.001$ – compared to subgroups 2A
- – reliability $p < 0.05$; ●● – $p < 0.01$; ●●● – $p < 0.001$ – compared to subgroups 3A

У підгрупі 1A до кінця експерименту простежено збільшення по відношенню до контролю середньої кількості адипоцитів у ПЖТ (у 1,1 рази у самців та у 1,2 рази у самок) (табл. 3).

In subgroup 1A, by the end of the experiment, an increase in the average number of adipocytes in the SAT (by 1.1 times in males and 1.2 times in females) was observed compared to the control (Table 3).

Таблиця 3. Морфологічні характеристики адипоцитів жирової тканини щурів на тлі експериментального МС
Table 3. Morphological characteristics of adipocytes of adipose tissue of rats against the background of experimental MS

Показник Indicators	Підгрупа / Subgroups											
	1K, n = 12		1A, n = 36		2K, n = 12		2A, n = 36		3K, n = 12		3A, n = 36	
	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12	♀, n=6	♂, n=6	♀, n=12	♂, n=12
Площа зрізів АТ, мкм ² Area of AT sections, μm ²	6516,7±88,7	6574±92,2	6768,3±131,6●●●	6794,5±99,1○○, ●●●	6755,2±99,3	6894,2±103,8	7012,1±98,5●●	7185,5±101,3*●●	6963,6±121,8	7126,2±117,3	7435,4±110,5***	7566,7±118,8**
Середня кількість АТ у ПЖТ The average number of AT in SAT	82,1±0,3	89,4±0,3	95,8±0,4***○○○, ●●●	98,2±0,4***○○○, ●●●	84,7±0,2	86,4±0,4	44,6±0,5***, ●●●	46,2±0,4***, ●●●	73,2±0,5	76,5±0,9	40,6±0,2***	41,9±0,2***
Середній розмір АТ МЖТ, мкм The average size of AT MAT, μm	41,1±0,2	47,2±0,3	46,4±0,3***○○○, ●●●	56,8±0,1***○○○, ●●●	43,6±0,2	44,4±0,2	55,2±0,2***, ●●●	58,2±0,3***, ●●●	46,3±0,3	48,8±0,3	69,4±0,4***	72,5±0,5***
Середній розмір АТ ЕЖТ, мкм The average size of AT EAT, μm	122,8±0,5	123,8±0,4	132,8±0,4***○○○, ●●●	134±0,2***○○○, ●●●	129,6±0,5	131,4±0,4	153,3±0,3***, ●●●	159,1±0,4***, ●●●	135,5±0,4	139,8±0,4	166,2±0,3***	168,4±0,7***
Середній розмір АТ ЗЖТ, мкм The average size of AT RAT, μm	91,2±0,4	93,6±0,3	99,5±0,5***○○○, ●●●	100,1±0,6***○○○, ●●●	94,6±0,3	96,8±0,4	110,4±0,5***, ●●●	118,2±0,4***, ●●●	99,1±0,5	102,8±0,4	122,3±0,7***	125,4±0,8***
Середній розмір АТ ПЖТ, мкм The average size of AT SAT, μm	47,8±0,7	49,5±0,6	53,6±0,5***○○○, ●●●	57,2±0,7***○○○, ●●●	53,1±0,3	55,8±0,4	50,2±0,4***, ●●●	53,1±0,5***, ●●●	58,4±0,4	59,7±0,5	66,2±0,7***	68,1±0,6***

Примітка:

- * – достовірність $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – порівняно з відповідною підгрупою контролю
- – достовірність $p < 0,05$; ○○ – $p < 0,01$; ○○○ – $p < 0,001$ – у порівнянні з підгрупами 2A
- – достовірність $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$; ●●● – $p < 0,001$ – порівняно з підгрупами 3A

Note:

- * – reliability $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – according to subgroup control
- – reliability $p < 0,05$; ○○ – $p < 0,01$; ○○○ – $p < 0,001$ – compared to subgroups 2A
- – reliability $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$; ●●● – $p < 0,001$ – compared to subgroups 3A

Кількість клітин ЗЖТ та ЕЖТ збільшилась в 1,08 рази ($p < 0,05$ до $p < 0,01$), без достовірних відмінностей у групах за статтю. Одночасно зі збільшенням кількості та розміру зафіксовано збільшення показника середнього розміру АТ: у ПЖТ у 1,12 рази у самок та у 1,15 рази у самців, порівняно з контролем.

В експериментальній групі 2А (статевозрілі щури) збільшення маси тіла тварин мало менш виразні статеві відмінності у порівнянні з групою 1А, яка відбувалась за рахунок збільшення питомої маси всіх видів АТ.

У групі 2А в порівнянні з контролем спостерігалось збільшення маси АТ у 1,45 рази, де питома маса МЖТ перевищувала вихідні значення в 1,8 рази ($p < 0,01$), а ПЖТ у 1,5 рази ($p < 0,05$).

У підгрупі 2А♂ маса тварин збільшувалась в 1,58 рази порівняно з контролем за рахунок питомої маси МЖТ, її показники були більшими за контроль в 2 рази і в 1,6 рази, ніж ПЖТ. Приріст маси тіла самців у цій підгрупі був більш інтенсивним, ніж у самок. При цьому, у тварин групи 2А з тривалої дієти на тлі збільшення питомої маси АТ простежувалась тенденція до зниження кількості клітин особливо в ПЖТ: у підгрупі 2А♂ в 1,9 рази, та в підгрупі 2А♀ – в 1,7 рази ($p < 0,001$).

У групі 3А, яку склали старі тварини, збільшення жирових депо відбувалося за рахунок питомої маси МЖТ порівняно з контролем: у 1,2 рази у самців і в 1,1 рази у самок ($p < 0,05$). Питома маса ЕЖТ збільшувалась у середньому 1,1 рази ($p < 0,05$), а питома маса ЗЖТ мало відрізнялась від контрольних значень, без виразних статевих відмінностей. У підгрупах 3А♂ та 3А♀ відзначалась тенденція до зменшення кількості адипоцитів у ПЖТ в 1,8 рази (табл. 3).

Мікроскопія ПЖТ всіх експериментальних груп показує, що цей тип АТ складається з жирових клітин (адипоцитів, ліпоцитів), розмір, форма та щільність яких мали вікові та статеві відмінності [14]. Так, у групі 1А обох підгруп клітини мали круглу та овальну форму, були значно меншими у розмірі порівняно з групами 2А та 3А. У тварин підгруп 2А та 3А в ході експерименту відзначалося достовірне збільшення жирових клітин у розмірі на тлі зниження показника «середня кількість адипоцитів» у всіх видах АТ.

Збільшення клітин було неоднорідним: жирові клітини мали форму від округло-овальної малого розміру до неправильної багатокутної форми гігантських розмірів. Тому для більш точної характеристики якісного складу АТ в межах одного жирового депо клітини були розподілені нами за розміром на малі (діаметром до 50 мкм), середні (діаметр від 50 до 100 мкм) та великі (діаметр понад 100 мкм). Встановлено, що у всіх контрольних групах, незалежно від віку та статі тварин, у МЖТ переважали клітини малого розміру (до 50 мкм), в ЕЖТ – клітини великого розміру (понад 100 мкм), у ЗЖТ – клітини середнього та великого розмірів (50–100 мкм), в ПЖТ – малого та середнього розмірів. В той же час, у тварин 2А та 3А груп, при розвитку МС відзначено тенденцію до зменшення кількості адипоцитів середнього розміру в ПЖТ як у самок, так і у самців [15].

Показник «середній розмір адипоцитів» у всіх трьох експериментальних групах тварин збільшу-

The number of cells of the RAT and EAT increased by 1.08 times ($p < 0.05$ to $p < 0.01$), without significant differences in groups by gender. Simultaneously with an increase in the number and size, an increase in the average size of the AT was recorded: in the SAT by 1.12 times in females and by 1.15 times in males compared to the control.

In experimental group 2A (sexually mature rats), the increase in the body weight of animals had less pronounced gender differences compared to group 1A, which occurred due to an increase in the specific mass of all types of AT.

In group 2A, in comparison with the control, an increase in the mass of AT by 1.45 times was observed, where the specific mass of MAT exceeded the initial values by 1.8 times ($p < 0.01$), and SAT by 1.5 times ($p < 0.05$).

In the subgroup 2A♂, the weight of animals increased by 1.58 times compared to the control, due to the specific mass of the MAT, its indicators were 2 times greater than the control and 1.6 times more than the SAT. The increase in body weight of males in this subgroup was more intense than that of females. At the same time, in animals of group 2A with the duration of the diet against the background of an increase in the specific mass of AT, a tendency to decrease the number of cells was observed, especially in the SAT: in subgroup 2A♂ by 1.9 times and in subgroup 2A♀ by 1.7 times ($p < 0.001$).

In group 3A, which consisted of old animals, the increase in fat depots occurred at the expense of the specific mass of MAT compared to the control: 1.2 times in males and 1.1 times in females ($p < 0.05$). The specific mass of EAT increased by an average of 1.1 times ($p < 0.05$), and the specific mass of EAT was little different from the control values, without significant gender differences. In subgroups 3A♂ and 3A♀, a tendency to decrease the number of adipocytes in the SAT by 1.8 times was noted (Table 3).

Microscopy of SAT of all experimental groups shows that this type of AT consists of fat cells (adipocytes, lipocytes), the size, shape and density of which had age and gender differences [14]. Thus, in group 1A of both subgroups, the cells had a round and oval shape, were significantly smaller in size compared to groups 2A and 3A. In the animals of subgroups 2A and 3A, during the experiment, a significant increase in the size of fat cells was noted against the background of a decrease in the «average number of adipocytes» indicator in all types of AT.

Cell enlargement was heterogeneous: fat cells ranged in shape from small round-oval to giant irregular polygonal shapes. Therefore, for a more accurate characterization of the qualitative composition of AT within one fat depot, we divided them into small (with a diameter of up to 50 μm), medium (with a diameter of 50 to 100 μm), and large (with a diameter of more than 100 μm). It was established that in all control groups, regardless of the age and sex of the animals, small-sized cells (up to 50 μm) predominated in the MAT, large-sized cells (over 100 μm) in the EAT, medium and large-sized cells (50 – 100 μm), in small and medium-sized RAT. At the same time, in animals of 2A and 3A groups, during the development of MS,

вався на тлі впливу основного важливого фактора – позитивного енергетичного навантаження, і був більшим за контрольні значення у МЖТ на 60% ($p < 0,005$), в ЕЖТ на 22% ($p < 0,01$), у ЗЖТ на 16% ($p < 0,01$) і в ПЖТ – на 12% ($p < 0,05$) порівняно з групою щурів, які отримували стандартну дієту. Причому, у самців ці показники були більшими, ніж у самок від 3% до 5% (табл. 3). Відзначена, позитивна динаміка збільшення площі зрізів адипоцитів у середньому в 1,05 рази ($p < 0,001$ і $p < 0,01$).

Морфологічні зміни у АТ щурів мають значення при формуванні запальної реакції на тлі експериментального моделювання МС з урахуванням вікового та статевих аспектів [16].

Сучасна діагностика ожиріння та МС включає оцінку антропометричних параметрів, таких як індекс маси тіла (ІМТ), питомий приріст маси тіла та загальна маса жирової тканини. Однак, неоднорідний склад компонентів жирової тканини при формуванні надлишкової маси тіла зумовлює недостатньо об'єктивні показники для виявлення механізмів виникнення МС [17].

Вплив аліментарного фактора призводить до порушення внутрішньої системної регуляції в АТ та запускає механізми розвитку низькодиференційного хронічного запалення (НХЗ). При цьому виявлення патоморфологічних особливостей АТ стають центральним механізмом розвитку циклу «клітина ↔ запальна реакція», що виникає як предиктор у формуванні МС [18].

У разі аналізу та порівняння отриманих характеристик АТ у трьох вікових групах щурів встановлено, що збільшення питомої маси АТ у молодих щурів відбувається більш стримано, порівняно з групами дорослих та старих тварин. У групі 1А збільшення питомої маси АТ відбувається переважно за рахунок збільшення кількості жирових клітин шляхом їх поділу, визначено, що гіперпластичні процеси найбільш виражені в ПЖТ у самок і МЖТ у самців [19]. Гіперплазію жирової тканини у молодих тварин можна пояснити як захисну реакцію організму у відповідь на патогенний екзогенний чинник – переїдання, тобто як «механізм відновлення» метаболічних змін у АТ у відповідь на аліментарне навантаження [20].

З одного боку, гіперплазія ПЖТ гальмує розвиток ожиріння у молодих тварин, про що свідчить виявлений наприкінці експерименту у групі 1А відсоток тварин із нормальною масою тіла на тлі високожирової та високовуглеводної дієти. З іншого боку, гіперплазія ПЖТ у молодих тварин, особливо жіночої статі, може зумовлювати процеси, що спрямовані на зниження чутливості до інсуліну.

Активність ПЖТ не відіграє провідної ролі у розвитку інсулінорезистентності в організмі, тоді як середній розмір адипоциту ВЖТ значно корелює з цим показником [21].

У тварин, які увійшли до групи 2А (статевозрілі самці та самки) на тлі високовуглеводної та високожирової дієти перевалює збільшення практично всіх типів АТ з переважним збільшенням питомої маси МЖТ у самців та питомої маси ПЖТ у самок. Відзначено, що за ступенем виразності збільшення питомої маси тіла самців узгоджується зі ступенем

a tendency to decrease the number of medium-sized adipocytes in the SAT was noted in both females and males [15].

The indicator «average size of adipocytes» in all 3 experimental groups of animals increased against the background of the influence of the main important factor – positive energy load, and was greater than the control values in MAT by 60% ($p < 0.005$), in EAT by 22% ($p < 0.01$), by 16% ($p < 0.01$) and 12% ($p < 0.05$) in the SAT compared to the group of rats that received a standard diet. Moreover, in males these indicators were higher than in females by 3% to 5% (Table 3). The positive dynamics of the increase in the area of adipocyte sections was noted by an average of 1.05 times ($p < 0.001$ and $p < 0.01$).

Morphological changes in AT of rats have significance in the formation of an inflammatory reaction against the background of experimental modeling of MS, taking into account age and gender aspects [16].

Modern diagnosis of obesity and MS includes assessment of anthropometric parameters such as body mass index (BMI), specific increase in body weight and total mass of adipose tissue. However, the heterogeneous composition of adipose tissue components, during the formation of excess body weight, leads to insufficiently objective indicators for identifying the mechanisms of MS [17].

The influence of the alimentary factor leads to a violation of the internal system regulation in BP and triggers the mechanisms of the development of low-differentiation chronic inflammation (LCI). At the same time, the detection of pathomorphological features of AT become the central mechanism of the development of the «cell ↔ inflammatory reaction» cycle, which occurs as a predictor in the formation of MS [18].

Analyzing and comparing the obtained characteristics of AT in three age groups of rats, it was established that the increase in the specific mass of AT in young rats is more restrained, compared to groups of adults and old animals. In group 1A, the increase in the specific mass of AT occurs mainly due to an increase in the number of fat cells through their division: where hyperplastic processes are most pronounced in the SAT in females and MAT in males [19]. Hyperplasia of adipose tissue in young animals can be explained as a protective reaction of the body in response to a pathogenic exogenous factor – overeating, i.e. as a «recovery mechanism» of metabolic changes in AT in response to food load [20].

On the one hand, hyperplasia of SAT inhibits the development of obesity in young animals, as evidenced by the percentage of animals with normal body weight found at the end of the experiment in group 1A, against the background of a high-fat and high-carbohydrate diet. On the other hand, hyperplasia of SAT in young animals, especially in females, can cause processes aimed at reducing insulin sensitivity.

The activity of SAT does not play a leading role in the development of insulin resistance in the body, while the average size of the adipocyte of VAT significantly correlates with this indicator [21].

In animals included in group 2A (sexually mature males and females) against the background of a high-

збільшення АТ у кількості, а також зі збільшенням їх середнього розміру.

У підгрупах 2A♂, на відміну від підгруп 1A♂, простежена як гіперпластична, так і гіпертрофічна модифікації АТ. У групі 2A♂ як у ПЖТ, так і в МЖТ, по мірі збільшення маси тіла тварини відзначалося збільшення розмірів АТ, можливо за рахунок відкладення жиру в самих клітинах. Паралельно в МЖТ відзначалася зміна форми жирових клітин (неправильна форма, поява окремих гігантських клітин). Однак у ЗЖТ та ЕЖТ ще залишається достатня кількість клітин малого та середнього розмірів, що може свідчити про наявність у жировій тканині перехідних механізмів, які сприяють переходу від гіперпластичного типу зростання АТ до гіпертрофічного. Відомо, що збільшення адипоциту у розмірі – важлива передумова погіршення засвоєння глюкози інсулінозалежними тканинами [22] і має зворотно пропорційну залежність у розвитку ожиріння. Ці значення не залежать від статі та маси тіла, однак цей показник корелює з рівнем інсуліну у плазмі та чутливості до інсуліну [23].

Враховуючи той факт, що група 2A складалася із статевозрілих тварин, особливості збільшення їх жирових депо багато в чому могли бути опосередковані активним гормональним фоном, порівняно з групами 1A та 3A.

У науковій літературі достатньо даних про те, що крім генетичних та екзогенних факторів (умови життя, дієта, фізичне навантаження), важливою регуляцією відкладення жиру є статеві гормони. Відомо, що естрогени, рецептори яких преважують в ПЖТ, впливають на процеси гіперплазії АТ [24]. Отже, гіперплазія ПЖТ у дорослому організмі грає охоронну роль у розвитку ожиріння. Найшвидше ожиріння розвивається у тварин групи 3A (старі щури), у яких преважують гіпертрофічні процеси і АТ великих розмірів. При цьому, при ожирінні під дією ендокринних факторів може відбуватися як збільшення розміру адипоцитів, так і збільшення їх кількості [25].

Вважається, що з віком саме АТ у ВЖТ збільшується щільність β -адренорецепторів, кортико-стероїдних та андрогенних рецепторів та зменшується щільність $\alpha 2$ -адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Це і визначає особливо високу чутливість ВЖТ до ліполітичної дії катехоламінів та до антиліполітичної дії інсуліну в групі 2A, яка забезпечує хорошу сприйнятливості до гормональних змін та сприяє розвитку абдомінального ожиріння з подальшим формуванням клініко-метаболических ускладнень. З віком механізм збільшення кількості жирових клітин вичерпується і організм використовує тільки гіпертрофічну конструкцію збільшення клітини в обсязі, що вважається більш патологічним.

Аналізуючи та порівнюючи розмір клітин жирової тканини між експериментальними групами 1A, 2A та 3A також можна відзначити залежність збільшення розмірів АТ, що пов'язано з віком тварини.

У групі 1A молодих тварин (незалежно від статі) зазначено, що у ПЖТ та МЖТ переважали клітини малого та середнього розмірів, а в ЕЖТ та ЗЖТ – клітини великого розміру (50–100 мкм). У ході експерименту в усіх вікових групах було відзначено наявність лімфоїдно-макрофагальної інфільтрації, ознаки

carbohydrate and high-fat diet, an increase in almost all types of AT prevails, with a predominant increase in the specific mass of MAT in males and the specific mass of SAT in females. It was noted that the degree of expressiveness of the increase in the specific body weight of males is consistent with the degree of increase in AT in number, as well as with the increase in their average size.

In subgroups 2A♂, in contrast to subgroups 1A♂, both hyperplastic and hypertrophic modifications of AT are observed. In group 2A♂, both in the SAT and in the MAT, as the body weight of the animal increased, an increase in AT was noted, possibly due to the deposition of fat in the cells themselves. At the same time, a change in the shape of fat cells (incorrect shape, appearance of individual giant cells) was noted in MAT. However, there is still a sufficient number of small and medium-sized cells in the RAT and EAT, which may indicate the presence of transitional mechanisms in adipose tissue that contribute to the transition from a hyperplastic type of AT growth to a hypertrophic one. It is known that an increase in adipocyte size is an important prerequisite for the deterioration of glucose absorption by insulin-dependent tissues [22] and has an inversely proportional dependence on the development of obesity. These values do not depend on gender and body weight, but this indicator correlates with the level of insulin in the plasma and sensitivity to insulin [23].

Considering the fact that group 2A consisted of sexually mature animals, the features of the increase in their fat depots could be largely mediated by an active hormonal background compared to groups 1A and 3A.

In modern literature, there is enough evidence that, in addition to genetic and exogenous factors (living conditions, diet, physical activity), sex hormones are an important regulation of fat deposition. It is known that estrogens, the receptors of which prevail in SAT, affect the processes of hyperplasia of AT [24]. Therefore, hyperplasia of SAT in an adult organism plays a protective role in the development of obesity. Obesity develops fastest in animals of group 3A (old rats) in which hypertrophic processes and large AT prevail. At the same time, with obesity, under the influence of endocrine factors, both the size of adipocytes and their number may increase [25].

It is believed that with age, it is the AT in VAT that increases the density of β -adrenoceptors, corticosteroid and androgen receptors, and decreases the density of $\alpha 2$ -adrenoceptors and insulin receptors. This determines the particularly high sensitivity of VAT to the lipolytic action of catecholamines and to the antilipolytic action of insulin in group 2A, which ensures good susceptibility to hormonal changes and contributes to the development of abdominal obesity with the subsequent formation of clinical and metabolic complications. With age, the mechanism of increasing the number of fat cells is exhausted and the body uses only the hypertrophic structure of cell increase in the amount that is considered more pathological.

Analyzing and comparing the size of adipose tissue cells between experimental groups 1A, 2A and 3A also noted the dependence of the increase in the size of AT, which is associated with the age of the animal.

порушення кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла та поява склеротичних змін, виразність яких наростала з висококалорійною дієтою. Ці дані є значним показником запуску механізмів низькоступеневого хронічного запалення НХВ, виразність яких може бути узгоджена саме з гіпертрофічним типом зростання АТ.

In group 1A of young animals (regardless of sex), it was noted that small and medium-sized cells predominated in the SAT and MAT, and large-sized cells (50–100 μm) in the EAT and RAT. During the experiment, the presence of lymphoid-macrophage infiltration, signs of impaired blood circulation in the vessels of the microcirculatory channel, and the appearance of sclerotic changes, the expressiveness of which increased with a high-calorie diet, were noted in all age groups. These data are a significant indicator of the activation of the mechanisms of HCV, the expressiveness of which can be coordinated precisely with the hypertrophic type of AT growth.

ВИСНОВКИ

Динаміка гістологічних та морфологічних змін в АТ у щурів, що формується під впливом аліментарного фактора при МС, пов'язана з віком, статтю та масою тіла. У молодих щурів збільшення індексу маси тіла відбувається переважно за рахунок гіперплазії клітин ПЖТ та ВЖТ. Збільшення АТ у молодому організмі при дії патогенного фактора завжди починається з компенсаторного, гіперпластичного механізму. З віком гіперпластичний тип зростання АТ перетворюється на гіпертрофічний, особливо у МЖТ. Відзначено зворотню пропорційну залежність зниження резистентності адипоцитів (особливо ВЖТ) в міру збільшення віку тварини. Зниження резистентності клітин АТ до ендогенних механізмів контролю регуляції, які призводять до перемикання гіперпластичного типу зростання АТ як можливого механізму гальмування розвитку ожиріння, на гіпертрофічний. Існує вікова залежність збільшення питомої маси АТ на тлі зниження показників середньої кількості адипоцитів та збільшення його середнього розміру. Зміна структурних і функціональних характеристик АТ, стимульованих розвитком ожиріння можуть бути основою розуміння підвищення метаболічної активності у вигляді реакцій низькоступеневого хронічного запалення НХВ як первинної патогенетичної ланки МС. Отримані результати можуть бути визначені як біологічний маркер, що визначає асоційовані з ожирінням порушення, як синдром системної запальної відповіді, де тварини були розподілені за статтю.

CONCLUSIONS

The dynamics of histological and morphological changes in AT in rats, formed under the influence of the alimentary factor in MS, are related to age, sex and body weight. In young rats, the increase in BMI occurs mainly due to hyperplasia of cells of the SAT and VAT. An increase in AT in a young organism under the influence of a pathogenic factor always begins with a compensatory, hyperplastic mechanism. With age, the hyperplastic type of AT growth turns into a hypertrophic type, especially in the MAT. An inversely proportional dependence of the decrease in adipocyte resistance (especially VAT) as the age of the animal increases was noted. A decrease in the resistance of AT cells to endogenous regulation control mechanisms, which lead to the switch from a hyperplastic type of AT growth as a possible mechanism for inhibiting the development of obesity to a hypertrophic one. There is an age-dependent increase in the specific mass of AT against the background of a decrease in the average number of adipocytes and an increase in its average size. Changes in the structural and functional characteristics of AT, stimulated by the development of obesity, may underlie the understanding of increased metabolic activity in the form of LCI reactions as the primary pathogenetic link of MS. The obtained results can be designated as a biological marker that determines obesity-associated disorders, such as systemic inflammatory response syndrome, where the animals were divided by sex.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Paniagua J.A. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World Journal of Diabetes*. 2016. № 7(19). P. 483–514. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i19.483>
2. Шутова Н.А. Реакція лейкоцитів периферичної крові щурів у віковому аспекті на тлі експериментального моделювання метаболічного синдрому. *Журнал освіти, здоров'я та спорту*. 2020. № 10(9). P. 952–964. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.115>
3. Рудзяк П., Елліс, К., Ковалевська П. Роль і молекулярні механізми перицитів у регуляції діapedезу лейкоцитів у запалених тканинах. *Медіатори запалення*. 2019. № 1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4123605>
4. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L. et. al Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20(9). 2358 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>
5. Shen W., Wang Z. M., Punyanita M., Lei J., Sinav A. et. al. Adipose tissue quantification by imaging methods: A proposed classification. *Obesity Research*. 2003. № 11. P. 5–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2003.3>

REFERENCES

1. Paniagua J.A. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(19):483–514. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i19.483>
2. Shutova N.A. Rat peripheral blood leucocyte reaction in the age aspect on the background of metabolic syndrome experimental modeling. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(9):952–64. (In Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.115>
3. Rudziak P, Ellis K, Kovalevska, P. The role and molecular mechanisms of pericytes in the regulation of leukocyte diapedesis in inflamed tissues. *Mediators of inflammation*. 2019;1–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4123605>
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L. et. al Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2358. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>
5. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lei J, Sinav A, et. al. Adipose tissue quantification by imaging methods: A proposed classification. *Obesity Research*. 2003;11:5–16. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2003.3>

6. Васильєв В.Н., Мільто І.В., Якимович І. Ю. та ін. Морфометричні параметри білої жирової тканини різної локалізації у щурів при високожировій дієті. *Сучасні проблеми науки та освіти*. К., 2015. № 5. С. 48–59.
7. Сулаєва І.Н., Белемець О.Н. Статеві особливості регуляції жирової тканини. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 4(60). С. 11–20. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118729](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729)
8. Wajchenberg B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000. № 21. P. 697–738. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.21.6.697>
9. Kursawe R., Eszlinger M., Narayan D., Liu T., Bazuine M., Cali A. M. et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes*. 2010. № 59. P. 2288–2296. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0113>
10. Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *International Journal of Obesity*. 2010. № 34. P. 949–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.286>
11. Кузьміна І.Ю., Шутува Н.А., Ніколаєва О.В. Спосіб моделювання метаболічного синдрому в експерименті: пат. №118945 Україна МПК G09B 23/28; опубл. 25.03.19. Бюл. 6.
12. Zhang M., Hu T., Zhang S., Zhou L. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2015. № 5. P. 18495–18502. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep18495>
13. Халафян А.А. Сучасні статистичні методи медичних досліджень. К.: Центр учбової літератури, 2014. 320 с.
14. Lopes H.F., Corrêa-Giannella M.L., Consolim-Colombo F.M., Egan B.M. Visceral adiposity syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016. № 8. 40 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-016-0156-2>
15. Arner P., Bernard S., Salehpour M., Possnert G., Liebl J., Steier P. et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2019. № 478. P. 110–113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10426>
16. Warfel J.D., Bermudez E.M., Mendoza T.M., Ghosh S., Zhang J., Elks C.M., Mynatt R., Vandanmagsar B. Mitochondrial fat oxidation is essential for lipid-induced inflammation in skeletal muscle in mice. *Scientific Reports*. 2016. № 6. 37941 p.
17. Gomez-Serrano M., Camafeita E., Garcia-Santos E., et al. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and genderspecific hallmarks. *Scientific Reports*. 2016. № 6. P. 256–257. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep25756>
18. Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G., European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2020. № 100. P. 1166–1173. DOI: <https://dx.doi.org/10.1172/JCI119628>
19. Spalding K. L., Arner E., Westermark P. O., Bernard S., Buchholz B. A. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008. № 453. P. 783–787.
20. Gil-Iturbe E., Arbones-Mainar J.M., Moreno-Aliaga M.J., Lostao M.P. GLUT12 and adipose tissue: Expression, regulation and its relation with obesity in mice. *Acta Physiologica*. 2019. № 226(4). e13283 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13283>
21. Verboven K., Wouters K., Gaens D., Hansen M., Bijnen S. Wetzels et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Scientific reports*. 2018. № 8. 4677 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22962-x>
22. McLaughlin T., Craig C., Liu L.F., Perelman D., Allister C., Spielman D., Cushman S.W. Adipose cell size and regional fat deposition as predictors of metabolic response to overfeeding in insulin resistant and insulin-sensitive humans. *Diabetes*. 2016. № 65. P. 1245–1254. DOI: <https://doi.org/10.2337/db15-1213>
23. Arner E., Westermark P.O., Spalding K.L., Britton T., Ryden M., Frisen J., Bernard S., Arner P. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2009. № 59. P. 105–109. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-0942>
24. Gomez-Serrano M., Camafeita E., Garcia-Santos E. et al. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and genderspecific hallmarks. *Scientific Reports*. 2016. № 6. P. 256–257. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep25756>
25. Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocr*. 2002. № 76. P. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.1159/000064528>
26. Сулаєва І.Н., Белемець О.Н. Статеві особливості регуляції жирової тканини. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 4(60). С. 11–20. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118729](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729)
6. Vasiliev VN, Milto IV, Yakymovych IU and others. Morphometric parameters of white adipose tissue of different localization in rats with a high-fat diet. *Modern problems of science and education*. K., 2015;5:48–59. (In Ukrainian).
7. Sulayeva IN, Belemets ON. Gender specifics of adipose tissue regulation. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017;4(60):11–20. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118729](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729)
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21:697–738. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.21.6.697>
9. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, Liu T, Bazuine M, Cali AM et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes*. 2010;59:2288–96. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0113>
10. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *International Journal of Obesity*. 2010;34:949–59. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.286>
11. Kuzmina IYu, Shutuva NA, Nicolaeva OV. Method of modeling metabolic syndrome in experiments. MPK G09B 23/28. Ukraine patent № 118945. Publ. 25.03.19. Bul. 6. (In Ukrainian).
12. Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2015;5:18495–502. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep18495>
13. Khalafyan AA. Modern statistical methods of medical research. K.: Center of educational literature. 2014;23(1):320–2. (In Ukrainian).
14. Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;8:40. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-016-0156-2>
15. Arner P, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, Liebl J, Steier P et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2019;478:110–3. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10426>
16. Warfel JD, Bermudez E.M, Mendoza TM, Ghosh S, Zhang J, Elks CM, Mynatt R, Vandanmagsar B. Mitochondrial fat oxidation is essential for lipid-induced inflammation in skeletal muscle in mice. *Scientific Reports*. 2016;6:37941. (In English).
17. Gomez-Serrano M, Camafeita E, Garcia-Santos E et al. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and genderspecific hallmarks. *Scientific Reports*. 2016;6:256–7. (In English). DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep25756>
18. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;100:1166–73. (In English). DOI: <https://dx.doi.org/10.1172/JCI119628>
19. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(4):783–7. (In English).
20. Gil-Iturbe E, Arbones-Mainar JM, Moreno-Aliaga MJ, Lostao MP. GLUT12 and adipose tissue: Expression, regulation and its relation with obesity in mice. *Acta Physiologica*. 2019;226(4):e13283. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13283>
21. Verboven K, Wouters K, Gaens D, Hansen M, Bijnen S. Wetzels et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Scientific reports*. 2018;8:4677–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22962-x>
22. McLaughlin T, Craig C, Liu LF, Perelman D, Allister C, Spielman D, Cushman SW. Adipose cell size and regional fat deposition as predictors of metabolic response to overfeeding in insulin resistant and insulin-sensitive humans. *Diabetes*. 2016;65:1245–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2337/db15-1213>
23. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Ryden M, Frisen J, Bernard S, Arner P. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2022;59:105–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-0942>
24. Gomez-Serrano M, Camafeita E, Garcia-Santos E, et al. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and genderspecific hallmarks. *Scientific Reports*. 2016;6:256–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/srep25756>
25. Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocr*. 2002;76:131–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000064528>
26. Sulayeva IN, Belemets ON. Gender specifics of adipose tissue regulation. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017;4(60):11–20. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118729](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729)

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень стосуються порівняльної патофізіологічної оцінки метаболічних змін у різних органах і тканинах (сполучна тканина, жирова тканина, серце, печінка, нирки, головний мозок), що відбуваються внаслідок підвищення активності жирової тканини, яка вважається ініціальною ланкою патогенезу низькоступеневого хронічного запалення на тлі розвитку метаболічного синдрому.

Prospects for further research

Prospects for further research relate to the comparative pathophysiological assessment of metabolic changes in various organs and tissues (connective tissue, adipose tissue, heart, liver, kidneys, brain), which occur as a result of increased activity of adipose tissue, which is considered the initial link in the pathogenesis of low-grade chronic inflammation against the background of development metabolic syndrome.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work. Financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Роль хронічного запалення в розвитку морфофункціональних змін різних органів при експериментальному метаболічному синдромі у щурів», номер державної реєстрації: 0118U000952, прикладна, термін виконання: березень 2021–2025 рр., науковий керівник, доктор медичних наук, професор М.С. Мирошніченко.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «The role of chronic inflammation in the development of morphofunctional changes of various organs in experimental metabolic syndrome in rats», state registration number: 0118U000952, topic code: 222 «Medicine», specialization (pathological physiology), applied, deadline: March 2021 – December 2025, scientific supervisor, doctor of medical sciences, professor M.S. Myroshnychenko.

Подяка

Автори висловлюють щирю подяку співробітникам кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, що були задіяні у виконанні науково-дослідної роботи.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to all employees of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кузьміна Ірина Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com
тел.: +38 (057) 707-73-40

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Кузьміна Ольга Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: keleyos21091979@gmail.com
тел.: +38 (057) 712-00-82

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Kuzmina Iryna Yuriivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com
tel.: +38 (057) 707-73-40

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Kuzmina Olha Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: keleyos21091979@gmail.com
tel.: +38 (057) 712-00-82

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
03.11.2023

Отримано після рецензування
Received after review
12.12.2023

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>
УДК: 616.832-004.2-036.17-06:616.89-008.46/47-036.8-07



Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу

Тесленко О.С., <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>, e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua
Товажнянська О.Л., <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>, e-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Clinical features of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis

Teslenko O.S., <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>, e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua
Tovazhnyanska O.L., <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>, e-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

Ключові слова:

розсіяний склероз, когнітивна дисфункція, нейропсихологічне тестування, тривалість захворювання, рівень інвалідизації.

Для кореспонденції:

Тесленко Олександра Сергіївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра неврології; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua

© Тесленко О.С.,
Товажнянська О.Л., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Когнітивна дисфункція у хворих на розсіяний склероз (РС) зустрічається досить часто, проте на неї не завжди звертають увагу, оскільки зниження когнітивних функцій досить часто маскуються за моторними, сенсорними та зоровими порушеннями. Необхідне активне розпитування пацієнтів та скринінг за нейрокогнітивними шкалами для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС, навіть на ранніх стадіях захворювання.

Мета роботи. Визначити частоту, вираженість та клінічні особливості когнітивних порушень у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу з урахуванням тривалості захворювання та ступеня інвалідизації пацієнтів.

Матеріали та методи. Було обстежено 67 пацієнтів зі встановленим діагнозом рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу. Всі обстежені хворі пройшли ретельне неврологічне, психометричне та інструментальне обстеження. Пацієнтів розподілено на 3 групи залежно від тривалості захворювання: 1-ша група – до 5 років (24 пацієнти), 2-га група – від 5 до 10 років (22 пацієнти), 3-тя група – понад 10 років (21 пацієнт). Для оцінки нейропсихологічного статусу хворих були використані тест число-символ SDMT та Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій MoCA.

Результати та їх обговорення. Проведений кореляційний аналіз показав наявність вірогідного зворотного зв'язку між балом за шкалою EDSS та балами за шкалами SDMT та MoCA ($r = -0,61$ ($p < 0,05$); $r = -0,63$ ($p < 0,05$) відповідно), що підтверджувало прогресуюче зниження когнітивних функцій у міру прогресування тяжкості захворювання та стану пацієнтів. Однак зв'язок між тривалістю захворювання та даними тестування когнітивних функцій виявився менш тісним й набував лише зворотної тенденції ($r = -0,29$ ($p > 0,05$); $r = -0,12$ ($p > 0,05$) для балів за шкалами SDMT та MoCA відповідно). Також, нами був отриманий вірогідний прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за шкалою MoCA та SDMT (в 1-й групі $r = 0,63$, $p < 0,05$, у 2-й групі $r = 0,89$, $p < 0,05$, у 3-й групі $r = 0,64$, $p < 0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання.

Висновки. Отримані дані кореляційного аналізу свідчать про зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень за балами тестування, ступенем інвалідизації пацієнтів та тривалістю захворювання.

Для цитування:

Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>

Key words:

multiple sclerosis, cognitive dysfunction, neuropsychological testing, duration of the disease, disability level.

For correspondence:

Teslenko Oleksandra Serhiivna
Kharkiv National Medical University of
the Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of Neurology;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua

© Teslenko O.S.,
Tovazhnyanska O.L., 2024

ABSTRACT

Background. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis is quite common, but attention is not always paid to it, since the decline of cognitive functions is often masked by motor, sensory, and visual disorders. Active patient questioning and neurocognitive screening are needed to identify cognitive impairment in patients with multiple sclerosis, even in the early stages of the disease.

The goal of the study is to determine the frequency, severity, and clinical features of cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, taking into account the duration of the disease and the level of disability of the patients.

Materials and Methods. 67 patients with a diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis were examined. All examined patients underwent a thorough neurological, psychometric, and instrumental examination. Patients were divided into 3 groups depending on the duration of the disease: 1st group up to 5 years (24 patients), 2nd group – from 5 to 10 years (22 patients), 3rd group more than 10 years (21 patients). The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA) were used to assess patients' neuropsychological status.

Results. The conducted correlation analysis showed the presence of a probable inverse relationship between the score on the EDSS scale and the scores on the SDMT and MoSA scales ($r = -0.61$ ($p < 0.05$); $r = -0.63$ ($p < 0.05$), respectively), which confirmed the progressive decline of cognitive functions as the severity of the disease and the patient's condition progressed. At the same time, the relationship between the duration of the disease and the data of cognitive function testing turned out to be less close and acquired only an inverse tendency ($r = -0.29$ ($p > 0.05$); $r = -0.12$ ($p > 0.05$) for scores on SDMT and MoCA scales, respectively). We also obtained a probable directly proportional correlation between the test scores on the MoCA scale and SDMT (in 1st group = 0.63, $p < 0.05$, in 2nd group = 0.89, $p < 0.05$, in the 3rd group $r = 0.64$, $p < 0.05$) in all studied groups, i.e. for all periods of the disease duration.

Conclusions. The obtained data of the correlation analysis indicate a relationship between the severity of cognitive impairment according to the test scores, the degree of disability of the patients, and the duration of the disease.

For citation:

Teslenko OS, Tovazhnyanska OL. Clinical features of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>

ВСТУП

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запальне демієлінізуювальне та нейродегенеративне захворювання, що призводить до пошкодження як білої, так і сірої речовини центральної нервової системи (ЦНС) [1, 2, 12]. РС переважно уражує молодих людей (від 18 до 40 років) і є однією з основних причин неврологічних порушень у цій віковій групі [1, 3]. Особливістю захворювання є одночасне ураження декількох різних відділів нервової системи, що призводить до широкого спектра різноманітних порушень, вираженість яких залежить від локалізації демієлінізуювального процесу [3].

Загальновідомо, що найбільш частими клінічними проявами захворювання є моторні, статико-координаторні, зорові порушення, розлади тазових функцій та черепної іннервації [3, 4]. Проте, останнім часом увагу дослідників та клініцистів привертає проблема когнітивних порушень при РС, які виникають приблизно у 70% пацієнтів протягом життя й можуть спостерігатися як на пізніх, так і ранніх стадіях захворювання [6, 7, 9]. Існують дані, що когнітивні порушення можуть навіть випереджати інші симптоми більше ніж на рік, та бути одними з основних проявів захворювання [9, 10, 18], зумовлюючи дезадаптацію та інвалідизацію пацієнтів та погіршуючи якість їхнього життя [5, 6, 15].

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease that leads to damage to both white and gray matter of the central nervous system (CNS) [1, 2, 12]. MS mainly affects young people (18 to 40 years old) and is one of the main causes of neurological disorders in this age group [1, 3]. A feature of the disease is the simultaneous damage to several different parts of the nervous system, which leads to a wide range of different disorders, the severity of which depends on the localization of the demyelinating process [3].

It is well known that the most common clinical manifestations of the disease are motor, static-coordinative, visual disorders, pelvic function disorders, and cranial innervation disorders [3, 4]. However, recently, the attention of researchers and clinicians has been drawn to the problem of cognitive impairment in MS, which occurs in about 70% of patients during their lifetime and can be observed both in the late and early stages of the disease [6, 7, 9]. There is evidence that cognitive disorders can even outpace other symptoms by more than a year and be one of the main manifestations of the disease [9, 10, 18], causing maladjustment and disability of patients and worsening their quality of life [5, 6, 15].

Ступінь інвалідизації у пацієнтів з РС визначається за допомогою шкали EDSS (Expanded Disability Status Scale). EDSS – це шкала оцінки функціональних систем ЦНС, яка використовується для опису прогресування захворювання у пацієнтів з РС та для оцінки тяжкості захворювання (ступеня інвалідизації) та ефективності лікування. Він складається з бальної системи з діапазоном від 0 (нормальний неврологічний статус) до 10 (смерть пацієнта внаслідок РС) та інтервалом 0,5 балів [31].

На сьогодні оцінка когнітивної функціональності хворих на РС за стандартами здійснюється за допомогою тестів SDMT та PASAT (3-тя частина). Але проведення цих тестів потребує специфічного допоміжного матеріалу та засобів, а також певних навичок, що обмежує їх широке використання у практиці лікарів-неврологів та сімейних лікарів, які зазвичай спостерігають за цією когортою пацієнтів. В той самий час, досить часто в загальній неврологічній практиці для визначення стану когнітивних функцій використовується Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (Шкала MoCA), ефективність якої у пацієнтів з РС є неоднозначною [4, 29, 30]. Деякі дослідження повідомляють, що використання MoCA не є специфічним для оцінки когнітивних функцій у пацієнтів, оскільки не враховує конкретні когнітивні сфери, які найчастіше зазнають ураження при РС [29, 30]. Проте, у деяких дослідженнях доведено, що MoCA є дієвим інструментом скринінгу, навіть порівняно зі стандартним нейропсихологічним тестуванням, яке переважно використовують при РС [20–22].

Таким чином, проблема раннього виявлення когнітивних порушень при РС, визначення дієвих інструментів оцінки стану та тяжкості когнітивних функцій у пацієнтів з РС є досі актуальною медико-соціальною проблемою. Потребують подальшого вивчення також, фактори ризику прогресування та особливості клінічної структури когнітивної дисфункції при РС.

Метою дослідження було визначити частоту, вираженість та деякі клінічні особливості когнітивних порушень у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип РС (PPPC) з урахуванням тривалості захворювання та ступеня інвалідизації пацієнтів.

The degree of disability in patients with MS is determined using the EDSS (Expanded Disability Status Scale). The EDSS is a scale for assessing the functional systems of the central nervous system, which is used to describe the progression of the disease in patients with MS and to assess the severity of the disease (degree of disability) and the effectiveness of treatment. It consists of a scoring system with a range from 0 (normal neurological status) to 10 (death of the patient due to MS) and an interval of 0.5 points [31].

Today, the assessment of the cognitive functionality of patients with MS is standards is carried out using the SDMT and PASAT tests (Part 3). But conducting these tests requires specific auxiliary material and tools, as well as certain skills, which limits their widespread use in the practice of neurologists and family doctors, who usually observe this cohort of patients. At the same time, quite often in general neurological practice, the Montreal cognitive function assessment scale (MoCA scale) is used to determine the state of cognitive functions, the effectiveness of which in patients with MS is ambiguous [4, 29, 30]. Some studies report that the use of MoCA is not specific for assessment of cognitive functions in patients, as it does not take into account specific cognitive areas that are most often affected in MS [29, 30]. However, a number of studies have shown that the MoCA is an effective screening tool, even compared to standard neuropsychological testing, which is mainly used in MS [20, 21, 22].

Thus, the problem of early detection of cognitive disorders in MS, determination of effective tools for assessing the state and severity of cognitive functions in patients with MS is still a relevant medical and social problem. Also, risk factors for progression and features of the clinical structure of cognitive dysfunction in MS require further study.

The aim of the study was to determine the frequency, severity and some clinical and some clinical features of cognitive impairment in patients with relapsing-remitting MS (RRMS), taking into account the duration of the disease and the degree of disability of patients.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Було обстежено 67 пацієнтів (жителів Харківської області), які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні № 1 Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік). Вік хворих коливався в межах від 19 до 65 років. Всі обстежені хворі на РС після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні пройшли ретельне неврологічне, психометричне та інструментальне обстеження. Ступінь тяжкості РС встановлювався відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS). Для оцінки нейропсихологічного статусу хворих були використані тест число-символ SDMT (для оцінки швидкості когнітивних процесів і візуальної корот-

We examined 67 patients from the Kharkiv region who were on inpatient treatment in the neurological department No. 1 of the Municipal Clinical Hospital of Kharkiv with a diagnosis of relapsing-remitting MS according to the criteria of McDonald (2018). The age of patients ranged from 19 to 65 years. All examined patients with MS after signing an informed consent to participate in this study underwent a thorough neurological psychometric and instrumental examinations. The severity of MS was determined according to the J. Kurtzke Disability Status Scale (EDSS).

To assess the neuropsychological status of patients, the SDMT number-symbol test (to assess the speed of cognitive processes and visual short-term memory) [18] and the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA Scale) [20] were used.

кочасної пам'яті) [18] та Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (Шкала MoCA) [20].

Пацієнтів було розподілено на три групи в залежності від тривалості захворювання: у 1-шу групу увійшли 24 пацієнти із тривалістю захворювання до 5 років (15 жінок та 9 чоловіків), середній вік пацієнтів – 37,86 роки (діапазон 19–57 років), у 2-гу групу – 22 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (15 жінок та 7 чоловіків), середній вік пацієнтів – 41,64 роки (діапазон 33–54 роки), у 3-тю групу увійшли 21 пацієнт із тривалістю захворювання понад 10 років (12 жінок та 9 чоловіків), середній вік пацієнтів – 49,33 роки (діапазон 32–65 років).

Середня тривалість захворювання у 1-й групі складала 2,302 роки (діапазон від 1 місяця до 4 років), у 2-й групі – 7,045 роки (діапазон від 5 до 10 років) і в 3-й – 17,095 роки (діапазон від 11 до 35 років).

Середній бал за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS) у 1-й групі складав $2,42 \pm 1,26$, у 2-й групі – $3,47 \pm 1,29$, у 3-й групі – $4,36 \pm 1,28$, відповідно.

The patients were divided into 3 groups depending on the duration of the disease: the 1st group included 24 patients with a duration of the disease up to 5 years (15 women and 9 men), the average age of the patients was 37.86 years (range 19–57 years), the 2nd group – 22 patients with a duration of the disease from 5 to 10 years (15 women and 7 men), the average age of the patients – 41.64 years (range 33–54 years), the 3rd group included 21 patients with a duration disease for more than 10 years (12 women and 9 men), the average age of patients – 49.33 years (range 32–65 years).

The average duration of the disease in the 1st group was 2.302 years (range from 1 month to 4 years). The average duration of the disease in the 2nd group was 7.045 years (range from 5 to 10 years). In the 3rd group, the average duration of the disease was 17.095 years (range from 11 to 35 years).

The average EDSS score in the 1st group was 2.42 ± 1.26 , in the 2nd group – was 3.47 ± 1.29 , in the 3rd group the average EDSS score – 4.36 ± 1.28 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Проведене клініко-неврологічне обстеження визначило основні клінічні синдроми в обстежених хворих на РРРС, які представлені в таблиці 1. Як видно з даної таблиці, провідними неврологічними синдромами традиційно були моторні, сенсорні та зорові порушення, мозочково-атактичний синдром.

The conducted clinical and neurological examination determined the main clinical syndromes in the examined patients with RRRS, which are presented in table 1. As can be seen from this table, the leading neurological syndromes were traditionally motor, sensory and visual disorders, cerebellar-ataxic syndrome.

Таблиця 1. Клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих на РРРС в залежності від тривалості захворювання
Table 1. Clinical and neurological characteristics of the examined patients with RRRS depending on the duration of the disease

Ознака / Sign	1-ша група / 1 group n = 24	2-га група / 2 group n = 22	3-тя група / 3 group n = 21	Всього / Total n = 67
Пірамідний синдром Pyramid syndrome	9 (37,5%)	6 (27,27%)	6 (28,57%)	21 (31,34%)
Моторні порушення (парези) Motor disorders (paresis)	8 (33,33%)	11 (50%)	14 (66,66%)	33 (49,25%)
Мозочково-атактичний синдром Cerebellar ataxic syndrome	10 (41,66%)	14 (63,63%)	15 (71,43%)	39 (58,21%)
Порушення функції тазових органів Dysfunction of the pelvic organs	3 (12,5%)	4 (18,18%)	5 (23,81%)	12 (17,91%)
Сенсорні порушення Sensory disorders	15 (62,5%)	11 (50%)	12 (57,14%)	38 (56,71%)
Зорові порушення Visual disturbances	11 (45,83%)	12 (54,54%)	8 (38,09%)	31 (46,27%)
Порушення черепної іннервації (стовбурові порушення) Disorders of cranial innervation (stem disorders)	3 (12,5%)	4 (18,18%)	3 (14,28%)	10 (14,92%)
Психічні порушення (тривога, депресія) Mental disorders (anxiety, depression)	2 (8,33%)	4 (18,18%)	5 (23,81%)	11 (16,42%)

Окремо ми проаналізували дані щодо частоти та структури когнітивних порушень на підставі скарг, які пацієнти активно висували, а також скарг, які визначалися при активному опитуванні пацієнтів (таблиця 2).

Як видно з таблиці 2 в 1-й групі скарги на когнітивні порушення (КП) висловлювали 8 з 24 пацієнтів, а при активному розпитуванні – ще 13 пацієнтів. Основними

Separately, we analyzed data on the frequency and structure of cognitive impairments based on complaints that patients actively raised, as well as complaints that were determined during an active patient survey (Table 2).

As can be seen from Table 2, 8 out of 24 patients in the 1st group complained about cognitive impairment, and 13 more patients during active questioning. The main

скаргами в цій групі були безпам'ятність та швидка втомлюваність при розумовій діяльності.

У 2-й групі когнітивні порушення відмічали 8 з 22 пацієнтів, а при активному розпитуванні – ще 12 пацієнтів. Основними скаргами серед пацієнтів другої групи були погіршення пам'яті та зниження концентрації уваги.

В 3-й групі скарги на когнітивні порушення висловлювали 7 з 21 пацієнтів, а при активному розпитуванні – ще 13 пацієнтів. Основними скаргами в цій групі були зниження концентрації уваги та погіршення, зниження пам'яті.

complaints in this group were forgetfulness and rapid fatigue during mental activity.

In the 2nd group, cognitive impairment was noted in 8 out of 22 patients, and during active questioning – in another 12 patients. The main complaints among patients in the second group were memory impairment and reduced concentration.

In the 3rd group, 7 out of 21 patients complained about cognitive impairment, and during active questioning – 13 more patients. The main complaints in this group were a decrease in concentration and deterioration, a decrease in memory.

Таблиця 2. Когнітивні порушення у хворих на PPPC за даними опитування
Table 2. Cognitive disorders in patients on RRRS according to survey data

Ознака / Sign	1-ша група / 1 group n = 24	2-ра група / 2 group n = 22	3-тя група / 3 group n = 21	Всього / Total n = 67
Когнітивні порушення: Cognitive impairments:	21 (87,5%)	20 (90,91%)	20 (95,24%)	61 (91,04%)
Скарги на КП / Complaints about CP				
– самостійно від пацієнтів – independently of patients	8 (33,33%)	8 (36,36%)	7 (33,33%)	23 (34,33%)
– при активному розпитуванні – during active questioning	13 (54,16%)	12 (54,54%)	13 (61,9%)	38 (56,72%)
Порушення пам'яті / Memory impairment				
– самостійно від пацієнтів – independently of patients	1 (4,16%)	4 (18,18%)	5 (23,81%)	10 (14,93%)
– при активному розпитуванні – during active questioning	2 (8,33%)	5 (22,73%)	6 (28,57%)	13 (19,4%)
Всього / Total	3	9	11	23
Зниження концентрації уваги / Decreased concentration of attention				
– самостійно від пацієнтів – independently of patients	1 (4,16%)	2 (9,09%)	1 (4,76%)	4 (5,97%)
– при активному розпитуванні – during active questioning	3 (12,5%)	3 (13,64%)	4 (19,05%)	10 (14,93%)
Всього / Total	4	5	5	14
Безпам'ятність / Forgetfulness				
– самостійно від пацієнтів – independently of patients	4 (16,66%)	1 (4,54%)	–	5 (7,46%)
– при активному розпитуванні – during active questioning	6 (25%)	1 (4,54%)	–	7 (10,45%)
Всього / Total	10	2	–	12
Швидка втомлюваність при розумовій діяльності / Rapid fatigue during mental activity				
– самостійно від пацієнтів – independently of patients	2 (8,33%)	1 (4,54%)	1 (4,76%)	4 (5,97%)
– при активному розпитуванні – during active questioning	2 (8,33%)	3 (13,64%)	3 (14,29%)	8 (11,94%)
Всього / Total	4	4	4	12

Для об'єктивізації стану когнітивних функцій у пацієнтів з PPPC було проведено нейропсихологічне тестування з використанням тесту SDMT та Монреальської шкали оцінки пізнавальних функцій (Шкала MoCA).

SDMT набув широкого використання серед клініцистів та дослідників, тому що є простим у використанні, швидким (90 секунд), надійним при повторному тестуванні та має високу чутливість для точного визначення пацієнтів з когнітивними порушеннями та

Neuropsychological testing was performed using the SDMT test and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA Scale) to objectively assess the state of cognitive functions in patients with RRRS.

The SDMT has gained widespread use among clinicians and researchers because it is easy to use, quick (90 seconds), test-retest-reliable, and highly sensitive to accurately identify patients with and without cognitive impairment [18, 23, 24]. The SDMT is the most effective tool for assessing cognitive functions, including

без них [18, 23, 24]. SDMT є найбільш ефективним інструментом для оцінки когнітивних функцій, зокрема швидкості обробки інформації, зорової робочої пам'яті та концентрації уваги, порушення яких зазвичай спостерігається при РС, навіть на ранніх стадіях захворювання [23, 24, 27]. У деяких літературних джерелах було продемонстровано, що SDMT дуже добре корелює з тяжкістю та ступенем структурних уражень головного мозку [23, 27]. Також, SDMT є єдиним тестом, включеним в усі комплекси нейропсихологічного тестування, які зазвичай використовують для діагностики когнітивної дисфункції у пацієнтів з РС [27]. Крім того, в деяких дослідженнях повідомлялось, що результати SDMT є діагностично важливими для майбутнього прогнозування зниження когнітивних функцій [25–27].

Проведене тестування за допомогою тесту SDMT пацієнтів з PPPC залежно від тривалості захворювання визначило у хворих 1-ї групи зниження середньої кількості опрацьованих знаків за тестом SDMT $36,5 \pm 2,7$. З них правильних відповідей було $35,1 \pm 2,7$. У 2-й групі середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складала $35,6 \pm 2,6$. З них правильних відповідей було надано $34,1 \pm 2,6$. У хворих на PPPC 3-ї групи середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складав $27,8 \pm 2,5$, з яких правильних відповідей було лише $26,3 \pm 2,5$. Отже, отримані дані об'єктивно підтверджували наявність когнітивних порушень у хворих на PPPC. Також, була визначена зворотна кореляційна залежність між результатом за тестом SDMT та тривалістю захворювання ($r = -0,3192$; $p = 0,0347$).

Існує багато даних щодо ефективності та достовірності виявлення когнітивних порушень за допомогою тестування за шкалою MoCA [20–22]. Вважається, що MoCA може бути використаний для когнітивного скринінгу пацієнтів з РС, оскільки він оцінює багато доменів, таких як зорово-просторові та виконавчі функції, увага (концентрація та комплексна увага), мова (швидкість та плавність мовлення), абстракція, пам'ять та відкладене пригадування, орієнтація. Також, тест має багато переваг: час проведення (менше ніж 10 хвилин), надійність та ефективність у виявленні когнітивних порушень в тих доменах, які переважно вражаються при РС, таких як зорово-просторові та виконавчі навички, увага та вербальні функції [22]. Так, в дослідженні Sandra Freitas, Sonia Batista, Ana Cristina Afonso та співавт. було обстежено 59 пацієнтів з розсіяним склерозом, а 59 пацієнтів складало групу контролю. Загальна бальна оцінка за шкалою MoCA була значно нижчою у пацієнтів із РС, порівняно зі здоровими особами контрольної групи без когнітивних порушень. За результатами дослідники визначають MoCA як надійний та чутливий інструмент скринінгу для виявлення когнітивних порушень, які спостерігаються у пацієнтів з РС [20].

Аналіз результатів тестування за шкалою MoCA показав, що у пацієнтів з PPPC 1-ї групи когнітивні порушення були виявлені у 21 з 24 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA складав $22,6 \pm 0,8$. У ході проведення тестування було виявлено порушення у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (87,5%), уваги (70,83%), вербальної швидкості,

speed of information processing, visual working memory, and concentration, which are commonly impaired in MS, even in the early stages of the disease [23, 24, 27].

In a number of literature sources, it has been demonstrated that SDMT correlates very well with the severity and degree of structural brain lesions [23, 27]. Also, the SDMT is the only test included in all neuropsychological testing complexes that are commonly used to diagnose cognitive dysfunction in patients with MS [27]. In addition, some studies have reported that SDMT results are diagnostically important for future prediction of cognitive decline [25, 26, 27].

Testing with the SDMT test of patients with RRRS, depending on the duration of the disease, determined a decrease in the average number of processed signs according to the SDMT test of 36.5 ± 2.7 in patients of the 1st group. Of them, there were 35.1 ± 2.7 correct answers.

In the 2nd group, the average number of processed signs according to the SDMT test was 35.6 ± 2.6 . Of them, 34.1 ± 2.6 correct answers were given. In patients with RRRS of the 3rd group, the average number of processed signs according to the SDMT test was 27.8 ± 2.5 , of which there were only 26.3 ± 2.5 correct answers. Therefore, the obtained data objectively confirmed the presence of cognitive disorders in patients with RRRS. Also, an inverse correlation was determined between the result of the SDMT test and the duration of the disease ($r = -0.3192$; $p = 0.0347$).

There is a lot of data on the effectiveness and reliability of detecting cognitive impairment using MoCA testing [20–22].

It is believed that MoCA can be used for cognitive screening of patients with MS, as it assesses many domains such as visuospatial and executive functions, attention (concentration and complex attention), language (speech speed and fluency), abstraction, memory and delayed recall, orientation. Also, the test has many advantages: administration time (less than 10 minutes), reliability and efficiency in detecting cognitive impairments in those domains that are mainly affected in MS, such as visual-spatial and executive skills, attention and verbal functions [22]. Thus, in the study of Sandra Freitas, Sonia Batista, Ana Cristina Afonso and co-authors, 59 patients with multiple sclerosis were examined, and 59 patients were a control group.

The MoCA total score was significantly lower in MS patients compared to healthy controls without cognitive impairment. According to the results, the researchers define the MoCA as a reliable and sensitive screening tool for detecting cognitive impairments observed in patients with MS [20].

Analysis of the results of testing on the MoCA scale in patients with PPRS of the 1st group, cognitive impairments were found in 21 of 24 patients, the average score on the MoCA scale was 22.6 ± 0.8 . During the testing, violations were found in the domains of visual-constructive and executive skills (87.5%), attention (70.83%), verbal speed, repetition of sentences (62.5%), delayed repetition, memory (62.5%).

In the 2nd group, cognitive impairments were found in 20 out of 22 patients. According to the MoCA scale, the average score was 22.1 ± 0.8 . We observed most

повторення речень (62,5%), відкладеного повторення, пам'яті (62,5%).

У 2-й групі когнітивні порушення були виявлені у 20 з 22 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA складав $22,1 \pm 0,8$. Найбільше порушень спостерігалось у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (90,9%), уваги (86,36%), відкладеного повторення, пам'яті (72,73%), вербальної швидкості, повторення речень (72,73%), абстракції (45,45%).

У 3-й групі когнітивні порушення були виявлені у 20 з 21 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA складав $21,8 \pm 0,8$. У даній групі спостерігалось зниження у доменах відкладеного повторення, пам'яті (95,24%), зорово-конструктивних та виконавчих навичок (90,48%), вербальної швидкості, повторення речень (80,95%), уваги (71,42%), абстракції (47,62%), орієнтації (38,09%).

Аналіз результатів тестування показав, що пацієнти в 1-й групі легко розуміли поставлене перед ними завдання, однак час, витрачений на виконання тестів, перевищував контрольні показники. Однак, пацієнтам у 2-й групі довелося кілька разів пояснювати завдання тестування і послідовність його виконання. Хворі 3-ї групи теж вимагали детальних повторних пояснень завдань, а також час для відпочинку між тестуваннями.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність вірогідного зворотного зв'язку між балом за шкалою EDSS та балами за шкалами SDMT та MoCA ($r = -0,61$ ($p < 0,05$); $r = -0,63$ ($p < 0,05$) відповідно), що підтверджувало прогресуюче зниження когнітивних функцій у міру прогресування тяжкості захворювання та стану пацієнтів. В той самий час, зв'язок між тривалістю захворювання та даними тестування когнітивних функцій виявився менш тісним й набував лише зворотної тенденції ($r = -0,29$ ($p > 0,05$); $r = -0,12$ ($p > 0,05$) для балів за шкалами SDMT та MoCA відповідно). Також, нами був отриманий вірогідний прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за шкалою MoCA та SDMT (в 1-й групі $r = 0,63$, $p < 0,05$, у 2-й групі $r = 0,89$, $p < 0,05$, у 3-й групі $r = 0,64$, $p < 0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання. Це підтверджує можливість використання шкали MoCA для обстеження пацієнтів з РППС.

Проведене дослідження показало, що порушення когнітивних функцій у хворих на РППС досить часто відходять на другий план, маскуючись за моторними, сенсорними та зоровими порушеннями. Проте, при активному розпитуванні та тестуванні було виявлено широку розповсюдженість й когнітивних порушень (у 87,5%; 90,9%; 95,2% обстежених пацієнтів на РППС в першій, другій та третій групах відповідно), що свідчить про важливість активного розпитування при обстеженні даної когорти пацієнтів. Основними скаргами при цьому були скарги на безпам'ятність, зниження концентрації уваги, швидку втомлюваність при розумовій діяльності, погіршення та зниження пам'яті. Було відмічено, що зі збільшенням тривалості захворювання у пацієнтів зростає частота скарг на когнітивні порушення та різноманітність таких скарг.

Проведене нами тестування за нейрокогнітивними шкалами підтвердило, що когнітивні порушення є одним з провідних синдромів при РППС зі зростан-

impairments in domains of visual-spatial and executive functions (90.9%), attention (86.36%), delayed recall, memory (72.73%), verbal fluency, sentence repetition (72.73%), abstraction (45.45%).

In the 3rd group, cognitive impairments were found in 20 out of 21 patients, and the average MoCA score was 22.1 ± 0.8 . We observed a decline in domains of delayed recall, memory (95.24%), visual-spatial and executive functions (90.48%), verbal fluency, sentence repetition (80.95%), attention (71.42%), abstraction (47.62%), orientation (38.09%).

The analysis of testing results showed that patients of the 1st group easily understood the task, but the time it took them to finish the test exceeded control value. For patients of the 2nd group, we had to explain the tasks of the test and their sequence several times. Patients of the 3rd group also required detailed, repeated explanations of tasks, as well as rest between them.

The conducted correlation analysis showed the presence of a probable inverse relationship between the EDSS score and the SDMT and MoCA scores ($r = -0.61$ ($p < 0.05$); $r = -0.63$ ($p < 0.05$), respectively), which confirmed the progressive decline of cognitive functions as the severity of the disease and the patient's condition progressed. At the same time, the relationship between the duration of the disease and the data of cognitive function testing turned out to be less close and acquired only an inverse tendency ($r = -0.29$ ($p > 0.05$); $r = -0.12$ ($p > 0.05$) for SDMT and MoCA scores, respectively). We also obtained a probable direct proportional correlation between the MoCA and SDMT scores (in the 1st group $r = 0.63$, $p < 0.05$, in the 2nd group $r = 0.89$, $p < 0.05$, in the 3rd group $r = 0.64$, $p < 0.05$) in all studied groups, i.e., during all periods of the disease. These data confirm the possibility of using the MoCA scale for testing patients with RRMS.

The performed research showed that impairments of cognitive functions in patients with RRMS quite often go into the background, as they are masked by motor, sensory, and visual disorders. However, active questioning and testing showed wide occurrence of cognitive impairments (in 87.5%; 90.9%; 95.2% of patients with RRMS in the first, second, and third groups, respectively), which indicates the importance of active questioning when examining this patient cohort. The main complaints were forgetfulness, impaired concentration, quick tiredness when engaging in mental activity, and hypomnesia. It was also noted that the longer the duration of the disease in patients, the more frequently they complained about cognitive impairments and the more varied those complaints were.

The performed testing with neurocognitive scales confirmed that cognitive impairments are one of the leading syndromes (by both occurrence rate and number of affected domains) in RRMS that progress as the disease develops. When objectivizing complaints of patients according to the MoCA scale, we observed a deficit primarily in the domains of visual-spatial and executive functions, attention, verbal fluency, and sentence repetition. In patients with the longest duration of the disease, cognitive impairments manifested most often in the domains of delayed recall and memory. SDMT testing confirmed a progressing decline in information processing rate, visual working memory,

ням у міру збільшення тривалості захворювання як за частотою зустрічальності, так й за кількістю уражених доменів. При об'єктивізації скарг пацієнтів за шкалою MoCA дефіцит переважно спостерігався у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок, уваги, вербальної швидкості, повторення речень, а у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання когнітивні порушення найбільше проявлялись у доменах відкладеного повторення та пам'яті. Тестування за шкалою SDMT підтвердило прогресуюче зниження швидкості обробки інформації, зорової робочої пам'яті та концентрації уваги у міру зростання тривалості захворювання й зворотню корелявало із загальним балом EDSS, тобто порушеннями в інших функціональних системах.

При аналізі результатів тестування було виявлено зменшення бальної оцінки прямо пропорційне тяжкості РС за шкалою EDSS.

Отримані дані збігаються з даними літератури, що на ранніх стадіях РС когнітивний дефіцит спостерігається у швидкості обробки інформації та виконавчих функціях та/або уваги, а надалі, з прогресуванням захворювання, страждають домени пам'яті [9, 19]. Також, в деяких дослідженнях повідомлялось, що зниження швидкості обробки інформації може бути виявлено, навіть у пацієнтів у яких вперше діагностовано РРРС [14, 18, 28]. Порушення в ділянці обробки інформації включає підвищене відволікання та уповільнення розумового функціонування, що впливає на звичну діяльність пацієнтів та участь у повсякденному житті [9, 23]. Як і всі симптоми РС, когнітивні порушення можуть бути дуже різноманітними та відрізнятися за тяжкістю та ступенем прогресування. У деяких пацієнтів когнітивна дисфункція може прогресувати повільно, а в інших може спостерігатися значне зниження когнітивних функцій. Інколи когнітивні порушення можуть бути відносно помірними та легко компенсуватися, тоді як інші можуть впливати на функціонування в основних сферах повсякденного життя [8, 18].

Вплив тривалості захворювання на когнітивні порушення у пацієнтів з РС залишається суперечливим. Згідно з отриманими нами даними був виявлений лише слабкий зворотній кореляційний зв'язок між когнітивними порушеннями у пацієнтів з РРРС та тривалістю захворювання.

У деяких дослідженнях повідомляється про відсутність кореляції між тривалістю захворювання та когнітивними функціями [13], проте тенденція до збільшення частоти когнітивних порушень була виявлена у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання [14]. В той самий час в більшості досліджень автори вказують, що тісний зв'язок між когнітивними порушеннями та тривалістю захворювання визначався лише при прогресуючих типах РС (первинно-прогресуючий та вторинно-прогресуючий типи РС) [16, 17].

За результатами проспективного дослідження Euphrosyna Koutsouraki, Thaleia Kalatha та співавт. було виявлено кореляцію між когнітивним дефіцитом і тривалістю РС, а також між когнітивними порушеннями та типом захворювання. За висновками авторів, когнітивні порушення суттєво корелюють із прогресуванням захворювання [16].

and concentration, as the duration of the disease increased, and it was inversely correlated with total EDSS score, i.e., impairments in other functional systems.

When analyzing testing results, we found that the decrease in score was directly proportional to the severity of multiple sclerosis according to the EDSS scale.

The obtained data that showed that in early stages of MS, cognitive deficit is observed in information processing rate and executive functions and/or attention, and then, as the disease progresses, domains of attention decline, too, correspond with literature data [9, 19]. Moreover, in some studies, it was found that a decline in information processing rate could be detected even in patients who are primarily diagnosed with RRMS [14, 18, 28]. Impairments in the domain of information processing include increased distractibility and retardation of intellectual functioning, which has an impact on regular activity of patients and their everyday life [9, 23]. Like all symptoms of MS, cognitive impairments can be quite varied and differ according to severity and degree of progression. In some patients, cognitive dysfunction can progress slowly, whereas in other patients, a significant decline in cognitive functions can be observed. Sometimes, cognitive impairments can be relatively moderate and be easily compensated, while others may have an impact on functioning in the main spheres of everyday life [8, 18].

The impact of the disease's duration on cognitive impairments in patients with MS remains controversial. According to the obtained data, we found only weak inverse correlation between cognitive impairments in patients with RRMS and the duration of the disease.

Other studies report the absence of the correlation between the disease's duration and cognitive functions [13], although a tendency towards the increase in occurrence rate of cognitive impairments was found in patients with longer duration of the disease [14]. At the same time, most studies show that strong correlation between cognitive impairments and duration of the disease is found only in progressive types of MS (primary progressive and secondary progressive types of MS) [16, 17].

According to the results of a prospective study by Euphrosyna Koutsouraki, Thaleia Kalatha et al., the authors found the correlation between cognitive deficit and the duration of MS, as well as the correlation between cognitive impairments and type of the disease. The study concludes that cognitive impairments significantly correlate with the disease progression [16].

In our study, we also demonstrated the possibility of using the MoCA scale to diagnose cognitive impairments, even in mild forms of the disease in early stages of MS based on the presence of a close correlation between the MoCA and SDMT scores of all patient groups. In a study by Selma Sabanagic-Hajric et al. (2023), the impact of disability, duration, and type of the disease on cognitive functions in patients with MS was also assessed using the MoCA scale. The authors found that cognitive dysfunction was detected in 84.2% of patients with the score ≤ 4.5 according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS). The increased duration of the disease, disability, and progressive type of MS significantly correlated with a decline in cognitive functions.

Також в нашому дослідженні була показана можливість використання шкали МоСА для діагностики когнітивних порушень навіть при легких формах захворювання та ранніх стадіях РС на підставі наявності тісного кореляційного зв'язку між бальною оцінкою хворих всіх груп за шкалами SDMT та МоСА. В дослідженні Selma Sabanagic-Hajric та співавт. (2023) також було оцінено вплив інвалідності, тривалості та типу захворювання на когнітивні функції у пацієнтів з РС з використанням шкали МоСА. Автори визначили, що у 84,2% пацієнтів з балом $\leq 4,5$ за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS) була виявлена когнітивна дисфункція. При цьому більша тривалість захворювання та інвалідизація, прогресуючий тип РС достовірно корелювали зі зниженням когнітивних функцій. Частіше, когнітивні порушення були виявлені у пацієнтів з прогресуючим типом перебігу РС та з більшою тривалістю захворювання, особливо у сферах виконавчих функцій та мови [17].

За результатами нашого дослідження та даних літератури оцінка когнітивних функцій має бути включена в регулярний скринінг пацієнтів з РС, оскільки вони суттєво корелюють із прогресуванням захворювання.

More often, cognitive impairments were detected in patients with progressive type of MS and longer duration of the disease, especially in the domains of executive functions and speech [17].

According to the results of our work and literature data, the assessment of cognitive functions must be included in regular screening of patients with MS because they significantly correlate with the disease progression.

ВИСНОВКИ

Зниження когнітивних функцій досить часто маскуються за моторними, сенсорними та зоровими порушеннями, проте не поступаються їм за частотою та за впливом на якість життя. Необхідне активне розпитування пацієнтів та скринінг за нейрокогнітивними шкалами для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС навіть на ранніх стадіях захворювання. Отримані дані кореляційного аналізу свідчать про зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень (зниження швидкості обробки інформації, зорово-конструктивних та виконавчих навичок, вербальної швидкості, концентрації уваги та пам'яті) за балами тестування та ступенем інвалідизації пацієнтів та тривалістю захворювання.

Таким чином, діагностика когнітивних порушень у пацієнтів з РС має велике значення, оскільки це може бути визначальним фактором для прогнозування розвитку та особливостей когнітивної дисфункції, а також тяжкості перебігу захворювання в цілому.

CONCLUSIONS

Although decline in cognitive functions is often masked by motor, sensory, and visual disorders, it is not inferior to them in terms of occurrence rate and impact on life. Active patient questioning and neurocognitive screening tests are needed to identify cognitive impairments in patients with multiple sclerosis, even in the early stages of the disease. The obtained data of the correlation analysis indicate a relationship between the severity of cognitive impairment (decline in information processing rate, visual-spatial and executive functions, verbal fluency, concentration, and memory) according to the test scores, the degree of disability of the patients, and the duration of the disease.

Thus, diagnostics of cognitive impairments in patients with MS is of great importance, as it can be a determining factor for predicting development and features of cognitive dysfunction, and also severity of disease in general.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Yamout B.I., Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2018. № 38(2). P. 212–225. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
2. Oh J., Vidal-Jordana A., Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*. 2018. № 31(6). P. 752–759. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
3. Garg N., Smith T.W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015. № 5(9). e00362 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.362>
4. Brust J.M. Current Diagnosis & Treatment Neurology, Third edition. *LANGE medical book*. New York: McGraw-Hill Education; 2019. P. 250–257.
5. Chiaravalloti N.D., DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008. № 7(12). P. 1139–1151. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)

REFERENCES

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2018;38(2):212–25. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(6):752–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
3. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015;5(9):e00362. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.362>
4. Brust JM. Current Diagnosis & Treatment Neurology, Third edition. *LANGE medical book*. New York: McGraw-Hill Education; 2019;250–7. (In English).
5. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1139–51. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)

6. Amato M.P., Ponziani G., Siracusa G., Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*. 2001. № 58(10). P. 1602–1606. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
7. Schulz D., Kopp B., Kunkel A., Faiss J.H. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2006. № 253(8). P. 1002–1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
8. Van Schependorn J., D'hooghe M.B., Cleynehen K., D'hooghe M., Haelewyck M.C., De Keyser J., Nagels G. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015. № 21(1). P. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
9. Alosaimi F.D., AlMulhem A., Moscovici M., AlShalan H., Alqazlan M., Aldaif A., Sockalingam S. The Relationship between Psychosocial Factors and Cognition in Multiple Sclerosis. *Behavioural Neurology*. 2017. 6847070 P. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6847070>
10. Benedict R.H., Morrow S., Rodgers J., Hojnacki D., Bucello M.A., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014. № 20(13). P. 1745–1752. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458514533229>
11. Sandroff B.M., Schwartz C.E., DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016. № 263(11). P. 2158–2169. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8104-5>
12. Benedict R.H., Morrow S.A., Guttman B.W., Cookfair D., Schretlen D.J. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010. № 16(5). P. 829–835. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617710000688>
13. Maurelli M., Marchioni E., Cerretano R., Bosone D., Bergamaschi R. et al. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neuropsychological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992. № 86(2). P. 124–128. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05052.x>
14. Achiron A., Chapman J., Magalashvili D., Dolev M., Lavie M., Bercovich E. et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013. № 8(8). e71058 P. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071058>
15. Giakoulidou A., Messinis L., Nasios G. Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: An overview. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2019. № 22. P. 102–110.
16. Koutsouraki E., Kalatha T., Grosi E., Koukoulidis T., Michmizos D. Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2019;22:75–81. (In English).
17. Sabanagic-Hajric S., Memic-Serdarevic A., Sulejmanpasic G., Salihovic-Besirovic D., Kurtovic A., Bajramagic N., Mehmedika-Suljic E. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Relation to Disability, Duration and Type of Disease. *Mater Sociomed*. 2023. № 35(1). P. 23–27. DOI: <https://doi.org/10.5455/msm.2023.35.23-27>
18. Kalb R., Beier M., Benedict R.H., Charvet L., Costello K., Feinstein A. et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1665–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
19. Lacy M., Hauser M., Pliskin N., Assuras S., Valentine M.O., Reder A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(13):1765–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458513485981>
20. Freitas S., Batista S., Afonso A. C., Simões M. R., Sousa L., Cunha L., Santana I. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Apple Neuropsychol Adult*. 2018;25(1):57–70. DOI: <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1243108>
21. Dagenais E., Rouleau I., Demers M., Jobin C., Roger E., Chamelian L., Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013. № 40(3). P. 410–415. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0317167100014384>
22. Charest K., Tremblay A., Langlois R., Roger E., Duquette P., Rouleau I. Detecting Subtle Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis with the Montreal Cognitive Assessment. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020. № 47(5). P. 620–626. DOI: <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.97>
23. Riccitelli G.C., Pagani E., Rodegher M., Colombo B., Preziosa P., Andrea Falini A and co-authors. Rocca. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019. № 25(2). P. 204–216. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517743091>
6. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*. 2001;58(10):1602–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
7. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2006;253(8):1002–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
8. Van Schependorn J, D'hooghe MB, Cleynehen K, D'hooghe M, Haelewyck MC, De Keyser J, Nagels G. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(1):83–91. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
9. Alosaimi FD, AlMulhem A, Moscovici M, AlShalan H, Alqazlan M, Aldaif A, Sockalingam S. The Relationship between Psychosocial Factors and Cognition in Multiple Sclerosis. *Behavioural Neurology*. 2017;2017:6847070. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6847070>
10. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1745–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458514533229>
11. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016;263(11):2158–69. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8104-5>
12. Benedict RH, Morrow SA, Guttman BW, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010;16(5):829–35. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617710000688>
13. Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R et al. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neuropsychological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992;86(2):124–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05052.x>
14. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(8):e71058. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071058>
15. Giakoulidou A, Messinis L, Nasios G. Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: An overview. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2019;22:102–10. (In English).
16. Koutsouraki E, Kalatha T, Grosi E, Koukoulidis T, Michmizos D. Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2019;22:75–81. (In English).
17. Sabanagic-Hajric S, Memic-Serdarevic A, Sulejmanpasic G, Salihovic-Besirovic D, Kurtovic A, Bajramagic N, Mehmedika-Suljic E. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Relation to Disability, Duration and Type of Disease. *Mater Sociomed*. 2023;35(1):23–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5455/msm.2023.35.23-27>
18. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1665–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
19. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, Assuras S, Valentine MO, Reder A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(13):1765–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458513485981>
20. Freitas S, Batista S, Afonso AC, Simões MR, Sousa L, Cunha L, Santana I. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Apple Neuropsychol Adult*. 2018;25(1):57–70. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1243108>
21. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelian L, Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 201340(3):410–5. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0317167100014384>
22. Charest K, Tremblay A, Langlois R, Roger E, Duquette P, Rouleau I. Detecting Subtle Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis with the Montreal Cognitive Assessment. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;47(5):620–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.97>
23. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, Colombo B, Preziosa P, Andrea Falini A and co-authors. Rocca. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):204–16. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517743091>

24. Sonder J.M., Burggraaff J., Knol D.L., Polman C.H., Uitdehaag B. M.J. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014. № 20(4). P. 481–488. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458513501570>
25. Morrow S.A., O'Connor P.W., Polman C.H., Goodman A.D., Kappos L., Lublin F. D. et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010. № 16(11). P. 1385–92. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458510378021>
26. Morrow S.A., Jurgensen S., Forrestal F., Munchauer F.E., Benedict R.H. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*. 2011. № 258(9). P. 1603–1608. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5975-3>
27. Benedict R.H., DeLuca J., Phillips G., LaRocca N., Hudson L.D., Rudick R. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. № 23(5). P. 721–733. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
28. Rojas J.I., Murphy G., Sanchez F., Patrucco L., Fernandez M.C., Miguez J. et al. Thalamus volume change and cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *The Neuroradiology Journal*. 2018. № 31(4). P. 350–355. DOI: <https://doi.org/10.1177/1971400918781977>
29. McNicholas N., O'Connell K., Yap S.M., Killeen R.P., Hutchinson M., McGuigan C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM*. 2018. № 111(6). P. 359–364. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx070>
30. Oset M., Stasiolek M., Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis – How Much and How Important? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020. № 20. 22 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
31. Meyer-Moock S., Feng Y.S., Maeurer M., Dippel F.W., Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2014 № 14. 58 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
24. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(4):481–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458513501570>
25. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(11):1385–92. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458510378021>
26. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RH. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*. 2011;258(9):1603–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5975-3>
27. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(5):721–33. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
28. Rojas JI, Murphy G, Sanchez F, Patrucco L, Fernandez MC, Miguez J et al. Thalamus volume change and cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *The Neuroradiology Journal*. 2018;31(4):350–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1971400918781977>
29. McNicholas N, O'Connell K, Yap SM, Killeen RP, Hutchinson M, McGuigan C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM*. 2018;111(6):359–64. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx070>
30. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis – How Much and How Important? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20:22. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
31. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2014;14:58. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

Author of the manuscript consciously certifies that there is no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work.

Інформація про фінансування

Дослідження було виконано за відсутності зовнішнього фінансування.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз», номер державної реєстрації: 0123U104329, прикладна, термін виконання: 2020–2024 рр., керівник – доктор медичних наук, професор О.Л. Товажнянська.

Funding information

The study was conducted in the absence of external funding. The article is a fragment of the planned research work of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «The role of neurotrophic factors and inflammatory factors in the formation of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis», state registration number: 0123U104329, applied, implementation period: 2020–2024, Doctor of Medical Sciences, Professor O.L. Tovazhnyanska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Тесленко Олександра Сергіївна – аспірант кафедри неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua
тел.: +38 (057) 705-67-43

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Teslenko Oleksandra Sergeyevna – PhD Student of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: osteslenko.int15@knmu.edu.ua
tel.: +38 (057) 705-67-43

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, writing the article.

Товажнянська Олена Леонідівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

тел.: +38 (050) 700-40-21

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Tovazhnyanska Olena Leonidovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

tel.: +38 (050) 700-40-21

Author's contribution: data analysis and interpretation, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 12.12.2023	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 12.01.2024	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 13.03.2024	Опубліковано <i>Published</i> 29.03.2024
--	---	---	--



Зв'язок механічної дисинхронії міокарда лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих на коронарну хворобу серця, яким проводилась реваскуляризація

Мехтієва Фатма Барат кизи¹, <https://orcid.org/0009-0002-8959-1013>, e-mail: fatma.mehtieva@gmail.com
Більченко О.В.², <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>, e-mail: bilchenko.post@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the number of affected coronary arteries in patients with coronary heart disease who underwent revascularization

Mehtieva Fatma Barat kzyz¹, <https://orcid.org/0009-0002-8959-1013>, e-mail: fatma.mehtieva@gmail.com
Bilchenko O.V.², <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>, e-mail: bilchenko.post@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

дисинхронія міокарда, коронарна хвороба серця, реваскуляризація, трисудинне ураження, прогнозування, систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція, коронарні артерії, коронарографія, SYNTAX SCORE.

Для кореспонденції:

Більченко Олександр Вікторович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: bilchenko.post@gmail.com

© Мехтієва Фатма Барат кизи,
Більченко О.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Перспективним методом раннього виявлення дисфункції міокарда є оцінка механічної дисинхронії міокарда лівого шлуночка, ефективність використання якої в діагностиці трисудинного ураження показана тільки в єдиному дослідженні і потребує подальшого вивчення.

Мета роботи. Оцінити зв'язок кількості уражених коронарних артерій з наявністю механічної дисинхронії міокарда та її значення в прогнозуванні трисудинного ураження у хворих з коронарною хворобою серця.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 134 хворих, яким проводилась коронароангіографія з реваскуляризацією коронарних артерій. Хворі розподілялись на групи порівняння в залежності від кількості уражених коронарних артерій (без ураження, одна, дві та три коронарні артерії). Всім хворим визначали показники механічної дисинхронії міокарда за допомогою ультразвукового дослідження серця з використанням доплерівського дослідження та синхронізацією з ЕКГ.

Результати та їх обговорення. Найбільша відносна кількість хворих з дисинхронією міокарда була в групі з ураженням трьох коронарних артерій – 23 (52%), наявність дисинхронії міокарда мала достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE ($r = 0,18$, $p = 0,035$). Час пересування в аорту у хворих з ураженням трьох коронарних артерій достовірно більше, проте час пересування в легеневу артерію однаковий у групах порівняння. Внаслідок цієї різниці міжшлуночкова механічна затримка достовірно більше в групі з ураженням трьох коронарних артерій ($54,8 \pm 36,6$ мс; $p = 0,043$). Час до піку систолічної швидкості в групі з ураженням трьох коронарних артерій достовірно більше ($32,1 \pm 8,0$ мс; $p = 0,021$), в порівнянні з групою хворих без атеросклеротичного ураження, та має позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,190$, $p = 0,003$). ROC аналіз предикторних можливостей ураження трьох коронарних артерій комбінації факторів наявності дисинхронії міокарда, фракції викиду лівого шлуночка, інтервентрикулярної механічної затримки, середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості та співвідношення Е/А показав достатню чутливість (0,89) та специфічність (0,87).

Висновки. Хворі з ураженням трьох коронарних артерій мають достовірно вищу відносну частоту механічної дисинхронії міокарда, в порівнянні з хворими без ураження та з ураженням однієї або двох коронарних артерій; виявлено

зв'язок дисинхронії міокарда з трисудинним ураженням та SYNTAX SCORE.
Комбінація показників дисинхронії міокарда у прогнозуванні трисудинного ураження коронарних артерій має достатню чутливість та специфічність.

Для цитування:

Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко О.В. Зв'язок механічної дисинхронії міокарда лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 40–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-04>

Key words:

myocardial dyssynchrony, coronary heart disease, revascularization, 3-vessel lesion, prediction, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, coronary arteries, coronary angiography, SYNTAX SCORE.

For correspondence:

Bilchenko Oleksandr Viktorovich
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: bilchenko.post@gmail.com

© *Mehtieva Fatma Barat kyzy,*
Bilchenko O.V., 2024

ABSTRACT

Background. A promising method for early detection of myocardial dysfunction is the evaluation of mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium, the prognostic value of which in the diagnosis of 3-vessel lesions was shown only in a single study and requires further confirmation.

Purpose – to assess the relationship between the number of affected coronary arteries and the presence of mechanical dyssynchrony of the myocardium, and its significance in predicting 3-vessel lesions in patients with coronary heart disease.

Materials and Methods. 134 patients who underwent coronary angiography with revascularization of coronary arteries were included in the study. Patients were divided into comparison groups depending on the number of affected coronary arteries (without lesions, one, two and three coronary arteries). Variables of mechanical myocardial dyssynchrony were determined for all patients by ultrasound examination of the heart using Doppler examination and synchronization with the ECG.

Results. The largest relative number of patients with myocardial dyssynchrony was observed in the group with lesions of 3 coronary arteries – 23 (52%). The presence of myocardial dyssynchrony had a significant correlation with SYNTAX SCORE ($r=0.18$, $p=0.035$). The aortic pre-ejection interval in the group of patients with lesions of 3 coronary arteries was significantly longer compared to the group of patients without lesions of the coronary arteries, however, the pulmonary pre-ejection interval was the same in the comparison groups. As a result of this difference, interventricular mechanical delay was significantly greater in the group of patients with occlusion of 3 coronary arteries (54.8 ± 36.6 ms; $p=0.043$). The time to peak systolic velocity in the group of patients with lesions of 3 coronary arteries was significantly longer (32.1 ± 8.0 ms; $p=0.021$) compared to the group of patients without atherosclerotic lesions, which was confirmed by a positive correlation ($r=0.190$, $p=0.003$). The ROC analysis of the predictive capabilities of the combination of the factors of the presence of myocardial dyssynchrony, left ventricular ejection fraction, interventricular mechanical delay, root mean square deviation of the time to the peak of systolic velocity, and the E/A ratio in relation to lesions of 3 coronary arteries showed sufficient sensitivity (0.89) and specificity (0.87).

Conclusions. Patients with lesions to 3 coronary arteries have a significantly higher relative frequency of mechanical myocardial dyssynchrony compared to patients without and lesions of 1 or 2 coronary arteries; correlation of myocardial dyssynchrony with 3-vessel lesions and SYNTAX SCORE was also found. The combination of variables of myocardial dyssynchrony in terms of predicting 3-vessel occlusion of coronary arteries has sufficient sensitivity and specificity.

For citation:

Mehtieva Fatma Barat kyzy, Bilchenko OV. The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the number of affected coronary arteries in patients with coronary heart disease who underwent revascularization. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):40–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-04>

ВСТУП

Одним з перспективних методів раннього виявлення дисфункції міокарда є оцінка механічної дисинхронії міокарда (ДМ) лівого шлуночка [1]. Основними напрямками використання показників ДМ у хворих на коронарну хворобу серця (КХС), крім прогнозування відповіді на ресинхронізуючу терапію є оцінка вірогідності серцево-судинних подій та виявлення гібернізованого міокарда [2]. За даними

INTRODUCTION

The assessment of mechanical myocardial dyssynchrony (MD) of the left ventricle is one of the promising methods of early detection of myocardial dysfunction [1]. The assessment of the probability of cardiovascular events and the detection of hibernating myocardium are the main directions of using MD indicators in patients with coronary heart disease (CHD), in addition to predicting the response to resynchronization therapy [2].

обмеженої кількості досліджень майже одна третина пацієнтів з КХС мала значну ДМ, яка асоціювалась з попереднім інфарктом міокарда та наявністю ішемії міокарда, проте, попереднє черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та аортокоронарне шунтування (АКШ) не були незалежними предикторами ДМ [3]. Гемодинамічними факторами, пов'язаними з ДМ, є скорочувальна здатність міокарда, постнавантаження на шлуночки та частота серцевих скорочень, однак співвідношення між цими факторами відрізнялося протягом серцевого циклу [4]. Зменшення ДМ після реваскуляризації є корисним для прогнозування покращення прогнозу у пацієнтів з КХС [5, 6]. Останнім часом вивчається роль показників ДМ у підвищенні діагностичної точності виявлення трисудинної КХС, оскільки наявність у хворого ураження трьох коронарних артерій (КА) визначає зміну подальшої тактики лікування та є одним із критеріїв проведення реваскуляризації у хворих з хронічною КХС [7–9]. Проте, чутливість та специфічність використання показників ДМ в діагностиці трисудинного ураження показана тільки в єдиному одноцентровому дослідженні і потребує подальшого вивчення [10, 11].

Мета роботи – оцінити зв'язок кількості уражених КА і наявності механічної ДМ, та її значення в прогнозуванні трисудинного ураження у хворих на КХС, яким проводилась реваскуляризація.

According to a limited number of studies, almost one-third of patients with CHD had significant MD, which was associated with previous myocardial infarction and the presence of myocardial ischemia, however, previous percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) were not independent predictors of MD [3].

Hemodynamic factors which associated with MD are myocardial contractility, ventricular afterload, and heart rate, but the relationship between these factors varied throughout the cardiac cycle [4]. MD reduction after revascularization is useful for predicting improved prognosis in patients with CHD [5, 6]. Recently, the role of MD indicators in increasing the diagnostic accuracy of detecting 3-vessel CHD has been studied, since the presence of a lesion of 3 coronary arteries (CA) in a patient determines a change in further treatment tactics and is one of the criteria for revascularization in patients with chronic CHD [7–9]. However, at present, the sensitivity and specificity of the use of MD indicators in the diagnosis of 3 vascular lesions has been shown only in a single single-center study and requires further study [10, 11].

Objective – to evaluate the relationship between the number of affected CAs and the presence of mechanical MD, and its value in predicting 3 vascular lesions in patients with CHD who underwent revascularization.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведене одноцентрове дослідження на базі кардіологічного відділення Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 в рамках наукової теми «Патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності та методи її корекції у хворих з коронарною хворобою серця». В дослідження включались хворі, яким проводилась коронароангіографія з реваскуляризацією КА згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 року [12]. Дослідження дозволено комісією з біоетики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, всі хворі самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні.

У дослідження були включені 134 хворих, з яких 105 чоловіків (78,4%) та 29 жінок (21,6%) віком $56,2 \pm 9,7$ роки. У 64,1% хворих діагностована артеріальна гіпертензія, 56,7% мали хронічну серцеву недостатність, 44,0% супутній цукровий діабет 2-го типу. Хворі розподілялись на чотири групи порівняння в залежності від кількості уражених КА за даними коронароангіографії: в першу увійшли 26 хворих, в яких не було виявлено ураження КА, в 2-гу групу включені 35 хворих, в яких було виявлено атеросклеротичне ураження однієї КА (медіана SYNTAX SCORE 2.00 (0–18; 95% ДІ 0,562–3,44)), в 3-тю групу – 29 хворих з ураженням двох КА (медіана SYNTAX SCORE 5,00 (0–27; 95% ДІ 0,655–9,35)) та в 4-ту групу – 44 хворих з ураженням трьох КА (медіана SYNTAX SCORE 8.00 (2 – 25; 95% ДІ 5,361–10,64)).

A single-center investigation was conducted on the basis of the cardiology department of the Kharkiv Clinical Hospital on railway transport No. 1 within the framework of the scientific topic «Pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure and methods of its correction in patients with coronary heart disease», No. 0122U600032. The investigation included patients who underwent coronary angiography with CA revascularization according to the recommendations of the European Society of Cardiology in 2018 [12]. The study was approved by the bioethics commission of the Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, all patients independently signed informed consent to participate in a scientific non-interventional clinical investigation.

134 patients were included in the investigation, of which 105 men (78.4%) and 29 women (21.6%) aged 56.2 ± 9.7 years. 64.1% of patients the hypertension was diagnosed, 56.7% had chronic heart failure, and 44.0% had type II diabetes mellitus. Patients were divided into 4 groups of comparison depending on the number of affected CAs according to coronary angiography data. The first group included 26 patients which had no CA damage, the 2nd group included 35 patients in whom atherosclerotic lesions of one CA were detected (median SYNTAX SCORE 2.00 (0 – 18; 95% CI 0.562–3.44)), the 3^d group consists 29 patients with lesions of two CA (median SYNTAX SCORE 5.00 (0 – 27; 95% CI 0.655–9.35)) and the 4th group consists 44 patients with lesions of three CA (median SYNTAX SCORE 8.00 (2 – 25; 95% CI 5.361 – 10.64)).

Всім хворим до проведення коронарографії визначали показники механічної ДМ: SPWMD (затримку активації заднебічної стінки лівого шлуночка), APEI (час пересування в аорту, PPEI (час пересування в легеневу артерію), IVMD (інтервентрикулярна механічна затримка), яка включає запис вихідного тракту ЛШ (верхівковий п'ятикамерний вид) і вихідного тракту ПШ (парастернальний вид магістральних судин за короткою віссю) і обчислення різниці в часі між початком зубця Q на ЕКГ і початком відтоку ЛШ і часом між початком Q і початком відтоку ПШ, LVFT (час наповнення лівого шлуночка), LVET (час вигнання з лівого шлуночка), IVRT (час ізовольюмичного розслаблення ЛШ), DT (час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків), To (час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості), To-SD (середньоквадратичне відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ), Ts (час до піку систолічної швидкості), Ts-SD середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ, за допомогою ультразвукового дослідження серця на апараті SiemensAcUSONSC 2000, (США) згідно з міжнародними рекомендаціями Американської спільноти з ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярного зображення [13] з використанням датчика від 3,5 до 7 МГц. Були використані М-режим, 2D-режим, імпульсно-хвильова та тканинна доплерографія згідно з загальноприйнятою методикою [14]. Ехо-КГ синхронізували з реєстрацією ЕКГ у чотирьох серцевих циклах зі стандартних доступів.

Електронна база даних формувалась за допомогою програми Excel for Windows, статистичний аналіз проводився за допомогою програми Jamovi-2.4.11. Для перевірки гіпотези нормальності розподілення використовували тест Колмогорова–Смірнова. З метою перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при нормальному розподілі використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а при розподілі, відмінному від нормального, використовували критерій Краскела–Уоллеса. Кореляційний аналіз проводився з використанням коефіцієнту кореляції рангу Спірмена. Чутливість та специфічність показників ДМ у діагностиці трисудинного ураження КА оцінювали за допомогою ROC аналізу. Довірчий інтервал встановлювався на рівні 95%.

Mechanical MD parameters were determined for all patients before coronary angiography, SPWMD (left ventricular posterior wall activation delay), APEI (aortic transit time, PPEI (pulmonary artery transit time), IVMD (interventricular mechanical delay), which includes recording of the LV outflow tract (apical 5-chamber view) and the LV outflow tract (parasternal view of the main vessels along the short axis) and calculation of the time difference between the beginning of the Q wave on the ECG and the beginning of LV outflow and the time between the beginning of Q and the beginning of LV outflow, LVFT (left ventricular filling time ventricle), LVET (left ventricular ejection time), IVRT (LV isovolumic relaxation time), DT (deceleration time of early ventricular filling flow), To (time from the beginning of the QRS complex to the beginning of the peak systolic velocity), To-SD (mean standard deviation time to the onset of LV systolic velocity), Ts (time to peak systolic velocity), Ts-SD of the mean standard deviation of the time to peak LV systolic velocity – (Yu index) using ultrasound of the heart on the SiemensAcUSONSC 2000 device, (USA) according to the international recommendations of the American of the echocardiography community and the European Association for Cardiovascular Imaging [13] using a 3.5 to 7 MHz sensor.

The following were used: M-mode, 2D-mode, pulse-wave and tissue dopplerography according to generally accepted methods [14]. Echo-KG was synchronized with ECG registration in four cardiac cycles from standard accesses.

The electronic database was created using the Excel for Windows program, statistical analysis was performed using the Jamovi-2.4.11 program. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test the hypothesis of normality of distribution. In order to check the equality of mean values in two selective totalities, the Student's t-test for independent selective totalities was used for a normal distribution, and the Kruskal–Wallace test was used for a non-normal distribution. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient. The sensitivity and specificity of MD indicators in the diagnosis of 3 vascular lesions of CA were evaluated using ROC analysis. The confidence interval was set at the level of 95%.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

У першій групі 6 хворих (23%) мали дисинхронію міокарда, в другій групі – 12 (34%), в третій групі – 8 хворих (27,5%). Найбільша відносна кількість хворих з ДМ спостерігалась у групі з ураженням трьох КА – 23 (52%). Хворі з ДМ мали більший SYNTAX SCORE (медіана 5,00 (0–27; 95% ДІ 1,05–3,95) в порівнянні з хворими без ДМ (медіана 2,50 (0 – 18; 95% ДІ 3,05–6,95), також наявність ДМ мала достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE ($r = 0,18$, $p = 0,035$).

Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у групі хворих з ураженням трьох КА була достовірно нижче, в порівнянні з групами хворих без ураження КА, та мала помірної сили негативний кореляційний зв'язок з кількістю уражених КА ($r = -0,312$, $p = 0,028$).

The 6 patients (23%) in the first group had myocardial dyssynchrony, 12 patients (34%) – in the second group, and 8 patients (27.5%) in the third group. The largest relative number of patients with MD was observed in the group with lesions of 3 CAs – 23 (52%). Patients with MD had a higher SYNTAX SCORE (median 5.00 (0 – 27; 95% CI 1.05–3.95)) compared to patients without MD (median 2.50 (0 – 18; 95% CI 3.05–6.95), also the presence of MD had a significant correlation with SYNTAX SCORE ($r=0.18$, $p=0.035$).

The left ventricular ejection fraction (LVEF) in the group of patients with lesions of 3 CAs was significantly lower compared to the groups of patients without CA lesions and had a moderately strong negative correlation with

Показник APEI у групі хворих з ураженням трьох КА був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА ($p = 0,049$) в той же час показник PPEI був однаковим у групах порівняння. Внаслідок цієї різниці показник міжшлуночкової ДМ IVMD був достовірно більше в 4-й групі хворих в порівнянні з хворими без ураження КА ($p = 0,043$) (таблиця 1) і мав достовірний кореляційний зв'язок з кількістю уражених КА ($r = 0,153$, $p = 0,011$), проте не корелював з SYNTAX SCORE.

the number of affected CAs ($r=-0.312$, $p=0.028$). The APEI index in the group of patients with lesions of 3 CAs was significantly higher in comparison with the group of patients without CA lesions ($p=0.049$), while the PPEI index was the same in groups of the comparison. As a result of this difference, the indicator of interventricular MD IVMD was significantly higher in the 4th group of patients compared to patients without CA lesions ($p=0.043$) (table 1) and had a reliable correlation with the number of affected CAs ($r=0.153$, $p=0.011$), but did not correlate with SYNTAX SCORE.

Таблиця 1. Показники механічної ДМ у хворих на КХС залежно від кількості уражених КА за даними коронароангіографії (M±sd)

Table 1. Variables of mechanical MD in patients with CHD depending on the number of affected coronary arteries according to coronary angiography data (M±sd)

Показники, мс Indexes, ms	Кількість уражених коронарних артерій / Number of affected coronary arteries			
	Група 1 / Group 1	Група 2 / Group 2	Група 3 / Group 3	Група 4 / Group 4
	без ураження / without damage (n = 26)	1 КА / 1 CA (n = 35)	2 КА / 2 CA (n = 29)	3 КА / 3 CA (n = 44)
SPWMD	43,3 ± 23,5	47,8 ± 32,2	51,1 ± 37,7	56,3 ± 38,0
APEI	106,6 ± 23,0	110,0 ± 28,8	112,1 ± 32,0	120,0 ± 31,5*
PPEI	66,4 ± 4,6	64,9 ± 8,9	65,1 ± 9,2	66,3 ± 9,2
IVMD	41,3 ± 24,7	45,9 ± 31,3	47,7 ± 35,3	54,8 ± 36,6*
LVFT	53,3 ± 7,0	51,5 ± 8,2	51,6 ± 9,2	49,3 ± 9,8*
LVET	331,3 ± 20,2	327,2 ± 21,4	329,5 ± 24,6	334,6 ± 28,4
IVRT	76,8 ± 6,9	75,4 ± 7,7	75,4 ± 8,7	75,5 ± 9,3
DT	215,2 ± 19,4	215,4 ± 25,2	213,1 ± 28,0	211,4 ± 30,9
To-SD	15,0 ± 2,4	15,6 ± 3,9	15,5 ± 4,2	16,6 ± 4,1
Ts-SD	27,8 ± 6,3	29,5 ± 8,3	28,9 ± 8,9	32,1 ± 8,0*

Примітки: Показники ДМ:

SPWMD – затримка активації заднебічної стінки ЛШ;
APEI – час пересування в аорту;
PPEI – час пересування в легеневу артерію;
IVMD – міжшлуночкова механічна затримка;
LVFT – час наповнення ЛШ, LVET – час вигнання з ЛШ;
IVRT – час ізовольюмічного розслаблення ЛШ);
DT – час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків;
To – час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості;
To-SD – середньоквадратичне відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ;
Ts – час до піку систолічної швидкості;
Ts-SD – середньоквадратичне відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ;
* – $p < 0,05$ між групами порівняння 1-ї та 4-ї

Notes:

MD indicators:
SPWMD – LV posterior wall activation delay;
APEI – aortic transit time;
PPEI – pulmonary artery transit time;
IVMD – interventricular mechanical delay;
LVFT – LV filling time;
LVET – LV ejection time;
IVRT – time isovolumic relaxation of the LV);
DT – the time of slowing down of the flow of early ventricular filling;
To – the time from the beginning of the QRS complex to the beginning of the peak systolic velocity;
To-SD – the root mean square deviation of the time to the beginning of the systolic velocity of the LV;
Ts – the time to the peak of the systolic velocity;
Ts-SD – of mean standard deviation of time to peak LV systolic velocity;
* – $p<0.05$ between comparison groups 1 and 4

Показник атріовентрикулярної ДМ LVFT в 4-й групі хворих був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА ($p = 0,0031$), та мав достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE ($r=0,217$, $p=0,011$),

The indicator of atrio-ventricular MD LVFT in the 4th group of patients was significantly higher in comparison with the group of patients without CA lesions ($p=0.0031$) and had a significant correlation with SYNTAX SCORE

а LVET не відрізнявся достовірно між групами порівняння. Серед показників внутрішньо-вентрикулярної ДМ час To мав тенденцію до збільшення в групі хворих з ураженням трьох КА в порівнянні з групою хворих без уражень КА, але різниця не досягла достовірності. Проте, час Ts у групі хворих з ураженням трьох КА був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА ($p = 0,021$), що підтверджувалось позитивним кореляційним зв'язком ($r = 0,190$, $p = 0,003$). SPWMD не був пов'язаний з кількістю уражених КА, проте мав достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE ($r = 0,197$, $p = 0,021$). Співвідношення E/A мало тенденцію до збільшення в групі 4 в порівнянні з групою 1 та мало достовірний кореляційний зв'язок з кількістю КА з атеросклеротичним ураженням ($0,159$, $p = 0,042$) та з SYNTAX SCORE ($r = 0,222$, $p = 0,009$).

Проведений ROC аналіз прогностичних можливостей комбінації факторів: наявності ДМ, ФВЛШ (%), показників IVMD (мс), Ts-SD (мс) та E/A щодо ураження трьох КА (рис. 1).

($r=0.217$, $p=0.011$), and LVET did not differ significantly between groups of comparison. Among the indicators of intraventricular MD, the «To» time had a tendency to increase in the group of patients with lesions of 3 CAs in comparison with the group of patients without lesions of CAs, but the difference did not reach significance. However, Ts time in the group of patients with lesions of 3 CAs was significantly longer compared to the group of patients without CA lesions ($p=0.021$), which was confirmed by a positive correlation ($r=0.190$, $p=0.003$). SPWMD was not associated with the number of CAs affected, but had a significant correlation with SYNTAX SCORE ($r=0.197$, $p=0.021$). The E/A ratio tended to increase in group 4 compared to group 1 and had a significant correlation with the number of CAs with atherosclerotic lesions (0.159 , $p=0.042$) and with SYNTAX SCORE ($r=0.222$, $p=0.009$).

The ROC analysis of the prognostic possibilities of the combination of factors: the presence of MD, FVLSH (%), IVMD indicators (ms), Ts-SD (ms) and E/A in relation to the damage of 3 CAs (Fig. 1.).

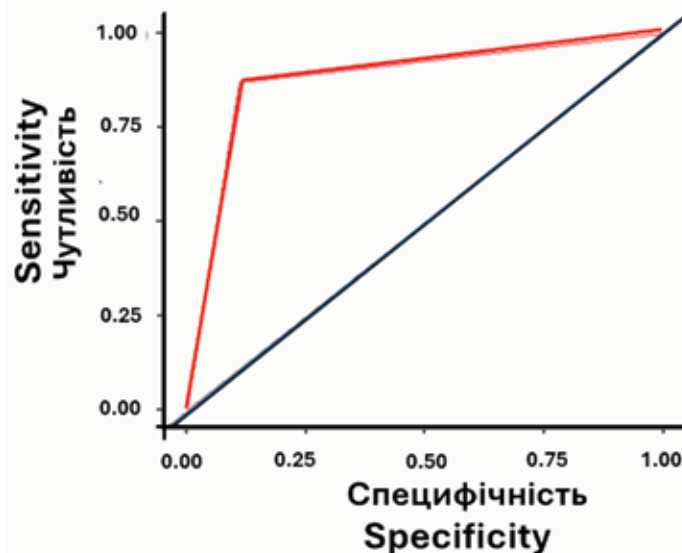


Рис. 1. ROC крива комбінована. Сумарний аналіз предикторних можливостей факторів наявності ДМ, ФВЛШ, показників IVMD (мс), Ts-SD (мс) та E/A щодо прогнозування ураження трьох КА

Fig. 1. The ROC curve combined. Summarized analysis of the predictive capabilities of MD, EFLV, IVMD (ms), Ts-SD (ms) and E/A variables in predicting the lesion of 3 CAs

Комбінація показників ДМ у відношенні прогнозування трисудинного ураження КА має достатню чутливість (0,89) та специфічність (0,87), що підтверджує перспективи застосування її в клінічній практиці.

У нашому дослідженні показана значно більша відносна частота наявності механічної ДМ у хворих на КХС з ураженням трьох КА. Виявлено збільшення IVMD та часу Ts, що може бути проявом ішемічної кардіоміопатії та порушенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з багатосудинним ураженням КА. Раніше нами було показано, що повна оклюзія КА призводить до значного збільшення проявів ДМ, як внутрішньо-шлуночкової, так і міжшлуночкової та атріовентрикулярної [15]. У невеликому дослідженні Aljaroudi W. та співавт. не вдалось виявити зв'язку ДМ з розміром ішемічного ураження [16], проте було показано, що наявність ДМ,

The combination of MD indicators in terms of predicting 3 vascular lesions of CA has sufficient sensitivity (0.89) and specificity (0.87), which confirms the prospects of its use in clinical practice.

Our study showed a significantly higher relative frequency of mechanical MD in patients with CHD with damage to 3 CAs. An increase in IVMD and Ts time was revealed, which may be a manifestation of ischemic cardiomyopathy and a violation of the systolic and diastolic function of the left ventricle in patients with multivessel CA damage. We previously showed that complete CA occlusion leads to a significant increase in the manifestations of MD, both intraventricular, inter-ventricular, and atrioventricular [15]. In a small investigation by Aljaroudi W. et al., it was not possible to detect the relationship of MD with the size of the ischemic lesion [16], however, it was shown that the presence

зокрема, збільшення Ts-SD є несприятливим прогностичним фактором у короткостроковому періоді після проведення аорто-коронарного шунтування [17].

Також в групі з ураженням трьох КА виявлено достовірно меншу ФВЛШ, що корелювало з наявністю ДМ. Раніше було показано, що у хворих з ішемією міокарда, падіння ФВЛШ у відповідь на навантаження корелює з наявністю механічної ДМ [18]. Відзначалось, що зміни ФВЛШ у відповідь на навантаження дають більш важливу інформацію, ніж ФВЛШ у стані спокою [11], проте, дані, отримані в нашому дослідженні показують, що ФВЛШ у стані спокою може використовуватись у комбінації з показниками ДМ для прогнозування трисудинного ураження КА. Виявлення тяжкого багатосудинного ураження КА стикається з труднощами через збалансовану ішемію [19], внаслідок чого вивчається можливість використання показників ДМ для покращення точності діагностики, однак, доцільність такого підходу продовжує дискутуватись [10]. Дані нашого дослідження дозволяють розглядати можливість застосування показників ДМ, отриманих за допомогою ультразвукового дослідження серця для покращення прогнозування трисудинного ураження КА, що підтверджує дані Garcia-Cardenas M. та співавт. [11].

of MD, in particular, an increase in Ts-SD is an unfavorable prognostic factor in the short-term period after aorto-coronary shunting [17].

Also, in the group with lesions of 3 CAs, a significantly smaller LVEF was found, which correlated with the presence of MD. It was previously shown that in patients with myocardial ischemia, the drop in LVEF in response to exercise correlates with the presence of mechanical MD [18]. It was noted that changes in LVEF in response to exercise provide more important information than LVEF at rest [11], however, the data obtained in our study show that LVEF at rest can be used in combination with MD indicators to predict 3 vascular lesion of CA. Detection of severe multivessel lesions of the CA faces difficulties due to balanced ischemia [19], as a result of which the possibility of using MD indicators to improve the accuracy of diagnosis is being studied, however, the feasibility of such an approach continues to be debated [10]. The data of our investigation allow us to consider the possibility of using MD indicators obtained by ultrasound of the heart to improve the prediction of 3-vessel vascular lesions of CA, which confirms the data of Garcia-Cardenas M. and co-authors [11].

ВИСНОВКИ

Хворі на КХС з ураженням трьох коронарних артерій, яким проводилась реваскуляризація, мали значно більшу частоту виявлення ДМ (52%) в порівнянні з хворими без ураження та ураженням однієї або двох КА. Показники внутрішньо-шлуночкової (Ts), міжшлуночкової (IVMD) та атріовентрикулярної (LVFT) ДМ мали зв'язок з ураженням трьох КА та SYNTAX SCORE;

Комбінація показників ДМ у відношенні прогнозування трисудинного ураження КА має достатню чутливість та специфічність, що створює перспективи застосування її в клінічній практиці.

CONCLUSIONS

Patients with CHD with lesions of 3 CAs who underwent revascularization had a significantly higher frequency of detection of MD (52%) compared to patients without lesions and lesions of one or two CAs. Indicators of intraventricular (Ts), interventricular (IVMD) and atrioventricular (LVFT) MD were related to the damage of 3 CAs and SYNTAX SCORE;

The combination of MD indicators in terms of predicting 3 vascular lesions of CA has sufficient sensitivity and specificity, which creates prospects for its use in clinical practice.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fudim M., Dalgaard F., Fathallah M. et al. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021. № 28. P. 2174–2184. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01758-0>
2. Ha L.N., Trung N.T.T., Son M.H. et al. Prognostic Role of Diastolic Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony by Gated Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in Post-Myocardial Infarction. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2023. № 22(2). P. 108–113. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1764304>
3. Hämmäläinen H., Corvaci A., Laitinen J. et al. Myocardial ischemia and previous infarction contribute to left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021. № 28. P. 3010–3020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02316-9>
4. Monge García M.I., Jian Z., Hatib F. et al. Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolic performance: An in vivo experimental study. *Physiological Reports*. 2023. № 11(4). e15607 p. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.15607>
5. Fujito H., Yoda S., Hatta T. et al. Prognostic value of the normalization of left ventricular mechanical dyssynchrony after revascularization in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2022. № 37. P. 1395–1410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02045-8>
6. Fujito H., Yoda S., Hatta T. et al. Prognostic significance of left ventricular dyssynchrony assessed with nuclear cardiology for the prediction of major cardiac events after revascularization. *Internal Medicine*. 2021. № 60. P. 3679–3692. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6995-20>

REFERENCES

1. Fudim M., Dalgaard F., Fathallah M. et al. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28:2174–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01758-0>
2. Ha LN, Trung NTT, Son MH et al. Prognostic Role of Diastolic Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony by Gated Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in Post-Myocardial Infarction. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2023;22(2):108–13. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1764304>
3. Hämmäläinen H, Corvaci A, Laitinen J et al. Myocardial ischemia and previous infarction contribute to left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28:3010–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02316-9>
4. Monge García MI, Jian Z, Hatib F et al. Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolic performance: An in vivo experimental study. *Physiological Reports*. 2023;11(4):e15607. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.15607>
5. Fujito H, Yoda S, Hatta T et al. Prognostic value of the normalization of left ventricular mechanical dyssynchrony after revascularization in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2022;37:1395–410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02045-8>
6. Fujito H, Yoda S, Hatta T et al. Prognostic significance of left ventricular dyssynchrony assessed with nuclear cardiology for the prediction of major cardiac events after revascularization. *Internal Medicine*. 2021;60:3679–92. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6995-20>

7. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020. № 382. P. 1395–1407. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
8. Jing T., Wang Y., Li Y. et al. Diagnosis, Treatment, and Management for Chronic Coronary Syndrome: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *International Journal of Clinical Practice*. 2023. № 2023. 9504108 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/9504108>
9. Vassiliki' Cousoumbas G., Casella G., Di Pasquale G. What is the role of coronary revascularization to recover the contractility of the dysfunctional heart? *European Heart Journal*. 2023. № 25. P. B75–B78. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad072>
10. Jalkh K., AlJaroudi W. Left ventricular mechanical dyssynchrony: A potential new marker for 3-vessel CAD. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023. № 30(3). P. 1230–1234. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03232-4>
11. Garcia-Cardenas M., Espejel-Guzman A., Antonio-Villa N. E. et al. Diagnosis, performance and added value of assessing ventricular dyssynchrony by phase analysis in patients with three-vessel disease: A single-center cross-sectional study in Mexico. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023. № 30(3). P. 1219–1229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03136-9>
12. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2020. № 14. P. 1435–1534. DOI: https://doi.org/10.4244/EIJY19M01_01
13. Edvardsen T., Asch F.M., Davidson B. et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022. № 23. P. E6–E33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244>
14. Poulidakis E., Aggeli C., Kappos K. et al. Echocardiography for the management of patients with biventricular pacing: Possible roles in cardiac resynchronization therapy implementation. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018. № 59(6). P. 306–312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.02.006>
15. Bilchenko O., Mehtieva F.B. kyzy, Bilchenko A. The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the degree of coronary artery occlusion in patients with coronary artery disease. *Emergency medicine*. 2023. № 19(4). P. 249–256. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
16. Aljaroudi W., Koneru J., Heo, Iskandrian A.E. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2011. № 18(1). P. 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9296-1>
17. Liu J., Fan R., Li C. L. et al. Predictive value of left ventricular dyssynchrony for short-term outcomes in three-vessel disease patients undergoing coronary artery bypass grafting with preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. № 9. 1036780 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1036780>
18. Corte's C.M., Aramayo G.E., Barboza P.E. et al. Impact of early post-stress (99m)Tc sestamibi ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging on the detection of ischemic LV dyssynchrony: an early step in the stunning cascade. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021. № 37. P. 1789–1798. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02145-4>
19. Shimizu M., Kimura S., Fujii H. et al. Machine Learning for Multi-Vessel Coronary Artery Disease Prediction on Electrocardiogram Gated Single-Photon Emission Computed Tomography. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2023. № 9(1). P. 11–18. DOI: <https://doi.org/10.17996/anc.22-00155>
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1395–407. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
8. Jing T, Wang Y, Li Y et al. Diagnosis, Treatment, and Management for Chronic Coronary Syndrome: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *International Journal of Clinical Practice*. 2023;2023:9504108. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/9504108>
9. Vassiliki' Cousoumbas G, Casella G, Di Pasquale G. What is the role of coronary revascularization to recover the contractility of the dysfunctional heart? *European Heart Journal*. 2023;25:B75–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad072>
10. Jalkh K, AlJaroudi W. Left ventricular mechanical dyssynchrony: A potential new marker for 3-vessel CAD. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023 Jun;30(3):1230–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03232-4>
11. Garcia-Cardenas M, Espejel-Guzman A, Antonio-Villa NE et al. Diagnosis, performance and added value of assessing ventricular dyssynchrony by phase analysis in patients with three-vessel disease: A single-center cross-sectional study in Mexico. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023;30(3):1219–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03136-9>
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2020;14:1435–534. DOI: https://doi.org/10.4244/EIJY19M01_01
13. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23:E6–33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244>
14. Poulidakis E, Aggeli C, Kappos K et al. Echocardiography for the management of patients with biventricular pacing: Possible roles in cardiac resynchronization therapy implementation. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018;59(6):306–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.02.006>
15. Bilchenko O, Mehtieva FB kyzy, Bilchenko A. The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the degree of coronary artery occlusion in patients with coronary artery disease. *Emergency medicine*. 2023;19(4):249–56. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
16. Aljaroudi W, Koneru J, Heo J, Iskandrian AE. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2011;18(1):36–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9296-1>
17. Liu J, Fan R, Li CL et al. Predictive value of left ventricular dyssynchrony for short-term outcomes in three-vessel disease patients undergoing coronary artery bypass grafting with preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1036780. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1036780>
18. Corte's CM, Aramayo GE, Barboza PE et al. Impact of early post-stress (99m)Tc sestamibi ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging on the detection of ischemic LV dyssynchrony: an early step in the stunning cascade. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37:1789–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02145-4>
19. Shimizu M, Kimura S, Fujii H et al. Machine Learning for Multi-Vessel Coronary Artery Disease Prediction on Electrocardiogram Gated Single-Photon Emission Computed Tomography. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2023;9(1):11–8. DOI: <https://doi.org/10.17996/anc.22-00155>

Перспективи подальших досліджень

Виходячи з отриманих у дослідженні даних, подальшими перспективами є визначення доцільності використання показників механічної дисинхронії міокарда відповідно до запропонованої моделі у прогнозуванні трисудинного ураження у хворих на коронарну хворобу серця та прийняття рішень про тактику ведення хворого, а саме доцільності проведення ревазуляризації у хворих зі стабільною коронарною хворобою серця. Перевірка цієї гіпотези є метою наступної фази досліджень.

Prospects for further research

Based on the data obtained in the study, further prospects for research are determining the feasibility of using indicators of mechanical myocardial dyssynchrony according to the proposed model in predicting 3 vascular lesions in patients with coronary heart disease and making decisions about patient management tactics, namely the feasibility of revascularization in patients with stable coronary heart disease. Testing this hypothesis is the goal of the next phase of research.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності та методи її корекції у хворих з коронарною хворобою серця», номер державної реєстрації: 0122U600032, прикладна, термін виконання: 2022–2027 рр., керівник – завідувач кафедри терапії № 1 Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор О.В. Більченко.

Financed by the state budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned research theme of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure and methods of its correction in patients with coronary heart disease», state registration number: 0122U600032, applied, implementation period: 2022–2027, supervisor – Head of the Department of Therapy No. 1 of the Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor O.V. Bilchenko.

Подяка

Acknowledgments

Подяка колективу Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 за сприяння в проведенні дослідження.

Thanks to the team of the Kharkiv Clinical Hospital on railway transport No. 1 for assistance in conducting the study.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мехтієва Фатма Барат кизи – аспірантка кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: fatma.mehtieva@gmail.com
тел.: +38 (099) 912-84-45

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Більченко Олександр Вікторович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії № 1 Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: bilchenko.post@gmail.com
тел.: +38 (095) 899-17-60

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Mehtieva Fatma Barat Kyzy – PhD-Student of the Department of Internal Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: fatma.mehtieva@gmail.com
tel.: +38 (099) 912-84-45

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article.

Bilchenko Oleksandr Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy No. 1 of the Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: bilchenko.post@gmail.com
tel.: +38 (095) 899-17-60

Author's contribution: research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
24.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-05>
УДК: 616.89-008-053.2/5-(1-07)



Результати скринінгу психічного здоров'я дітей, що вимушено покинули Україну в 2022 році

Шлєєнкова Г.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9775-4324>, e-mail: shleenkova@karazin.ua

Кулик С.А.², <https://orcid.org/0009-0006-1232-4485>, e-mail: s.kulyk@asklepios.com

Шевченко Н.С.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

Черкашин М.М.¹, <https://orcid.org/0009-0005-8163-5976>, e-mail: mikle_med@ukr.net

Головіна О.В.¹, <https://orcid.org/0009-0008-9600-7405>, e-mail: golovina@karazin.ua

Носова О.М.³, <https://orcid.org/0009-0001-1762-1255>, e-mail: lenok.iozdp@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Асклепіус Клініка Бармбек, Рубенкамп 220, 22307, Гамбург, Німеччина

³Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Results of mental health screening of children who were forced to leave Ukraine in 2022

Shlieienkova H.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9775-4324>, e-mail: shleenkova@karazin.ua

Kulyk S.A.², <https://orcid.org/0009-0006-1232-4485>, e-mail: s.kulyk@asklepios.com

Shevchenko N.S.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

Cherkashyn M.M.¹, <https://orcid.org/0009-0005-8163-5976>, e-mail: mikle_med@ukr.net

Golovina O.V.¹, <https://orcid.org/0009-0008-9600-7405>, e-mail: golovina@karazin.ua

Nosova O.M.³, <https://orcid.org/0009-0001-1762-1255>, e-mail: lenok.iozdp@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Asklepios Klinik Barmbek, Rübenkamp 220, 22307 Hamburg, Germany

³State Institution «Institute for children and adolescences health care
of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

посттравматичний стресовий розлад,
діти, підлітки.

Для кореспонденції:

Шлєєнкова Ганна Олександрівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра педіатрії;
просп. Ювілейний, буд. 52-А, м. Харків,
Україна, 61153;
e-mail: shleenkova@karazin.ua

© Шлєєнкова Г.О., Кулик С.А.,
Шевченко Н.С., Черкашин М.М.,
Головіна О.В., Носова О.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Внаслідок російської агресії багато громадян України змушені емігрувати до безпечних країн. З початку війни з України виїхало понад 17 мільйонів людей. Під час війни населення піддається постійному стресовому фактору, який не є однорідним. У деяких людей це пов'язано з перебуванням у зоні бойових дій, обстрілами та перебуванням в укриттях. Для інших це викликане вимушеною міграцією, відривом від родини, важкою адаптацією до нового соціального середовища. Найбільш вразлива категорія – діти та підлітки. Серед дітей і підлітків, які змушені шукати притулку в чужих країнах, найбільш поширений посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

Мета роботи. Аналіз психічного стану та ризику розвитку ПТСР у дітей та підлітків, що були вимушені виїхати з України під час війни.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 50 дітей віком від 8 до 17 років (середній вік $11,2 \pm 2,4$), які виїхали до країн Європи після початку збройного конфлікту в Україні.

Результати та їх обговорення. Середній загальний бал PTSST становив 19 балів [QR 15; 23]; $42,0 \pm 6,9\%$ респондентів мали високий ризик розвитку посттравматичного стресового розладу (бал PTSST ≥ 21); $44,0 \pm 7,1\%$ – середній ризик розвитку ПТСР (PTSST від 10 до 20), $14,0 \pm 4,9\%$ – низький рівень травматичного стресу (PTSST ≤ 10). Таким чином, 86% дітей мали значні психологічні прояви та потребували консультації спеціаліста і кваліфікованої допомоги. При аналізі ступеня дитячого травматичного стресу залежно від віку виявлено, що діти 7–10 років значно більше схильні до ризику розвитку ПТСР, що підкреслює вразливість цього періоду життя.

Висновки. Згідно з опитуванням, психічний стан дітей зазнає значних змін, навіть коли вони виїжджають за кордон і перебувають у безпечних умовах. Діти віком від 7 до 10 років виявилися найбільш чутливими до впливу стресових факторів та ризику розвитку ПТСР. Встановлено взаємозалежність батьківського впливу та стану психічного здоров'я дітей, який визначався освітнім рівнем батьків.

Для цитування:

Шлеєнкова Г.О., Кулик С.А., Шевченко Н.С., Черкашин М.М., Головіна О.В., Носова О.М., Результати скринінгу психічного здоров'я дітей, що вимушено покинули Україну в 2022 році. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 49–56. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-05>

Key words:

post-traumatic stress disorder, children, adolescents.

For correspondence:

Shleenkova Anna Oleksandrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
52-A Yuvileyniy Ave., Kharkiv, Ukraine,
61153;
e-mail: shleenkova@karazin.ua

© *Shleenkova G.O., Kulik S.A.,
Shevchenko N.S., Cherkashin M.M.,
Golovina O.V., Nosova O.M., 2024*

ABSTRACT

Background. As a result of Russian aggression, many citizens of Ukraine are forced to migrate to safe countries. Since the beginning of the war, more than 17 million people have left Ukraine. During the war, the population is exposed to a constant stress factor that is not homogeneous. For some people, this is due to being in the war zone, exposure to shelling, and staying in shelters. For others, it is caused by forced migration, separation from family, and difficult adaptation to a new social environment. The most vulnerable category is children and adolescents. Among children and adolescents who are forced to seek refuge in foreign countries, the most common post-traumatic stress disorder (PTSD).

Purpose – analysis of the mental state and risk of PTSD in children and adolescents who were forced to leave Ukraine during the war.

Materials and Methods. We studied 50 children aged 8 to 17 years (mean age: 11.2±2.4) who had left for European countries after the outbreak of the armed conflict in Ukraine.

Results. The median total score of the PTSST was 19 points [QR 15; 23]; 42.0±6.9% of respondents were at high risk of developing post-traumatic stress disorder (PTSST score ≥ 21); 44.0±7.1% of children had an average risk of developing PTSD (PTSST from 10 to 20), 14.0±4.9% had a low level of traumatic childhood stress (PTSST ≤ 10). Thus, 86% of children had significant psychological manifestations that will require specialist consultation and qualified assistance. When analysing the degree of childhood traumatic stress depending on the child's age, it was found that children aged 7–10 years were significantly more at risk of developing PTSD, which highlights the vulnerability of this period of life.

Conclusions. According to the survey, children undergo significant changes in their mental state, even when they travel abroad and stay in safe conditions. Children aged 7 to 10 were the most sensitive to the impact of stress factors and the risk of developing PTSD. The interdependence of parental influence and the state of children's mental health, which was determined by the educational level of parents, was established.

For citation:

Shleenkova GO, Kulik SA, Shevchenko NS, Cherkashin MM, Golovina OV, Nosova OM. Results of mental health screening of children who were forced to leave ukraine in 2022. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):49–56. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-05>

ВСТУП

Російська військова агресія проти України призвела до численної вимушеної міграції населення в безпечні країни Європи. З початку війни з України виїхало понад 17 мільйонів людей [1, 2]. Найбільшу частину біженців прийняла Польща – від 1,5 до 2 мільйонів. В основному це були молоді жінки з дітьми [3, 6]. На другому місці за кількістю переселенців з України знаходиться Німеччина. Так, станом на квітень 2023 року Німеччина прийняла понад мільйон біженців, які покинули свої домівки, у тому числі майже 200 000 дітей та підлітків [4, 5].

Під час війни населення знаходиться під впливом постійного стресового фактора, який не є однорідним. Для частини людей це зумовлено перебуванням в зоні бойових дій, наявністю обстрілів, перебуванням в укриттях. Для інших – вимушеною міграцією, розлученням з близькими людьми, важкою адаптацією до нового соціального середовища [6, 7]. В будь-якому

INTRODUCTION

Russia's military aggression against Ukraine has resulted in a large-scale forced migration of the population to safe countries in Europe. Since the beginning of the war, more than 17 million people have left Ukraine [1, 2]. Poland received the largest number of refugees – from 1.5 to 2 million. Most of them were young women with children [3, 6]. Germany is the second largest host country for refugees from Ukraine. Thus, as of April 2023, Germany has hosted more than a million refugees who fled their homes, including almost 200,000 children and adolescents [4, 5].

During the war, the population is exposed to a constant stress factor that is not homogeneous. For some people, this is due to being in the war zone, exposure to shelling, and staying in shelters. For others, it is caused by forced migration, separation from family, and difficult adaptation to a new social environment [6, 7]. In any case, the most vulnerable category is children and adolescents.

разі найбільш вразливою категорією є діти та підлітки. Численні нещодавні збройні конфлікти і війни (наприклад, в Афганістані, Колумбії, Іраку, Сомалі, Судані, Сирії, Югославії) призвели до того, що в сучасному суспільстві з'явилися ціле покоління дітей, які не можуть уникнути спогадів про жах, втечу, пережите насильство та свідчення вбивств членів сім'ї [7, 12]. За даними деяких досліджень переживання такої травми може призвести до постійних змін нейронних зв'язків у мозку [7, 9]. Очевидно, що пов'язані з ними негаразди та травми можуть мати серйозні негативні наслідки в подальшому житті, як фізичні, так і психічні [1, 4, 13]. Реакція кожної дитини на стрес індивідуальна та залежить від багатьох факторів, таких як вік, стать, економічний статус родини, освіта батьків, проблеми інтеграції до суспільства в країні, де вимушена мешкати дитина [1, 2, 10]. За даними літератури посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і депресія є одними з найпоширеніших психологічних розладів у дітей і підлітків-біженців, що вимушені шукати притулок. Так, за даними Blackmore et al., 2020, згідно з нещодавнім мета-аналізом поширеність ПТСР складала близько 22%, депресії – 14% [7].

Можна припустити, що багато дітей і підлітків, які вимушені були виїхати з України, також мають подібні психологічні проблеми внаслідок війни, особливо тому, що значна частина населення країни вже кілька років страждає від насильницького конфлікту [2, 11]. Крім того, у сучасному цифровому світі навіть діти, які виїхали з України на ранньому етапі війни та не були свідками бойових дій, часто продовжують опосередковано відчувати конфлікт через широке висвітлення в ЗМІ, через соціальні медіа та зв'язок з членами сімей, які залишилися в Україні [12–14]. Враховуючи зазначене вище, існує необхідність в ранньому виявленні психологічних ризиків розвитку ПТСР з метою запобігання негативних довгострокових наслідків для психічного здоров'я.

Мета роботи – аналіз психічного стану та ризику розвитку ПТСР у дітей та підлітків, що були вимушені виїхати з України під час війни.

Numerous recent armed conflicts and wars (for example, in Afghanistan, Colombia, Iraq, Somalia, Sudan, Syria, Yugoslavia) have led to the emergence of a whole generation of children in modern society who cannot escape the memories of horror, flight, violence and witnessing the death of family members [7, 12]. According to some studies, experiencing such trauma can lead to permanent changes in neural connections in the brain [7, 9]. Obviously, the associated adversity and trauma can have serious negative consequences, both physical and mental, in later life [1, 4, 13]. Each child's reaction to stress is unique and depends on many factors, such as age, gender, economic status of the family, parents' education, and problems of integration into society in the country where the child is forced to live [1, 2, 10]. According to the literature, post-traumatic stress disorder (PTSD) and depression are among the most common psychological disorders among refugee children and adolescents forced to seek asylum. Thus, according to Blackmore et al., 2020, a recent meta-analysis estimated the prevalence of PTSD at around 22% and depression at 14% [7].

It can be assumed that many children and adolescents who were forced to leave Ukraine also have similar psychological problems as a result of the war, especially as a significant part of the country's population has been suffering from violent conflict for several years [2, 11]. In addition, in today's digital world, even children who left Ukraine at an early stage of the war and did not witness the fighting often continue to experience the conflict indirectly through extensive media coverage, social media and contact with family members who remained in Ukraine [12, 13, 14]. Given the above mentioned, there is a need for early detection of psychological risks of PTSD in order to prevent negative long-term mental health consequences.

Objective of the study. Analysis of the mental state and risk of PTSD in children and adolescents who were forced to leave Ukraine during the war.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходилось 50 дітей віком від 8 до 17 років (середній вік: $11,2 \pm 2,4$), що виїхали до країн Європи після початку збройного конфлікту на території України. Дослідження проводились згідно з принципами Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики та законів України.

Було проведено скринінг психічного здоров'я за допомогою опитувальника «Pediatric Traumatic Stress Screening Tool» (PTSST), розробленого для виявлення та управління педіатричним травматичним стресом у закладах первинної медичної допомоги та центрах захисту прав дітей, кафедрою педіатрії Університету штату Юта та Центру безпечних

MATERIALS AND METHODS

We studied 50 children aged 8 to 17 years (mean age: $11,2 \pm 2,4$) who had left for European countries after the outbreak of the armed conflict in Ukraine. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, relevant WHO guidelines, the International Council for Medical Research Societies, the International Code of Medical Ethics and the laws of Ukraine.

Mental health screening was conducted using the Pediatric Traumatic Stress Screening Tool (PTSST), developed to identify and manage paediatric traumatic stress in primary care and child protection centres by the Department of Paediatrics at the University of Utah and the Centre for Safe and Healthy Families at Intermountain Healthcare Primary Children's Hospital [8]. According to the authors' recommendation, the level of

і здорових сімей при первинній дитячій лікарні Intermountain Healthcare [8]. За рекомендацією авторів рівень ризику розвитку ПТСР оцінюється в балах від 0 до 48 (0 – 10 балів – легкий ризик або відсутність ризику формування ПТСР, 10 – 20 – помірний, 21 та більше – високий).

Дослідження проводилося з травня по жовтень 2023 року, через 15–19 місяців після російського вторгнення в Україну. Анкетування проводилось після надання письмової згоди на участь у дослідженні та обробки персональних даних.

Математична обробка даних проводилася методом варіаційної статистики. Дані перевірені щодо відповідності даних закону нормального розподілу Гауса. При розподілі, відмінному від нормального, ознаки описували у вигляді медіани (Me), 25 та 75 перцентилів [25%; 75%]. Ознаки двох незалежних вибірок порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (p_u), ознаки трьох незалежних вибірок за допомогою критерію Краскела-Уолліса (K-W) (p_{k-w}). При порівнянні двох величин різницю між ними вважали статистично значущою при досягнутому рівні $p < 0,05$.

risk of developing PTSD is assessed in points from 0 to 48 (0–10 points – low risk or no risk of PTSD, 10–20 – moderate, 21 and more – high).

The study was conducted from May to October 2023, 15–19 months after the Russian invasion of Ukraine. The survey was conducted after providing written consent to participate in the study and to the processing of personal data.

Mathematical processing of the data was carried out using the method of variation statistics. The data was checked for compliance with the Gaussian normal distribution law. In the case of a non-normal distribution, the signs were described as median (Me), 25th and 75th percentiles [25%; 75%]. The characteristics of 2 independent samples were compared using the Mann–Whitney U-test (p_u), the characteristics of 3 – independent samples using the Kruskal–Wallis (K-W)-test (p_{k-w}). When comparing two values, the difference between them was considered statistically significant at the level of $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Серед осіб, які взяли участь у дослідженні, хлопчики склали $44,0 \pm 7,0\%$ (22 особи), дівчатка – $56,0 \pm 7,0\%$ (28 осіб). Більша частина дітей мешкала в Німеччині – 92% (46/50), а також у Великобританії – 6% (3/50) та в Чехії – 2% (1/50). Всі діти на момент анкетування відвідували навчальні заклади та вивчали мову країни, в якій проживали. Детальний аналіз соціально-демографічної характеристики: вік, стать, рівень освіти батьків наведений у таблиці 1.

Among the individuals who took part in the study, boys accounted for $44,0 \pm 7,0\%$ (22 people), and girls – $56,0 \pm 7,0\%$ (28 people). Most of the children lived in Germany – 92% (46/50), followed by the UK – 6% (3/50) and the Czech Republic – 2% (1/50). At the time of the survey, all children were attending school and learning the language of the country in which they lived. A detailed analysis of the socio-demographic characteristics: age, gender, and level of parental education is presented in Table 1.

Таблиця 1. Соціально-демографічна характеристика учасників (n = 50)
Table 1. Socio-demographic characteristics of the participants (n=50)

Соціально-демографічні показники Socio-demographic characteristics	%	N
Вік 7 – 10 років / Age 7 – 10 years old	$44,0 \pm 7,1$	22
Вік 11 – 13 років / Age 11 – 13 years old	$32,0 \pm 5,6$	16
Вік 14 – 17 років / Age 14 – 17 years old	$24,0 \pm 6,1$	12
Стать (дівчата)/Gender (girls)	$56,0 \pm 7,0$	28
Батьки мають вищу освіту / Parents have higher education	$38,0 \pm 6,8$	19
Батьки мають середню або середню спеціальну освіту Parents have vocational or semi professional education	$62,0 \pm 6,8$	31

Аналіз отриманих відповідей при анкетуванні показав, що медіана загального бала PTSST складала 19 балів [QR 15; 23]; у $42,0 \pm 6,9\%$ (21/50) респондентів спостерігався високий ризик розвитку посттравматичного стресового розладу (бали PTSST ≥ 21); $44,0 \pm 7,1\%$ (22/50) дітей мали середній ступінь ризику розвитку ПТСР (PTSST від 10 до 20), $14,0 \pm 4,9\%$ (7/50) низький рівень травматичного дитячого стресу (PTSST ≤ 10). Таким чином, у 86% дітей мали місце значущі психологічні прояви, які передбачають необхідність консультації спеціаліста і кваліфікованої допомоги.

The analysis of the survey responses showed that the median total score of the PTSST was 19 points [QR 15; 23]; $42,0 \pm 6,9\%$ (21/50) of respondents were at high risk of developing post-traumatic stress disorder (PTSST score ≥ 21); $44,0 \pm 7,1\%$ (22/50) of children had an average risk of developing PTSD (PTSST from 10 to 20), $14,0 \pm 4,9\%$ (7/50) had a low level of traumatic childhood stress (PTSST ≤ 10). Thus, 86% of children had significant psychological manifestations that will require specialist consultation and qualified assistance.

Під час аналізу ступеня дитячого травматичного стресу в залежності від віку дитини вдалось з'ясувати, що достовірно більш схильні до ризику розвитку ПТСР були діти віком 7–10 років, тобто діти молодшого шкільного віку, що підкреслює вразливість цього періоду життя. Так, за даними анкетування у дітей 7–10 років медіана PTSST склала 20 балів [QR 18; 23] проти показника медіани у дітей 11–13 років (17 балів [QR 13; 22,5, $p_{k-w} 1-2 = 0,05$]) та серед дітей 14–17 років (19,5 балів [QR 7; 23,5, $p_{k-w} 1-3 = 0,65$, $p_{k-w} 2-3 = 0,36$]) (рис. 1).

When analysing the degree of childhood traumatic stress depending on the child's age, it was found that children aged 7–10 years, i.e. primary school children, were significantly more at risk of developing PTSD, which highlights the vulnerability of this period of life. Thus, according to the survey, children aged 7–10 years had a median PTSST score of 20 points [QR 18; 23] compared to the median for children aged 11–13 (17 points [QR 13; 22.5, $p_{k-w} 1-2=0, 05$]) and among children aged 14–17 (19.5 points [QR 7; 23.5, $p_{k-w} 1-3=0.65$, $p_{k-w} 2-3=0.36$]) (Fig. 1).

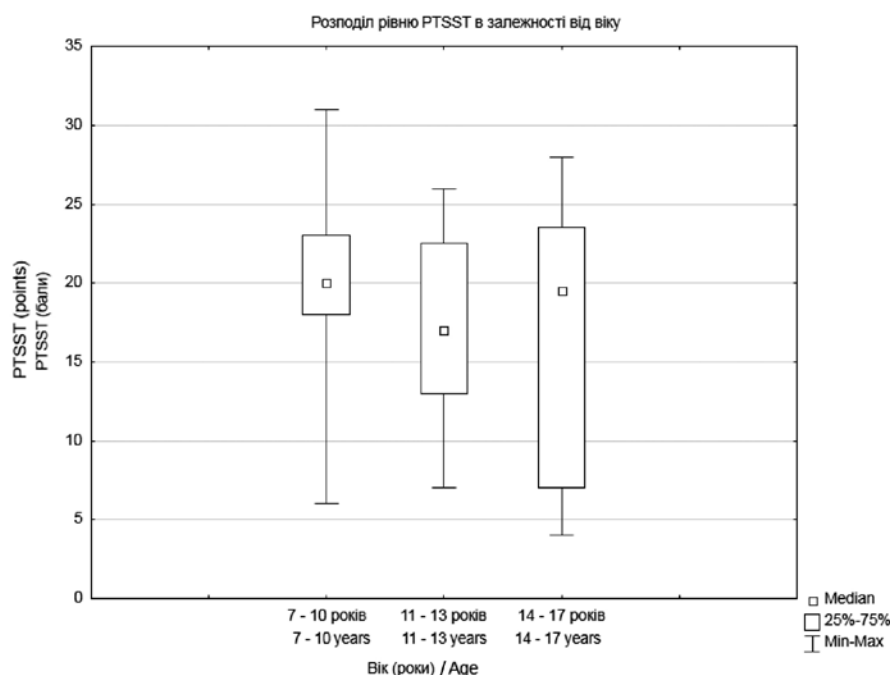


Рис. 1. Рівень PTSST у дітей залежно від віку
Fig. 1. PTSST levels in children depending on age

При порівнянні вираженості травматичної стресової реакції серед дітей різної статі нами було виявлено, що у дівчат медіана за кількістю балів PTSST достовірно вище, ніж у хлопців: 21 бал [QR 15,5; 23] проти 17 балів [QR 13; 23; $p_u = 0,03$] відповідно, що співпадає з даними літературних джерел про більш вагомую реакцію на стрес осіб жіночої статі [10].

Аналіз соціальної складової серед дітей та підлітків показав, що діти, яких виховували батьки з вищою освітою, мали менший ризик розвитку ПТСР. Так, рівень медіани PTSST у дітей батьків із середньою освітою був достовірно вище, ніж у дітей батьків з вищою освітою: 21 бал [QR 16; 25] проти 16 балів [QR 13,5; 21; $p_u = 0,04$] відповідно.

Результати дослідження показали, що у дітей, які виїхали за кордони України і знаходяться в безпечних умовах, відбуваються вагомні зміни в психічному стані. В нашому дослідженні брала участь невелика група дітей, що слід приймати до уваги, оскільки аналіз будь-яких анкет, а також ідентифікація всіх факторів ризику, пов'язаних з психопатологією, потребує більш численних досліджень. Враховуючи це, отримані закономірності не можна поширювати на всю популяцію неповнолітніх українських біженців. Разом з тим, результати нашого дослідження співпадають

When comparing the severity of the traumatic stress reaction among children of different sexes, we found that the median number of PTSST scores in girls was significantly higher than in boys: 21 points [QR 15.5; 23] versus 17 points [QR 13; 23; $p_u=0.03$], respectively, which is consistent with the literature data on a more significant reaction to stress in females [10].

An analysis of the social component among children and adolescents showed that children raised by parents with an academic degree were at lower risk of developing PTSD. Thus, the median level of PTSST in children of parents with an academic degree was significantly higher than in children of parents with higher education: 21 points [QR 16; 25] versus 16 points [QR 13.5; 21; $p_u=0.04$], respectively.

The results of the study showed that children who have travelled abroad and are in safe conditions experience significant changes to their mental state. A small group of children took part in our study, which should be taken into account, since the analysis of any questionnaires, as well as the identification of all risk factors associated with psychopathology, requires numerous studies. Given this, the obtained patterns cannot be applied to the entire population of Ukrainian refugee minors. At the same time, the results of our

з даними інших авторів, котрі вказують на формування психічних порушень у більшості дітей та підлітків, що в тій чи іншій мірі пережили досвід війни [1–3, 5, 13]. Так, встановлено, що під час облоги 1994 р. у Сараєво (Югославія) серед 791 дитини 79% повідомили про смерть друга або члена сім'ї, 41% мали клінічно значущі симптоми стресу [15, 17].

Важливість даного питання полягає також в тому, що розвиток травматичних розладів має подальший негативний вплив на формування особистості. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який тісно пов'язаний із впливом війни, в подальшому має вплив на різноманітні аспекти близьких стосунків і сімейного функціонування [18]. Відбуваються зміни взаємовідносин батьків і дітей, зміни поведінки батьків, сприйняття, ефективності відносин. Це може бути причиною виникнення агресії, конфліктів, зменшення близькості та позитивних емоцій в середині родини. Разом з цим відомо, що посилене терапевтичне втручання на психічне здоров'я матерів поліпшує психосоціальне функціонування та психічне здоров'я дітей. На роль батьків та їх здатності створити більш безпечне середовище для емоційного здоров'я дітей вказує вплив рівня освіти на ризик розвитку ПТСР у обстежених дітей.

Відокремлення осіб з більш високим ризиком формування посттравматичних розладів буде сприяти посиленню спроможності відповісти на створені додаткові навантаження на здоров'я дитини війною (British Journal of General Practice, June 2022, 273).

study coincide with the data of other authors who point to the formation of mental disorders in a larger number of children and adolescents who have experienced war to some extent [1–3, 5, 13]. For example, it was found that during the 1994 siege in Sarajevo, Yugoslavia, 79% of 791 children reported the death of a friend or family member, and 41% had clinically significant symptoms of stress [15, 17].

The importance of this issue also lies in the fact that the development of traumatic disorders has a further negative impact on personality development. Post-traumatic stress disorder (PTSD), which is closely related to the impact of war, subsequently has an impact on various aspects of close relationships and family functioning [18]. There are changes in the relationship between parents and children, changes in parental behavior, perception, and effectiveness of relationships. This can be the cause of aggression, conflicts, reduced closeness and reduced positive emotions within the family. At the same time, it is known that enhanced therapeutic interventions for mothers' mental health improve the psychosocial functioning and mental health of children. The role of fathers and their ability to create a safer environment for children's emotional health is indicated by the impact of education level on the risk of developing PTSD in the children surveyed.

Separating those at higher risk of developing post-traumatic stress disorder will help increase the ability to respond to the additional burdens on children's health created by war (British Journal of General Practice, June 2022 273).

ВИСНОВКИ

За даними анкетування у дітей відбуваються вагомі зміни в психічному стані, навіть за умов виїзду за кордони України і знаходження в безпечних умовах.

Найбільш чутливими до впливу стресових факторів та ризику формування ПТСР виявилися діти віком від 7 до 10 років.

Встановлена взаємозалежність батьківського впливу та стану психічного здоров'я дітей, яка зумовлена освітнім рівнем батьків.

CONCLUSIONS

According to the survey, children undergo significant changes in their mental state, even when they travel abroad and stay in safe conditions.

Girls and children aged 7 to 10 were the most sensitive to the impact of stress factors and the risk of developing PTSD.

The interdependence of parental influence and the state of children's mental health, which was determined by the educational level of parents, was established.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Shevlin M., Hyland P., Karatzias T., Makhshvili N., Javakhishvili J., Roberts B. The Ukraine crisis: mental health resources for clinicians and researchers. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2022. №27(3). P.521–523. DOI: <https://doi.org/10.1177/13591045221097519>
2. de Alencar Rodrigues J.A.R., Lima N.N.R., Neto M.L.R., Uchida R.R. Ukraine: war, bullets, and bombs – millions of children and adolescents are in danger. *Child Abuse & Neglect*. 2022. № 128. 105622 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105622>
3. Bürgin D., Anagnostopoulos D., Board and Policy Division of ESCAP, Vitiello B., Sukale T., Schmid M., Fegert J. M. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2022. № 31(6). P. 845–853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z>
4. Catani C., Wittmann J., Schmidt T.L., Wilker S., Neldner S., Neuner F. School-based mental health screenings with Ukrainian adolescent refugees in Germany: Results from a pilot study. *Frontiers in Psychology*. 2023. № 14. 1146282 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1146282>
5. Buchcik J., Kovach V., Adedeji A. Mental health outcomes and quality of life of Ukrainian refugees in Germany. *Health Qual Life Outcomes*. 2023. № 21(1). 23 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-023-02101-5>

REFERENCES

1. Shevlin M., Hyland P., Karatzias T., Makhshvili N., Javakhishvili J., Roberts B. The Ukraine crisis: mental health resources for clinicians and researchers. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2022;27(3):521–3. DOI: <https://doi.org/10.1177/13591045221097519>
2. de Alencar Rodrigues JAR, Lima NNR, Neto MLR, Uchida RR. Ukraine: war, bullets, and bombs – millions of children and adolescents are in danger. *Child Abuse & Neglect*. 2022;128:105622. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105622>
3. Bürgin D, Anagnostopoulos D, Board and Policy Division of ESCAP, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2022;31(6):845–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z>
4. Catani C, Wittmann J, Schmidt TL, Wilker S, Neldner S, Neuner F. School-based mental health screenings with Ukrainian adolescent refugees in Germany: Results from a pilot study. *Frontiers in Psychology*. 2023;14:1146282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1146282>
5. Buchcik J, Kovach V, Adedeji A. Mental health outcomes and quality of life of Ukrainian refugees in Germany. *Health Qual Life Outcomes*. 2023;21(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-023-02101-5>

6. Chudzicka-Czupala A., Hapon N., Chiang S.K., Zywiec Iek-Szeja M., Karamushka L., Lee C.T. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Scientific Reports*. 2023. № 13(1). 3602 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28729-3>
7. Blackmore R., Boyle J.A., Fazel M., Ranasinha S., Gray K.M., Fitzgerald G., Misso M., Gibson-Helm M. The prevalence of mental illness in refugees and asylum seekers: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2020. № 17(9). e1003337 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003337>
8. Keeshin B., Byrne K., Thorn B., Shepard L. Screening for Trauma in Pediatric Primary Care. *Current Psychiatry Reports*. 2020. № 22(11). 60 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01183-y>
9. Kapel Lev-Ari R., Aloni R., Ari A.B. Children Fleeing War-Exploring the Mental Health of Refugee Children Arriving in Israel after the Ukraine 2022 Conflict. *Child Abuse & Neglect*. 2023. № 149. 106608 p. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2023.106608>
10. Rizzi D., Ciuffo G., Sandoli G., Mangiagalli M., de Angelis P., Scavuzzo G. Running away from the war in Ukraine: the impact on mental health of internally displaced persons (IDPs) and refugees in transit in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. № 19. 16439 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192416439>
11. Eshel Y., Kimhi S., Marciano H., Adini B. Predictors of PTSD and psychological distress symptoms of Ukraine civilians during war. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2023. № 17. e429 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2023.69>
12. Elvevåg B., DeLisi L.E. The mental health consequences on children of the war in Ukraine: A commentary. *Psychiatry Research*. 2022. № 317. 114798 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114798>
13. Jawaid A., Gomolka M., Timmer A. Neuroscience of trauma and the Russian invasion of Ukraine. *Nature Human Behaviour*. 2022. № 6. P. 748–749. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01344-4>
14. Johnson R.J., Antonaccio O., Botchkovar E., Hobfoll S.E. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2022. № 57(9). P. 1807–1816. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00127-021-02176-9>
15. Ponguta L.A., Issa G., Aoudeh L., Maalouf C., Hein S.D., Zonderman A.L. Effects of the Mother-Child Education Program on Parenting Stress and Disciplinary Practices Among Refugee and Other Marginalized Communities in Lebanon: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020. № 59(6). P. 727–738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.010>
16. Kang T.S., Goodwin R., Hamama-Raz Y., Leshem E., Ben-Ezra M. Disability and post-traumatic stress symptoms in the Ukrainian General Population during the 2022 Russian Invasion. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2023. № 32. e21 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/S204579602300015X>
17. Pine D.S., Costello J., Masten A. Trauma, proximity, and developmental psychopathology: the effects of war and terrorism on children. *Neuropsychopharmacology*. 2005. № 30(10). P. 1781–1792. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300814>
18. Creech S.K., Misca G. Parenting with PTSD: A Review of Research on the Influence of PTSD on Parent-Child Functioning in Military and Veteran Families. *Frontiers in Psychology*. 2017. № 8. 1101 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01101>
6. Chudzicka-Czupala A., Hapon N., Chiang SK, Zywiec Iek-Szeja M., Karamushka L., Lee CT. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Scientific Reports*. 2023;13(1):3602. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28729-3>
7. Blackmore R, Boyle JA, Fazel M, Ranasinha S, Gray KM, Fitzgerald G, Misso M, Gibson-Helm M. The prevalence of mental illness in refugees and asylum seekers: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2020;17(9):e1003337. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003337>
8. Keeshin B, Byrne K, Thorn B, Shepard L. Screening for Trauma in Pediatric Primary Care. *Current Psychiatry Reports*. 2020;22(11):60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01183-y>
9. Kapel Lev-Ari R, Aloni R, Ari AB. Children Fleeing War-Exploring the Mental Health of Refugee Children Arriving in Israel after the Ukraine 2022 Conflict. *Child Abuse & Neglect*. 2023;149:106608. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2023.106608>
10. Rizzi D, Ciuffo G, Sandoli G, Mangiagalli M, de Angelis P, Scavuzzo G, Nych M, Landoni M, Ionio C. Running away from the war in Ukraine: the impact on mental health of internally displaced persons (IDPs) and refugees in transit in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19:16439. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192416439>
11. Eshel Y, Kimhi S, Marciano H, Adini B. Predictors of PTSD and psychological distress symptoms of Ukraine civilians during war. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2023;17:e429. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2023.69>
12. Elvevåg B, DeLisi LE. The mental health consequences on children of the war in Ukraine: A commentary. *Psychiatry Research*. 2022;317:114798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114798>
13. Jawaid A, Gomolka M, Timmer A. Neuroscience of trauma and the Russian invasion of Ukraine. *Nature Human Behaviour*. 2022;6:748–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01344-4>
14. Johnson RJ, Antonaccio O, Botchkovar E, Hobfoll SE. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2022;57(9):1807–16. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00127-021-02176-9>
15. Ponguta LA, Issa G, Aoudeh L, Maalouf C, Hein SD, Zonderman AL. Effects of the Mother-Child Education Program on Parenting Stress and Disciplinary Practices Among Refugee and Other Marginalized Communities in Lebanon: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020;59(6):727–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.010>
16. Kang TS, Goodwin R, Hamama-Raz Y, Leshem E, Ben-Ezra M. Disability and post-traumatic stress symptoms in the Ukrainian General Population during the 2022 Russian Invasion. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2023;32:e21. DOI: <https://doi.org/10.1017/S204579602300015X>
17. Pine DS, Costello J, Masten A. Trauma, proximity, and developmental psychopathology: the effects of war and terrorism on children. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(10):1781–92. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300814>
18. Creech SK, Misca G. Parenting with PTSD: A Review of Research on the Influence of PTSD on Parent-Child Functioning in Military and Veteran Families. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:1101. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01101>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Продовження війни в Україні є підґрунтям подальших змін в психічному і соматичному стані населення, особливо дітей і молодих людей. Тому дослідження в рамках зазначених проблем має продовжуватись для відокремлювання найбільш вразливої групи.

The continuation of the war in Ukraine is the basis for further changes in the mental and somatic state of the population, especially children and young people. Therefore, research within the framework of these problems should continue to isolate the most vulnerable group.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Шлєєнкова Ганна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: shleenkova@karazin.ua
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Кулик Сюзанна Абдул Салам – спеціаліст з внутрішньої медицини Асклепівської клініки Бармбек, Рюбенкамп 220, 22307 Гамбург, Німеччина;
e-mail: s.kulyk@asklepios.com
тел.: + 4 (940) 181-88-20

Внесок автора: збір даних.

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: редагування статті; остаточне затвердження статті.

Черкашин Михайло Миколайович – аспірант кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mikle_med@ukr.net

тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Головіна Ольга Володимирівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: golovina@karazin.ua

тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: збір даних.

Носова Олена Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент, головний лікар Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», просп. Ювілейний, буд. 52-А, м. Харків, Україна, 61153;

e-mail: lenok.iozdp@gmail.com

тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: редагування статті.

Shlieienkova Hanna Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: shleenkova@karazin.ua

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: research concept and design, data analysis and interpretation, collection and/or assembly of data.

Kulyk Siuzanna Abdul Salam – specialist in internal medicine, Asklepios Klinik Barmbek, Rübenkamp 220, 22307, Hamburg, Germany;

e-mail: s.kulyk@asklepios.com

tel.: + 4 (940) 181-88-20

Author's contribution: collection and/or assembly of data.

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: critical revision of the article, final approval of the article.

Cherkashyn Mykhailo Mykolaiovych – graduate student of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mikle_med@ukr.net

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: data analysis and interpretation, writing the article.

Golovina Olga Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: golovina@karazin.ua

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: collection and/or assembly of data.

Nosova Olena Mykhailivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor the chief doctor of the State Institution «Institute for children and adolescences health care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 52-A Juvilejnyi Ave., Kharkov, Ukraine, 61153;

e-mail: lenok.iozdp@gmail.com

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: critical revision of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-06>
УДК: 615.367-007.253-007.272]-089.163-073



Доопераційна ультразвукова діагностика синдрому Міріззі



Бичков С.О., <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

Савельєв В.В., <https://orcid.org/0009-0000-3557-0423>, e-mail: vlad1997savelyev@gmail.com

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

FPre-Operative Ultrasound Diagnostics of Mirizzi Syndrome

Bychkov S.O., <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

Savelyev V.V., <https://orcid.org/0009-0000-3557-0423>, e-mail: vlad1997savelyev@gmail.com

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

синдром Міріззі, жовчнокам'яна хвороба, ультразвукова діагностика, діагностична чутливість.

Для кореспонденції:

Бичков Сергій Олександрович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб;
Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: sergbychkov1963@gmail.com

© Бичков С.О., Савельєв В.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синдром Міріззі є одним із найтяжчих ускладнень жовчнокам'яної хвороби і найскладнішим патологічним процесом у біліарній хірургії взагалі. Гостро стоїть питання ультразвукової діагностики Синдрому Міріззі у хворих на жовчнокам'яну хворобу на доопераційному етапі для планування обсягу хірургічного втручання та попередження пацієнта про можливі ускладнення.

Мета роботи. Визначити чутливість доопераційного ультразвукового дослідження при діагностиці синдрому Міріззі та знайти найбільш значущу ехо-ознаку.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати 9126 холецистектомій, виконаних в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 за період з 1997 по 2023 рік, при цьому синдром Міріззі при ультразвуковій діагностиці запідозрили у 159 (1,7%) пацієнтів. Серед 159 пацієнтів, у яких були за допомогою ультразвукового дослідження виявленні ознаки синдрому Міріззі, інтраопераційно було підтверджено синдром Міріззі у 116 (72,9%) пацієнтів, у 43 (27,1%) синдром Міріззі не виявлено. Синдром Міріззі I типу виявлено у 98 (84,49%) хворих, Синдром Міріззі II типу – у 18 (15,51%), жінок було 87 (75%), чоловіків – 29 (25%), вік пацієнтів коливався в межах від 37 до 80 років (в середньому – 66 ± 1 pp.). Для аналізу чутливості певних ехоознак під час доопераційної ультразвукової діагностики при підозрі на синдром Міріззі, використовувався показник діагностичної чутливості.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що найбільш чутливою ехоознакою є відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха, діагностична чутливість склала 75,40%. Наступною ознакою за чутливістю, яку було підтверджено інтраопераційно, був зморщений жовчний міхур, показник діагностичної чутливості склав 54,55%. Також встановлено, що при поєднанні таких ехо-ознак, як зморщений жовчний міхур та відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха, можна з високою відсотковою вірогідністю (92%) за допомогою ультразвукового дослідження на доопераційному етапі припустити синдром Міріззі.

Висновки. Ультразвукова діагностика дозволяє з високим (72,9%) ступенем ймовірності встановити наявність синдрому Міріззі на доопераційному етапі. Вірогідною ультразвуковою ознакою наявності синдрому Міріззі є візуалізація загальної стінки між жовчним міхуром і гепатикохоледохом – діагностична чутливість 75,40%. При комбінації ехоознак зморщений жовчний міхур і деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура можна з високою вірогідністю (92%) припустити синдром Міріззі за допомогою ультразвукової діагностики на доопераційному етапі. Отримана інформація про високу ймовірність наявності синдрому Міріззі до операції дозволяє правильно спланувати можливі варіанти обсягу і тактики оперативного втручання.

Для цитування:

Бичков С.О., Савельєв В.В. Доопераційна ультразвукова діагностика синдрому Міріззі. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 57–64.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-06>

Key words:

Mirizzi syndrome, gallstone disease, ultrasound diagnosis, diagnostic sensitivity.

For correspondence:

Bychkov Serhiy Oleksandrovich
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Sur. Diseases;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: sergbychkov1963@gmail.com

© Bychkov S.O., Saveliev V.V., 2024

ABSTRACT

Background. Mirizzi syndrome (MS) is one of the most severe complications of the gastrointestinal tract and the most complex pathological process in biliary surgery in general. The issue of ultrasound diagnostics (USD) of MS in patients with gallstone disease (GLC) at the preoperative stage for planning the scope of surgical intervention and warning the patient about possible complications is acute.

The goal. Determine the sensitivity of preoperative ultrasound in the diagnosis of MS and finding the most significant echo pattern of MS during ultrasound.

Materials and Methods. The results of 9126 cholecystectomies performed in the Kharkiv Clinical Hospital on railway transport No. 2 for the period from 1997 to 2023 were analyzed, while MS was suspected in 159 (1.7%) patients by ultrasound. Out of 159 in whom signs of MS were detected by ultrasound, MS was reliably confirmed intraoperatively in 116 (72.9%) patients, and no SM was detected in 43 (27.1%) patients. MS I type was detected in 98 (84.49%) patients, MS II type – 18 (15.51%). Among them there were 87 (75) women, 29 (25) men, the age of the patients ranged from 37 to 80 years (on average – 66.4 years). To analyze the sensitivity of certain echo characteristics during preoperative ultrasound in case of suspicion of SM, the diagnostic sensitivity index (DS) was used.

Results. It was established that the most sensitive echocardiogram is the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus, the frequency is 75.40%. The next sign of sensitivity, which was confirmed intraoperatively, is a shrunken gall bladder, the DS indicator is 54.55%. It was also established that the combination of such echo features as: a shrunken gallbladder and the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and hepatic choledochal, which was detected in 25, in 23 of them, MS was confirmed intraoperatively, the DS rate was 92%.

Conclusions. Ultrasound allows with a high (72.9%) degree of probability to establish the presence of SM at the preoperative stage. A reliable ultrasound sign of the presence of SM is the visualization of the common wall between the gallbladder and the hepaticocholedochus – DS 75.40%. With a combination of echo signs: shrunken gallbladder and deformation of the wall of the hepaticocholedochus in the place of attachment of the gallbladder, it is possible to assume MS with a high percentage of reliability (92%) with the help of ultrasound at the preoperative stage. The received information about the high probability of the presence of MS before the operation allows you to correctly plan possible options for the volume and tactics of surgical intervention.

For citation:

Bychkov SO, Saveliev VV. Pre-operative Ultrasound Diagnostics of Mirizzi Syndrome. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):57–64. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-06>

ВСТУП

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) є одним з найпоширеніших хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Захворюваність на ЖКХ і кількість пов'язаних з нею ускладнень неухильно збільшується. Зараз у Європі, зокрема й в Україні, на ЖКХ страждає до 20% дорослого населення і щорічно дана патологія діагностується в 1 млн населення [1]. Синдром Мірізі (СМ) є одним із найтяжчих ускладнень ЖКХ і найскладнішим патологічним процесом в біліарній хірургії взагалі. СМ діагностується у 0,3–6,0% хворих з різними формами ЖКХ. Попри понад піввікову історію вивчення СМ він є однією з найменш вивчених проблем у хірургії жовчних протоків [2, 3].

До теперішнього часу немає єдиної думки в питаннях морфологічної сутності патологічних змін, що становлять основу синдрому, стадій перебігу і типів, діагностики, виду та обсягу операції при цьому грізному ускладненні ЖКХ [4, 5]. У наукових роботах недостатньо висвітлена проблема комплексного дослідження можливостей сучасних методів діагностики – ультразвукового дослідження (УЗД), ендоскопічного дослідження (ЕД), ендоскопічної ретроградної холангіографії (ЕРХГ) тощо.

INTRODUCTION

Cholelithiasis is one of the most common surgical diseases of the abdominal cavity. The morbidity of gastrointestinal disorders and the number of related complications is steadily increasing. Now in Europe, including in Ukraine, up to 20% of the adult population suffers from gastro-intestinal tract disorders, and this pathology is diagnosed in 1 million people every year [1]. Mirizzi syndrome (MS) is one of the most severe complications of the gastrointestinal tract and the most complex pathological process in biliary surgery in general. MS is diagnosed in 0.3–6% of patients with cholelithiasis disorders. Despite more than half-century history of the MS studying, it is one of the least studied problems in bile duct surgery [2, 3].

Until now, there is no general consensus on the morphology of the pathological changes that form the basis of the syndrome, the stages of the course and types, diagnosis, type and scope of surgery for this formidable complication of cholelithiasis [4, 5]. In scientific works, the problem of comprehensive research of the possibilities of modern diagnostic methods – ultrasound

скопічної ретроградної холангіопанкреатографії, лапароскопічної інтраопераційної холангіографії. Дуже важливим питанням є доопераційна діагностика СМ, яка дозволяє запобігти ятрогенному пошкодженню жовчних протоків і кровоносних судин під час операції. При використанні всіх методів дослідження доопераційна діагностика складає не більше 13–20%, і виходячи з цього, рання діагностика цього захворювання відіграє важливу роль. Діагностика СМ розвивається паралельно з прогресом технічного оснащення у медицині, тому у сучасній медицині на допомогу хірургу приходять нові технології, а саме УЗД черевної порожнини є одним з провідних методів виявлення патології жовчовивідних шляхів. Зазначений метод є скринінгом стосовно СМ [6].

Інші методи діагностики, які можуть допомогти встановити правильний доопераційний діагноз, часто є інвазивними та можуть призводити до ускладнень або вимагають складного обладнання. Тому УЗД вирішує ці питання, надаючи інформативний, неінвазивний метод дослідження, який може бути проведений швидко без попередньої підготовки, незалежно від ступеня тяжкості стану пацієнта.

Значення УЗД у розв'язанні проблеми доопераційної діагностики СМ, хібно недооцінюють, що може призводити до помилок під час планування обсягу хірургічного втручання. За даними проведених нами досліджень УЗД відображає сучасні стандарти і є важливою складовою у хірургічному лікуванні ЖКХ та її ускладнень [7].

Мета дослідження – визначити чутливість доопераційного УЗД при діагностиці СМ та знайти найбільш значущу ехо-ознаку СМ при УЗД.

examination, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, laparoscopic intraoperative cholangiography is not sufficiently studied. A very important issue is the preoperative diagnosis of MS, which allows to prevent iatrogenic damage to the bile ducts and blood vessels during surgery. Preoperative diagnosis, when using all research methods, is no more than 13–20%. Based on this, early diagnosis of this disease plays an important role in the MS diagnosis. Diagnostics of MS develops in parallel with the progress of technical equipment in medicine, therefore, in modern medicine, new technologies come to the aid of the surgeon, and in particular, ultrasound diagnostics of the abdominal cavity is one of the leading methods of pathology of the biliary tract detection. The specified method is intended for MS screening [6].

Other diagnostic methods that can help in making a correct preoperative diagnosis are often invasive and can lead to complications or require complex equipment. Therefore, ultrasound examination solves these matters by providing an informative, non-invasive research method that can be performed quickly without prior preparation, regardless of the severity of the patient's condition.

The value of ultrasound examination in the problem solving of preoperative MS diagnosis is falsely underestimated, which can lead to errors when planning the scope of surgical intervention. According to the data of our studies, ultrasound diagnostics reflects modern standards and is an important component in the surgical treatment of cholelithiasis and its complications [7].

Objective – to determine the sensitivity of preoperative ultrasound in the diagnosis of MS and to find the most significant echo-sign of MS by ultrasound examination.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проаналізовано результати 9126 холецистектомій, виконаних в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 за період з 1997 по 2023 рік, при цьому СМ при УЗД запідозрили у 159 (1,7%). Серед 159 пацієнтів, у яких були за допомогою УЗД виявлені ехоознаки СМ, інтраопераційно було підтверджено СМ у 116 (72,9%) пацієнтів, у 43 (27,1%) пацієнтів СМ не виявлено. СМ I типу виявлено у 98 (84,49%) хворих, СМ II типу – у 18 (15,51%), жінок було 87 (75%), чоловіків – 29 (25%), вік пацієнтів коливався в межах від 37 до 80 років (в середньому – 66 ± 1 рр.). Пацієнтам було проведено повноцінне обстеження, що включало клініко-лабораторні методи, УЗД, ФЕГДС, за наявності показань ендоскопічну ретрограду холангіографію.

УЗД органів черевної порожнини проводилося з використанням апаратів Sonoace 4800 фірми Medison і Philips HDI 4500. Визначалися такі ознаки СМ: зморщений жовчний міхур, холангіт, холедохолітіаз, деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура, вклинений великий конкремент у шийку жовчного міхура, відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха.

Для аналізу ефективності доопераційного УЗД при СМ за певною ехоознакою доцільне визначення діагностичної чутливості. Діагностична чутливість (ДЧ)

The results of 9,126 cholecystectomies performed in the Kharkiv Clinical Hospital on railway transport No. 2 for the period from 1997 to 2023 were analyzed, while MS was suspected in 159 (1.7%) by ultrasound examination. Out of 159 patients in whom echo signs of MS were detected by ultrasound examination, MS was confirmed intraoperatively in 116 (72.9%) patients, MS was not detected in 43 (27.1%) patients. MS I type was found in 98 (84.49%) patients, MS II type – 18 (15.51%). Among them, there were 87 (75) women, 29 (25) men, the age of the patients ranged from 37 to 80 years (on average – 66 ± 1 years). The patients underwent a full examination, which included: clinical and laboratory methods, ultrasound examination, FEGDS, endoscopic retrograde cholangiography, if indicated.

Abdominal ultrasound examination was performed using the Medison Sonoace 4800 and Philips HDI 4500 devices. The following signs of MS were determined: shrunken gallbladder, cholangitis, choledocholithiasis, wall deformation of the hepaticocholedochus at the site of the gallbladder, a large stone impaled in the neck of the gallbladder, lack of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus.

To analyze the effectiveness of preoperative MS ultrasound diagnostics by a certain echo feature, it is appropriate to determine the diagnostic sensitivity. Diagnostic sensitivity (DS) of the test: determines the

тесту визначає відсоток істинно позитивних результатів тесту у хворих на певне захворювання. ДЧ є важливою характеристикою ознаки, оскільки дозволяє оцінити здатність до виявлення захворювання у пацієнтів, що дійсно хворі. Формула для розрахунку діагностичної чутливості:

$$ДЧ = \frac{ІП}{X} \times 100\%,$$

де ІП – кількість істинно позитивних результатів,

X – загальна кількість хворих з певною ехоознакою.

Вірогідно відомо, що чим вище значення ДЧ для певної ехоознаки, тим вище імовірність встановлення СМ на доопераційному етапі.

percentage of true positive test results in patients with a certain disease. DS is an important characteristic of the sign, as it allows to assess the ability to detect the disease in patients who are really sick. Formula for diagnostic sensitivity calculating:

$$DS = \frac{TP}{X} \times 100\%,$$

where TP – the number of true positive results,

X is the total number of patients with a certain echo characteristic.

It is probably known that the higher the value of DS, for a certain echo feature, the higher the probability of MS diagnosing at the preoperative stage.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Серед 159 (100%) обстежених нами пацієнтів у яких були виявленні ознаки СМ за допомогою УЗД, інтраопераційно було підтверджено СМ у 116 (72,9%) пацієнтів, у 43 (27,1%) пацієнтів СМ не виявлено. За результатами дослідження було визначено ДЧ для таких ознак: відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха, зморщений жовчний міхур, деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура, вклинений великий конкремент у шийку жовчного міхура, холангіт, холедохолітіаз.

Отримані результати дають інформацію про те, яку чутливість має кожна з ехоознак при УЗД на доопераційному етапі (табл. 1).

Out of 159 (100%) patients examined by us with the help of ultrasound, in whom signs of MS were detected, MS was confirmed intraoperatively in 116 (72.9%) patients, in 43 (27.1%) patients MS was not detected. According to the results of the study, DS was determined for the following signs: the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus, shrunken gallbladder, deformation of the wall of the hepaticocholedochus at the place of attachment of the gallbladder, a large stone impaled in the neck of the gallbladder, cholangitis, choledocholithiasis.

The obtained results provide information about the sensitivity of each of the echo characteristics during preoperative ultrasound diagnostics (Table 1).

Таблиця 1. Діагностична чутливість ехоознак при синдромі Міріззі
Table 1. Diagnostic sensitivity of echo characteristics in MS

Ознаки виявлені при УЗД гепатикобіліарної зони Characteristics were detected during ultrasound of the hepatobiliary zone	Кількість істинно позитивних результатів дослідження (TP) The number of true positive research results (TP)	Кількість істинно негативних результатів дослідження (TN) The number of true negative research results (TN)	Кількість істинних результатів дослідження (TP + TN) The number of true research results (TP+TN)	Діагностична чутливість ехо-ознак при СМ Diagnostic sensitivity of echo characteristics at CM
Зморщений жовчний міхур Shrunken gall bladder	36	30	66	54,55%
Холангіт, холедохолітіаз Cholangitis, choledocholithiasis	11	20	31	35,48%
Деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура Deformation of the hepaticocholedochus wall at the place of the gallbladder attachment	13	22	35	37,14%
Великий вклинений конкремент у шийку жовчного міхура A large impaled calculus in the neck of the gall bladder	20	70	90	22,22%
Відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха Absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus	56	15	71	75,40%

Відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха було виявлено

Absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and hepaticocholedochus was detected

на УЗД у 71 хворого, з яких у 56 хворих інтраопераційно було підтверджено СМ. Показник ДЧ склав 75,40% (рис. 1).

Зморщений жовчний міхур спостерігався у 66 хворих під час УЗД, інтраопераційно СМ було підтверджено у 36 з них. Показник ДЧ склав 54,55% (рис. 2).



Рис. 1. Відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха
Fig. 1. Absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and hepaticocoledochus

Деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура спостерігалася при УЗД у 35 хворих, але інтраопераційно лише у 13 хворих було підтверджено СМ, ДЧ склав 37,14% (рис. 3).

Великий вклинений конкремент у шийці жовчного міхура при УЗД спостерігався у 90 хворих з підозрою на СМ, але інтраопераційно було підтверджено СМ лише у 20 з них, ДЧ склав 22,22% (рис. 4).



Рис. 3. Деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура
Fig. 3. Deformation of the wall of the hepaticocoledochus in the site of the gallbladder attachment

Холангіт, холедохолітіаз – ці ехоознаки спостерігалися під час доопераційного УЗД у 31 хворого, але під час операційного втручання СМ підтверджено лише у 11 хворих, ДЧ склав 35,48% (рис. 5).

Встановлено також, що виділені нами сонографічні ознаки, такі як деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура, великий вклинений конкремент у шийку жовчного міхура, холангіт, холедохолітіаз, часто спостерігалися у пацієнтів з іншими формами ЖКХ, і можуть бути розцінені як неспецифічні.

Варто зазначити, що поєднання таких ехоознак, як зморщений жовчний міхур та відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатико-

by ultrasound in 71 patients, of which MS was confirmed intraoperatively in 56 patients. The MS rate was 75.40% (Fig. 1).

A shrunken gall bladder was observed in 66 patients during ultrasound, MS was confirmed intraoperatively in 36. The DS indicator was 54.55% (Fig. 2).



Рис. 2. Зморщений жовчний міхур
Fig. 2. Shrunken gall bladder

Deformation of the hepaticocoledochus wall at the site of gallbladder attachment was observed during ultrasound in 35 patients, but intraoperatively only 13 patients were confirmed to have MS, the DS was 37.14% (Fig. 3).

A large impaled calculus in the neck of the gall bladder during ultrasound was observed in 90 patients with suspicion for MS, but only 20 of them were intraoperatively confirmed to have MS, the DS was 22.22% (Fig. 4).



Рис. 4. Вклинений конкремент у шийку жовчного міхура
Fig. 4. Impaled calculus in the neck of the gall bladder

Cholangitis, choledocholithiasis, these echo-signs were observed during preoperative ultrasound in 31 patients, but during surgery MS was confirmed only in 11 patients, DS was 35.48% (Fig. 5).

It was also established that identified by us sonographic characteristics such as deformation of the hepaticocoledochus wall in the place of the gallbladder attachment, a large impaled stone in the neck of the gallbladder, cholangitis, choledocholithiasis were often observed in patients with other forms of cholelithiasis disorders, and can be considered as nonspecific.

It is worth noting that the combination of such echo features as a shrunken gallbladder and the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder

холедоха, було виявлено у 25 пацієнтів, з яких у 23 підтверджено СМ інтраопераційно (92%), що дозволяє з високою відсотковою вірогідністю на доопераційному етапі припустити СМ.

and the hepaticocholedochus was found in 25 patients, of which 23 were confirmed to have MS intraoperatively (92%), which allows with a high percent probability to diagnose MS at the preoperative stage.



Рис. 5. Холангіт
Fig. 5. Cholangitis

До теперішнього часу немає чутливих діагностичних тестів для діагностики СМ. Як і при інших захворюваннях жовчовивідних шляхів, УЗД є діагностичним тестом першої лінії, чутливість якого варіюється від 8,3% до 75% (72,9% у нашому дослідженні) [8]. Ультразвук виявляє різні характерні особливості СМ, такі як відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха, зморщений жовчний міхур, деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура, вклинений великий конкремент у шийку жовчного міхура, холангіт, холедохолітіаз [9].

У ході дослідження було проаналізовано різні ультразвукові ознаки для діагностики СМ. Результати показали значну різноманітність у діагностичній чутливості різних ехоознак. Найбільш значущими були такі як відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха (ДЧ 75,40%) і зморщений жовчний міхур (ДЧ 54,55%).

Треба зазначити, що деякі ультразвукові ознаки, такі як деформація стінки гепатикохоледоха в місці прилягання жовчного міхура, великий вклинений конкремент у шийку жовчного міхура та холангіт, холедохолітіаз, часто зустрічаються у пацієнтів з іншими захворюваннями жовчовивідних шляхів, і не можуть бути розцінені як діагностично чутливі для СМ. Однак, при виявленні комбінації: зморщений жовчний міхур і відсутність чіткої межі між задньою стінкою жовчного міхура і гепатикохоледоха, можна з високою відсотковою чутливістю (ДЧ 92%) за допомогою УЗД на доопераційному етапі припустити СМ.

Результати дослідження мають важливе значення для клінічної практики, оскільки допомагають лікарям приймати виважені рішення щодо подальших кроків у діагностиці та лікуванні пацієнтів з підозрою на СМ.

To date, there are no sensitive diagnostic tests for the MS diagnosis. As for the diagnostics of other diseases of the biliary tract, ultrasound is the first-line diagnostic test, the sensitivity of which varies from 8.3% to 75% (72.9% in our study) [8]. Ultrasound reveals various characteristic features of Mirizzi syndrome, such as the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus, a shrunken gallbladder, deformation of the wall of the hepaticocholedochus at the site of gallbladder attachment, a large stone impaled in the neck of the gallbladder, cholangitis, choledocholithiasis [9].

In the course of the study, various ultrasound signs for the MS diagnosis were analyzed. The results showed a significant diversity in the diagnostic sensitivity of various echo features. The most significant were, for example, the absence of a clear boundary between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus (DS – 75.40%) and for shrunken gallbladder was 54.55%.

It should be noted that some ultrasound signs, such as deformation of the hepaticocholedochus wall in the place of the gallbladder attachment, a large impaled stone in the neck of the gallbladder and cholangitis, choledocholithiasis are often found in patients with other biliary tract diseases and cannot be considered as diagnostically sensitive for MS. However, when such combination is detected: a shrunken gallbladder and the absence of a clear border between the back wall of the gallbladder and the hepaticocholedochus, it is possible to diagnose MS with a high percentage sensitivity (DS – 92%) by ultrasound diagnostics at the preoperative stage.

The results of the study are important for clinical practice, as they help doctors make informed decisions about the next steps in the diagnosis and treatment of patients with suspected MS.

ВИСНОВКИ

УЗД є інформативним методом, який дозволяє з високим (72,9%) ступенем імовірності встановити наявність СМ на доопераційному етапі.

CONCLUSIONS

Ultrasound diagnostics is an informative method that allows with a high degree of probability (72.9%) to diagnose the MS presence at the preoperative stage.

Найбільш чутливою ехоознакою при наявності СМ є візуалізація загальної стінки між жовчним міхуром і гепатикохоледохом.

При комбінації таких ехоознак як зморщений жовчний міхур і деформація стінки гепатикохоледоху в місці прилягання жовчного міхура можна з високою відсотковою чутливістю за допомогою УЗД на доопераційному етапі припустити СМ.

Отримання інформації про високу ймовірність наявності СМ до операції, дозволяє правильно спланувати можливі варіанти обсягу і тактики оперативного втручання, попередити пацієнта про можливість розширення обсягу операції, зменшити психологічне навантаження на операційну бригаду. У підсумку це приводить до поліпшення результатів проведеної операції, зменшення об'єму та інвазивності втручання. Скорочується ризик виникнення ускладнень.

The most sensitive echo feature in case of MS presence is visualization of the common wall between the gallbladder and the hepaticocholedochus.

With a combination of echo signs such as a shrunken gallbladder and deformation of the hepaticocholedochal wall at the site of the gallbladder attachment, it is possible to diagnose MS with a high percent sensitivity using ultrasound at the preoperative stage.

Obtaining information concerning the high probability of the MS presence before the operation allows you to plan possible variants of the scope and tactics of surgical intervention correctly, it is necessary to warn the patient about the possibility of the range of the operation expanding, it will reduce the psychological burden on the operating team. As a result, this leads to an improvement in the results of the carried out operation, a reduction in the range and invasiveness of the intervention. The risk of complications is reduced.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020. № 117. P. 148–158. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>
2. Jones M.W., Mirizzi F.T. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482491>
3. Jesani S., Romero A.L., Bozkurt S.B., Samak A.A., Romero J., Sookdeo J. et al. Mirizzi Syndrome: An Unusual Complication of Cholelithiasis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2022. № 12(6). P. 79–82. DOI: <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1114>
4. Тамм Т.І., Зульфигаров І.Г., Рябушенко Д.Д. Морфологічне обґрунтування диференціальної діагностики синдрому жовтяниці у хворих на гострий холецистит. *Харківська хірургічна школа*. 2021. № 106(2). С. 63–66. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.12>
5. Бойко В.В., Євтушенко Д.О., Тарабан І.А., Мінухін Д.В., Сохнева А.Л. Сучасні технології діагностики захворювань жовчовивідних шляхів, що ускладнені механічною жовтяницею. *Харківська хірургічна школа*. 2020. № 102(3). С. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.01>
6. Грубнік В.В., Євсіков Б.В., Герасимов Д.В. Ретроспективний аналіз досвіду лікування складного холедохолітіау. *Клінічна хірургія*. 2022. № 89(3–4). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.3-4.14>
7. Kurdia K.C., Irrinki S., Siddharth B., Gupta V., Lal A., Yadav T.D. Percutaneous transhepatic cholangiography in the era of magnetic resonance cholangiopancreatography: A prospective comparative analysis in preoperative evaluation of benign biliary stricture. *JGH Open*. 2021. № 5(7). P. 820–824. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12594>
8. Leourier P., Dembinski J., Regimbeau J.-M. Cholecystectomy with choledochoplasty for Mirizzi Syndrome. *Journal of Visceral Surgery*. 2022. № 159(4). P. 320–324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2022.01.010>
9. Payá-Llorente C., Vázquez-Tarragón A., Alberola-Soler A. Mirizzi Syndrome: a new insight provided by a novel classification. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2017. № 21(2). P. 67–75. DOI: <https://doi.org/10.14701/Ahbps.2017.21.2.67>

1. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117:148–58. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>
2. Jones MW, Mirizzi FT. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. 2023. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482491>
3. Jesani S, Romero AL, Bozkurt SB, Samak AA, Romero J, Sookdeo J et al. Mirizzi Syndrome: An Unusual Complication of Cholelithiasis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2022;12(6):79–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1114>
4. Tamm TI, Zulfikarov IG, Ryabushenko DD. Morphological justification of differential diagnosis of jaundice syndrome in patients with acute cholecystitis. *Kharkiv Surgical School*. 2021;106(2):63–6. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.12>
5. Boyko VV, Yevtushenko DO, Taraban IA, Minukhin DV, Sochneva AL. Modern technologies for diagnosing diseases of the biliary tract complicated by mechanical jaundice. *Kharkiv Surgical School*. 2020;102(3):5–10. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.01>
6. Grubnik VV, Yevsikova BV, Gerasimov DV. A retrospective analysis of the experience of treating complicated choledocholithiasis. *Clinical surgery*. 2022;89(3–4):14–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.3-4.14>
7. Kurdia KC, Irrinki S, Siddharth B, Gupta V, Lal A, Yadav TD. Percutaneous transhepatic cholangiography in the era of magnetic resonance cholangiopancreatography: A prospective comparative analysis in preoperative evaluation of benign biliary stricture. *JGH Open*. 2021;5(7):820–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12594>
8. Leourier P, Dembinski J, Regimbeau J.-M. Cholecystectomy with choledochoplasty for Mirizzi Syndrome. *Journal of Visceral Surgery*. 2022;159(4):320–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2022.01.010>
9. Payá-Llorente C, Vázquez-Tarragón A, Alberola-Soler A. Mirizzi Syndrome: a new insight provided by a novel classification. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2017;21(2):67–75. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14701/Ahbps.2017.21.2.67>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Необхідні подальші дослідження з більшим розміром вибірки для підтвердження результатів цього дослідження.

Further research with a larger sample size is warranted to reaffirm the findings of this study.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори не мають конфлікту інтересів, про який слід заявити.

The authors have no conflicts of interests to declare.

Інформація про фінансування

Funding information

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом.

The study was conducted on the initiative of the author and wasn't covered by any funding source.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Бичков Сергій Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4 м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

моб.: +38 (057) 372-19-08

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Савельєв Владислав Віталійович – аспірант першого року навчання, медичного факультету кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: vlad1997saveliyev@gmail.com

моб.: +38 (057) 707-54-50

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Bychkov Serhii Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of Surgical Diseases, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

tel.: +38 (057) 372-19-08

Author's contribution: research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article.

Savelyev Vladyslav Vitaliyovych – first-year graduate student, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: vlad1997saveliyev@gmail.com

tel.: +38 (057) 707 5450

Author's contribution: collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
25.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
11.03.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-07>
УДК: 615.



Підготовка ендометрія в програмах допоміжних репродуктивних технологій при безплідді у жінок

Луцький А.С., <https://orcid.org/0000-0001-6190-292X>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Preparation of the endometry in the programs auxiliary reproductive technologies for sterility in women

Lutskyi A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6190-292X>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гістероскопія, структурні особливості ендометрія, відновлення фертильності, допоміжні репродуктивні технології.

Для кореспонденції:

Луцький Андрій Сергійович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра акушерства та гінекології № 2;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Луцький А.С., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Найважливішим етапом в лікуванні безпліддя має впровадження в клінічну практику методів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), що зробило можливим реалізацію функції дітонародження практично при всіх формах жіночого безпліддя. Впровадження ендоскопічних технологій дозволило значно розширити діагностичні можливості та уточнити характер внутрішньоматкової патології при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

Мета роботи. Підвищення ефективності лікування жіночого безпліддя при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій та гістероскопії.

Матеріали та методи. Проведено дослідження 42 пацієнок з безпліддям віком 32–38 років. В усіх жінок визначали морфологічний стан ендометрія після діагностичної гістероскопії. Пацієнтки були розподілені на 2 клінічні групи. До першої групи входили 28 жінок, які перебували у стані підготовки до ЕКЗ після гістероскопії зі змінами, характерними для патології ендометрія, що знайдені при УЗД. До другої групи увійшли 14 пацієнок, у яких за даними УЗД не відзначалися структурні зміни ендометрія. Ці пацієнти пройшли невдалу спробу ЕКЗ. У наступному циклі жінкам була проведена діагностична гістероскопія у зв'язку з відсутністю настання вагітності після першої спроби ЕКЗ.

Результати та їх обговорення. Домлідження пацієнок 1-ї групи ($n = 28$) зі змінами ендометрія перед ЕКЗ показали, що причинами патології були гіперплазія ендометрію (53,6%); хронічний ендометрит (21,4%), ендометріоз (25%). Тому перед стимуляцією суперовуляції проводилася гістероскопія з підтвердженням морфологічного діагнозу. У всіх пацієнок 2-ї групи ($n = 14$) після гістероскопії та гістологічного дослідження знайдені патологічні зміни ендометрія. Хронічний ендометрит зустрічався в 5 випадках (35,7%), мікрополіпоз ендометрія – в 6 (42,9%), ендометріоз – 3 (21,4%). У 1-й групі клінічна вагітність настала у 17 пацієнок (60,7%), у другій – у 9 (64,2%).

Висновки. Гістероскопія з морфологічним дослідженням ендометрія залишається основним методом діагностики внутрішньоматкової патології. Діагностика неплідності шляхом гістероскопії відіграє дуже важливу роль для нормалізації репродуктивної функції при проведенні екстракорпорального дослідження. Після невдалої спроби ЕКЗ, при відсутності патологічних змін в ендометрії, потрібно робити діагностичну гістероскопію для виключення патології ендометрія.

Для цитування:

Луцький А.С. Підготовка ендометрія в програмах допоміжних репродуктивних технологій при безплідді у жінок. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 1(48). С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-07>

Key words:

hysteroscopy, structural features of the endometrium, restoration of fertility, assisted reproductive technologies.

ABSTRACT

Background. The most important stage in the treatment of infertility is the introduction into clinical practice of the methods of in vitro fertilization (IVF), which made it possible to implement the function of childbirth in almost all forms of female infertility. The introduction of endoscopic technologies made it possible to significantly expand

For correspondence:

Lutskyi Andriy Serhiyevich
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Lutskyi A.S., 2024

diagnostic possibilities and clarify the nature of intrauterine pathology when using assisted reproductive technologies.

Purpose – of the research should be to increase the effectiveness of the treatment of female infertility when using assisted reproductive technologies and hysteroscopy by creating conditions in the endometrium for embryo implantation.

Materials and Methods. A study was conducted in 42 patients with infertility aged 32 to 38 years. In all women, the morphological state of the endometrium was determined after diagnostic hysteroscopy. The patients were divided into 2 clinical groups. Group 1 included 28 women who were in a state of preparation for IVF after hysteroscopy with changes characteristic of endometrial pathology, which were found during ultrasound. The second group included 14 patients in whom, according to ultrasound, no structural changes of the endometrium were noted. These patients had a failed IVF attempt. In the next cycle, the women underwent a diagnostic hysteroscopy due to the lack of pregnancy after the first IVF attempt.

Results. Group 1 patients (n = 28) with endometrial changes before IVF showed that the causes of pathology were: endometrial hyperplasia (53.6%); chronic endometritis (21.4%), endometriosis (25%). Therefore, before stimulation of superovulation, a hysteroscopy was performed to confirm the morphological diagnosis. In patients of the 2nd group (n = 14) after hysteroscopy and histological examination, pathological changes of the endometrium were found in all patients. Chronic endometritis occurred in 5 cases (35.7%), micropolyposis of the endometrium – in 6 (42.9%), endometriosis – 3 (21.4%). Clinical pregnancy occurred in 17 patients (60.7%) in the first group, in 9 (64.2%) in the second group.

Conclusions. Hysteroscopy with morphological examination of the endometrium remains the main method of diagnosing intrauterine pathology. Diagnosis of infertility by hysteroscopy plays a very important role in the normalization of reproductive function during in vitro fertilization (IVF). After an unsuccessful IVF attempt, in the absence of pathological changes in the endometrium, a diagnostic hysteroscopy should be performed to rule out endometrial pathology.

For citation:

Lutskyi AS. Preparation of the endometry in the programs auxiliary reproductive technologies for sterility in women. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):65–72. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-07>

ВСТУП

Безпліддя в шлюбі залишається найбільш актуальною проблемою сьогодення та має медичне, соціально-демографічне та економічне значення [1]. Протягом життя жінки ендометрій проходить приблизно 500 циклів росту та регресії під гормональним контролем, та є одним із ключових факторів репродуктивного успіху [2]. Тканина ендометрія – це складна багатокомпонентна система, яка є чутливою мішенню для стероїдних статевих гормонів і здатна змінювати свої структурні характеристики. Виражені відхилення у морфологічних, гемодинамічних, імунологічних та молекулярно-генетичних параметрах, які характеризують нормальний стан ендометрія, можуть сприяти зниженню його рецептивності, і як наслідок – безпліддя [3].

Проблеми безпліддя, які впливають на ненастання вагітності в програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), мають велике значення. Найважливішим етапом у лікуванні безпліддя стала розробка та впровадження в клінічну практику методів ЕКЗ, що зробило можливим реалізацію функції дітонародження практично при всіх формах жіночого безпліддя, в тому числі і при тих, які раніше вважалися безперспективними [4].

Одна з провідних ролей у реалізації репродуктивної функції, безсумнівно, належить ендометрію. При цьому, прихована або невиявлена патологія

INTRODUCTION

Infertility in marriage remains the most pressing problem of today and has medical, socio-demographic and economic significance [1].

During a woman's lifetime, the endometrium undergoes approximately 500 cycles of growth and regression under hormonal control and is one of the key factors in reproductive success [2]. Endometrial tissue is a complex multicomponent system that is a sensitive target for steroid sex hormones and is capable of changing its structural characteristics. Significant abnormalities in morphological, hemodynamic, immunological, and molecular genetic parameters that characterize the normal state of the endometrium can contribute to a decrease in its receptivity and, as a result, infertility [3].

The infertility problems that affect pregnancy failure in in vitro fertilization (IVF) programs are of great importance. The most important stage in the treatment of infertility was the development and implementation of IVF methods in clinical practice, which made it possible to realize the function of childbearing in almost all forms of female infertility, including those that were previously considered unpromising [4].

One of the leading roles in the realization of reproductive function undoubtedly belongs to the endometrium. At the same time, latent or undetected pathology in many cases can cause unsuccessful embryo implantation. Implantation is an important stage in the interaction between the blastocyst and

в багатьох випадках може стати причиною невдалої імплантації ембріона.

Імплантація є важливим етапом взаємодії бластоцисти та ендометрія у досягненні бажаної вагітності. На успішну імплантацію впливають такі фактори як здоровий ембріон та рецептори ендометрія. Виникає необхідність пошуку нових маркерів рецептивності ендометрія, використання яких може прогнозувати успішність імплантації. Процес імплантації можливий лише за умови відповіді чутливості ендометрія і здатності бластоцисти до імплантації [5].

Пошук шляхів підвищення результативності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та підготовки ендометрія для імплантації ембріонів мають актуальне значення.

Товщина ендометрія – один з найбільш важливих факторів, що впливають на частоту настання вагітності в ДРТ для успішної імплантації. У пацієнок з тонким ендометрієм (менше 6,3 мм) відзначається значно нижча частота настання вагітності і пологів.

Порушення рецептивності ендометрія може бути причиною невдач імплантації в програмі ЕКЗ [6]. Успішна імплантація передбачає наявність синхронної взаємодії бластоцисти і ендометрія. Готовність ендометрія до імплантації, або його рецептивність, розвивається у фертильних жінок лише у вікно імплантації – середню фазу секреції менструального циклу. Порушення рецептивності ендометрія характерно для жінок з безпліддям і вважається однією з найбільш частих причин повторних невдач ДРТ за умови перенесення ембріонів хорошої якості.

У зв'язку з цим ми поставили завдання відновити фертильну функцію жінок шляхом удосконалення методик підготовки ендометрія для імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування жіночого безпліддя при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій та гістероскопії для підготовки ендометрія до імплантації ембріонів з підтримкою лютеїнової фази.

the endometrium in achieving the desired pregnancy. Successful implantation is influenced by factors such as a healthy embryo and endometrial receptors. There is a need to search for new markers of endometrial receptivity, the use of which can predict the success of implantation. The implantation process is possible only if the endometrial receptor response and the ability of the blastocyst to implant are met [5].

The search for ways to improve the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) and the preparation of the endometrium for embryo implantation is of great importance.

Endometrial thickness is one of the most important factors affecting the pregnancy rate in ART for successful implantation. Patients with a thin endometrium (less than 6.3 mm) have a significantly lower rate of pregnancy and childbirth.

Impaired endometrial receptivity can be the cause of implantation failures in an IVF program [6]. Successful implantation requires synchronized interaction between the blastocyst and the endometrium. The endometrium's readiness for implantation, or its receptivity, develops in fertile women only during the implantation window – the middle phase of menstrual secretion. Impaired endometrial receptivity is typical for women with infertility and is considered one of the most common causes of repeated ART failures, provided that good quality embryos are transferred.

In this regard, we have set a goal to restore the fertile function of women by improving the methods of endometrial preparation for embryo implantation in assisted reproductive technologies programs.

Objective – to improve the effectiveness of female infertility treatment using assisted reproductive technologies and hysteroscopy to prepare the endometrium for implantation of luteal phase embryos.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено дослідження у 42 пацієнок з безпліддям віком 32–38 років. В усіх жінок визначали морфологічний стан ендометрія після діагностичної гістероскопії. Операції у всіх жінок були здійснені в плановому порядку з передопераційним обстеженням та підготовкою до оперативного втручання.

Пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. До 1-ї групи входили 28 жінок, які перебували у стані підготовки до ЕКЗ. Всім їм було зроблено гістероскопію, оскільки за даними УЗД в них відзначалися зміни, характерні для патології ендометрія.

До другої групи увійшли 14 пацієнок, у яких за даними УЗД не відзначалися структурні зміни ендометрія, проте цим жінкам була проведена діагностична гістероскопія у зв'язку з відсутністю настання вагітності після спроби ЕКЗ.

Для підвищення результативності ЕКЗ призначали підтримку лютеїнової фази (ЛФ) 90 мг прогестерону у вигляді вагінального гелю всім жінкам 1-ї та 2-ї групи

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in 42 patients with infertility aged 32 to 38 years. In all women, the morphological state of the endometrium was determined after diagnostic hysteroscopy. All women underwent surgeries as planned with preoperative examination and preparation for surgery.

Patients were divided into 2 clinical groups. Group 1 included 28 women who were in preparation for IVF. All of them underwent hysteroscopy, since according to the ultrasound, they had changes characteristic of endometrial pathology.

The second group included 14 patients who did not have structural changes in the endometrium according to ultrasound, but these women underwent diagnostic hysteroscopy due to the absence of pregnancy after an IVF attempt.

To increase the effectiveness of IVF, luteal phase (LP) support with 90 mg of progesterone in the form of a vaginal gel was prescribed to all women in groups 1 and 2.

спостереження. При цій підтримці ЛФ трансформація ендометрія відповідала 4–5 дню після овуляції.

Проведення діагностичної гістероскопії перед видаленням ендометрія має значення для визначення його структури та можливої причини відсутності настання вагітності. При цьому, проведення схеми підтримки лютеїнової фази циклу сприяє збереженню гормонального потенціалу, який налаштований на імплантацію і подальший розвиток ембріона, що значно підвищує ймовірність ЕКЗ. Такий метод значно поліпшує результативність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), в чому полягає наукова новизна отриманих у дослідженні даних.

Основною скаргою у всіх пацієнток було безпліддя. Первинне безпліддя відзначалося у 17 (40,5%) хворих, вторинне – у 25 (59,5%).

Кожній пацієнтці було виконано повне клініко-лабораторне дослідження, проведено УЗД органів малого таза та інші процедури, згідно з протоколом обстеження пацієнток з безпліддям до проведення гістероскопії. Пороговим значенням статистичної достовірності прийнято $p < 0,05$.

Діагностичну гістероскопію проводили за допомогою жорсткого ендоскопа з зовнішнім діаметром дистальної частини 2,4 мм фірми KARL STORZ. Звертали увагу на колір та товщину ендометрія, його відповідність добі менструального циклу, форму і величину порожнини матки, наявність тих чи інших патологічних утворень або включень, рельєф стінок, стан гірл маткових труб. При виявленні осередкової патології була виконана прицільна біопсія ендометрія. Гістологічні висновки формували відповідно до сучасних стандартів та з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб, а також з урахуванням розроблених критеріїв морфометричної діагностики патології ендометрія [7].

Гістероскопію проводили в ранню фолікулярну фазу на 5–12 день менструального циклу, тому що саме в даній фазі циклу ендометрій та порожнина матки добре візуалізуються [8]. Інтраопераційних та постопераційних ускладнень після втручань у пацієнток відзначено не було.

Для оцінки ендометрія використовувалися трансавагінальне ультразвукове обстеження маткової порожнини, яке включало оцінку товщини ендометрія, його ехогенності та кистозний компонент. Під час гістероскопії були спроби видалити всю тканину з порожнини матки. Від кожної пацієнтки було відібрано від трьох до п'яти зразків ендометрія. Ехогенність ендометрія оцінювали в порівнянні з ехогенністю міометрія. Гомогенність ендометрія оцінювалась за його структурою, яка має тришарову товщину. Внутрішньопорожнинні утворення були описані як ендометріальні пошкодження, що виникають з міометрія. Класифікацію ендометрія використовували для вимірювання опису патології з локалізацією в порожнині матки, які можуть бути використані як у щоденній практиці лікарів, так і в наукових дослідженнях.

Оцінку гормональних показників визначали імуноферментним методом: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину (ПРЛ), основного маркера оваріального резерву – антімюлерова гормону (АМГ), естрадіолу (Е2), прогестерону (ПГ).

With this LF support, endometrial transformation corresponded to 4–5 days after ovulation.

Diagnostic hysteroscopy before endometrial removal is important for determining its structure and the possible cause of pregnancy failure. At the same time, a scheme to support the luteal phase of the cycle helps to preserve the hormonal potential, which is tuned to implantation and further development of the embryo, which significantly increases the likelihood of IVF. All of this significantly improves the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART), which is the scientific novelty of the data presented in the article.

The main complaint of all patients was infertility. Primary infertility was noted in 17 (40.5%) patients, secondary in 25 (59.5%).

Each patient underwent a complete clinical and laboratory examination, pelvic ultrasound and other findings, according to the protocol for the examination of patients with infertility, before hysteroscopy. The threshold value of statistical significance was $p < 0.05$.

Diagnostic hysteroscopy was performed using a rigid endoscope with an outer diameter of the distal part of 2.4 mm by KARL STORZ. Attention was paid to the color and thickness of the endometrium, its correspondence to the day of the menstrual cycle, the shape and size of the uterine cavity, the presence of certain pathological formations or inclusions, wall relief, and the condition of the fallopian tube mouths. If focal endometrial pathology was detected, a targeted endometrial biopsy was performed. Histologic conclusions were formulated in accordance with modern standards and taking into account the requirements of the International Classification of Diseases, as well as the developed criteria for morphometric diagnosis of endometrial pathology [7].

Hysteroscopy was performed in the early follicular phase on days 5–12 of the menstrual cycle, because it is in this phase of the cycle that the endometrium and uterine cavity are well visualized [8]. The patients had no intraoperative or postoperative complications after the interventions.

Transvaginal ultrasound examination of the uterine cavity was used to evaluate the endometrium, which included an assessment of endometrial thickness, echogenicity, and cystic component. During hysteroscopy, attempts were made to remove all tissue from the uterine cavity. Three to five endometrial samples were taken from one patient. The echogenicity of the endometrium was evaluated in comparison with the echogenicity of the myometrium. Endometrial homogeneity was assessed by its structure, which has a three-layer thickness. Intracavitary lesions were described as endometrial lesions arising from the myometrium. The endometrial classification was used to measure the description of pathology with localization in the uterine cavity, which can be used both in the daily practice of doctors and in scientific research.

Hormonal parameters were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay: follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), the main marker of ovarian reserve – antimüllerian hormone (AMH), estradiol (E2), progesterone (PG).

The study of the state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was carried out in the early

Вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проводилося у ранню фолікулінову фазу менструального циклу. Визначали концентрації гормонів ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, АМГ, у плазмі крові на 2–5 добу та на 22–24 добу – прогестерону (ПГ) оваріо-менструального циклу.

Статистична обробка одержаного матеріалу проводилася за допомогою критерію Стюдента.

follicular phase of the menstrual cycle. The concentrations of hormones in the blood plasma were determined on days 2–5 of the FSH, LH, PRL, E2, AMH and on days 22–24 of the ovario-menstrual cycle.

The statistical processing of the obtained material was performed using the Student's t-test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Проведено дослідження підвищення ефективності лікування ЕКЗ для підготовки ендометрію до імплантації ембріонів шляхом оптимізації лікувально-діагностичних заходів. У пацієток 1-ї групи (n = 28) в результаті ультразвукового дослідження виявлені зміни ендометрія. На попередньому етапі програми ЕКЗ було визначено, що причинами патології були гіперплазія ендометрія (53,6%); хронічний ендометрит (21,4%), ендометріоз (25%). Тому, перед стимуляцією суперовуляції проводилася гістероскопія з підтвердженням морфологічного діагнозу. Діагноз верифіковано після патоморфологічного дослідження тканини, отриманої під час проведення гістероскопії.

У пацієток 2-ї групи (n = 14) під час УЗД патологічних утворень в ендометрії не знаходили. В попередньому циклі проведена спроба перенесення ембріона в матку, яка не закінчилася настанням вагітності. Під час гістероскопії проведена вакуум-аспірація ендометрія. Гістологічне дослідження виявило патологічні зміни ендометрія в усіх пацієток. Хронічний ендометрит зустрічався в п'яти випадках (35,7%), мікрополіпоз ендометрія – у шести (42,9), ендометріоз – у трьох (21,4%). Після лікування хронічного ендометриту через цикл після гістероскопії проводили перенесення ембріона після ПГД. У 1-й групі клінічна вагітність настала у 17 пацієток (60,7%), у другій – у 9 (64,2%).

Як видно з результатів дослідження (табл. 1), показники у сироватці крові лютеїнізуючого гормону, пролактину та естрадіолу у порівнюваних групах клінічного дослідження знаходилися у межах референсних значень, та статистично значущі відмінності за їх вмістом між групами не були нами виявлені ($p > 0,05$).

A study was conducted to improve the effectiveness of IVF treatment by optimizing treatment and diagnostic measures to prepare the endometrium for embryo implantation. In this regard, patients of group 1 (n = 28) with endometrial changes detected by ultrasound examination, at the preliminary stage of the IVF program, showed that the causes of pathology were: endometrial hyperplasia (53.6%); chronic endometritis (21.4%), endometriosis (25%). Therefore, before stimulation of superovulation, hysteroscopy was performed to confirm the morphological diagnosis. The diagnosis was verified after patho-morphological examination of the tissue obtained during hysteroscopy.

In patients of the 2nd group (n = 14), no pathological formations were found in the endometrium during ultrasound. In the previous cycle, an attempt was made to transfer the embryo into the uterus, which did not result in pregnancy. During hysteroscopy, vacuum aspiration of the endometrium was performed. Histological examination revealed pathological changes in the endometrium in all patients. Chronic endometritis was found in 5 cases (35.7%), endometrial micropolyposis – in 6 (42.9), endometriosis – in 3 (21.4%). After the treatment of chronic endometritis, embryo transfer after PGD was performed one cycle after hysteroscopy. In group 1, clinical pregnancy occurred in 17 patients (60.7%), in group 2 – in 9 (64.2%).

As can be seen from the results of the study (Table 1), serum levels of luteinizing hormone, prolactin, and estradiol in the compared groups of the clinical trial were within the reference values and we did not find statistically significant differences in their content between the groups ($p > 0.05$).

Таблиця 1. Концентрація гормонів у сироватці крові перед проведенням ЕКЗ
Table 1. Concentration of hormones in blood serum after LF maintenance before IVF

Гормон / Hormone	1-ша група / 1 group (n=28)	2-ра група / 2 group (n=14)
Фолікулостимулюючий гормон, МЕд/мл Follicle-stimulating hormone Med/ml	6,2 ± 1,69	5,8 ± 1,81
Лютеїнізуючий гормон, МЕд/мл Luteinizing hormone, IU/ml	3,55 ± 0,73	2,82 ± 0,92
Пролактин, МЕ/мл Prolactin, IU/mL	224,71 ± 35,31	209,52 ± 33,22
Естрадіол, пг/мл Estradiol, pg/ml	36,18 ± 3,26	34,33 ± 3,12
Антимюлерів гормон, нг/мл Antimullerian hormone ng/ml	0,97 ± 0,15	1,01 ± 0,25

Примітка: Достовірність відмінностей не встановлена ($p > 0,05$).

Notes: The differences are not significant ($p > 0.05$).

Фолікулярний резерв – АМГ у 1-й групі спостереження був на нижній межі допустимих значень та складав у середньому $0,97 \pm 0,15$ нг/мл, у 2-й клінічній групі – $1,01 \pm 0,25$ нг/мл. Отримані нами показники сироваткових концентрацій АМГ та ФСГ могли свідчити про нормальний фолікулярний резерв в обох досліджуваних клінічних групах та передбачуваний адекватній відповіді на стимуляцію суперовуляції. Проведене гормональне дослідження показало, що майже кожна пацієнтка мала нормальний фолікулярний резерв, що може передбачати адекватну відповідь на стимуляцію суперовуляції (табл. 2).

Follicular reserve – AMH in the 1st observation group was at the lower limit of acceptable values and averaged 0.97 ± 0.15 ng/ml, in the 2nd clinical group – 1.01 ± 0.25 ng/ml. Our findings of serum concentrations of AMH and FSH could indicate a normal follicular reserve in both clinical groups and an expected adequate response to superovulation stimulation. The hormonal study showed that almost every patient had a normal follicular reserve, which may indicate an adequate response to superovulation stimulation (Table 2).

Таблиця 2. Ембріологічна характеристика жінок 1-ї та 2-ї груп, що були задіяні у програмі ЕКЗ, $M \pm m$
Table 2. Embryological characteristics of women of groups 1 and 2 who were involved in the IVF program, $M \pm m$

Показник, що досліджувався / The investigated indicators	1 група / 1 group (n=28)	2 група / 2 group (n=14)
Кількість фолікулів / Number of follicles	$14,4 \pm 0,5$	$13,7 \pm 0,3$
Кількість ооцитів / Number of oocytes	$12,1 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,2$
Кількість зрілих ооцитів / Number of mature oocytes	$10,5 \pm 0,3^*$	$6,8 \pm 0,1$
Кількість ембріонів / Number of embryos	$8,9 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,4$
Кількість бластоцист / Number of blastocysts	$6,7 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2$
Кількість якісних бластоцист / Number of quality blastocysts	$5,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,3$

Примітка: *встановлена достовірність відмінностей ($p < 0,05$).

Notes: *the differences were found to be significant ($p < 0.05$).

Підрахунок кількості отриманих ооцитів не виявив статистичної відмінності між жінками 1-ї та 2-ї груп дослідження ($12,1 \pm 0,4$ та $10,9 \pm 0,2$, відповідно). Проте, у пацієнток 1-ї групи отримано більше зрілих ооцитів ($10,5 \pm 0,3$), у той час як аналогічний показник у пацієнток 2-ї групи становив $6,8 \pm 0,1$.

Було виявлено статистично значущу відмінність у кількості і якості отриманих ембріонів (у 1-й групі – $8,9 \pm 0,6$, у 2-й групі – $5,8 \pm 0,4$).

Через 2 цикли після гістероскопії у природному менструальному циклі через 5 днів після овуляції проводили перенесення еуплоїдного ембріона. Трансфер ембріонів у порожнину матки було здійснено у всіх пацієнток обох досліджуваних груп (100%).

Товщина ендометрія в день ембріотрансферу у пацієнток обох груп була майже однакова – $9,7 \pm 0,7$ мм (в 1-й групі $9,8 \pm 0,4$ мм, у 2-й – $9,6$ мм). Перенесення ембріонів проводилося на п'яту добу культивування.

У 1-й групі клінічна вагітність настала у 17 пацієнток (60,7%), у другій – у 9 (64,2%).

Дослідження ефективності ЕКЗ полягає в тому, що відсоток настання вагітності, в даному випадку, не відіграє суттєвої ролі. Головна мета полягає в тому, що після видалення ендометрія з матки, проводиться його оновлення, і після цього через 2 цикли відбувається перенесення еуплоїдного ембріона у природному менструальному циклі через 5 днів після овуляції [9]. Тому ЕКЗ у всіх жінок здійснювали після наявності у матковій порожнині здорового ендометрія. Це вплинуло на більш ефективний результат ЕКЗ у обох групах спостереження (у 1-й групі вагітність настала у 17 пацієнток (60,7%), у другій – у 9 (64,2%). Це також підтверджує той факт, що існують фактори, що впливають на зміни ендометрія, які призводять до відсутності вагітності через невідомі причини [10].

Counting the number of oocytes obtained did not reveal any statistical difference between women in groups 1 and 2 (12.1 ± 0.4 and 10.9 ± 0.2 , respectively). However, patients in group 1 received more mature oocytes (10.5 ± 0.3), while the same indicator in patients in group 2 was 6.8 ± 0.1 .

A statistically significant difference was found in the number and quality of embryos obtained (in group 1 – 8.9 ± 0.6 , in group 2 – 5.8 ± 0.4).

In 2 cycles after hysteroscopy, euploid embryo transfer was performed in the natural menstrual cycle 5 days after ovulation. Embryo transfer into the uterine cavity was performed in all patients of both study groups (100%).

The endometrial thickness on the day of embryo transfer in patients of both groups was almost the same – 9.7 ± 0.7 mm (in group 1 – 9.8 ± 0.4 mm, in group 2 – 9.6). The embryo transfer was performed on the fifth day of cultivation.

In group 1, clinical pregnancy occurred in 17 patients (60.7%), and in group 2 – in 9 (64.2%).

The study of IVF effectiveness is that the percentage of pregnancy, in this case, does not play a significant role. The main goal is that after the endometrium is removed from the uterus, it is renewed, and then after 2 cycles, the euploid embryo is transferred in the natural menstrual cycle 5 days after ovulation [9]. Therefore, IVF in all women was performed after the presence of a healthy endometrium in the uterine cavity. This resulted in a more effective IVF outcome in both study groups (in group 1, pregnancy occurred in 17 patients (60.7%), in group 2 – in 9 (64.2%). This also confirms the fact that there are factors that affect endometrial changes that lead to the absence of pregnancy for unknown reasons [10].

ВИСНОВКИ

Гістероскопія з морфологічним дослідженням ендометрія залишається основним методом діагностики внутрішньоматкової патології та відіграє дуже важливу роль для нормалізації репродуктивної функції при проведенні ЕКЗ. Перед видаленням ендометрія необхідно визначення його структури та можливої причини відсутності настання вагітності. Найбільш ефективним методом оцінки ендометрія є трансвагінальне ультразвукове обстеження маткової порожнини, яке надає інформацію про різну структуру внутрішньоматкової патології у жінок репродуктивного віку.

Проведення схеми підтримки лютеїнової фази циклу сприяє збереженню гормонального потенціалу, який налаштований на імплантацію і подальший розвиток ембріона, значно підвищує ймовірність частоти настання клінічної вагітності при ЕКЗ.

При плануванні протоколу ЕКЗ є необхідним комплексне обстеження жінок з урахуванням усіх компонентів діагностичного процесу, що дозволить визначити тактику подальшого ведення пацієнток з безпліддям та значно підвищити результативність ЕКЗ.

CONCLUSIONS

Hysteroscopy with morphological study of the endometrium remains the main method of diagnosing intrauterine pathology and plays a very important role in normalizing reproductive function during IVF. Before removing the endometrium, it is necessary to determine its structure and the possible cause of the absence of pregnancy. The most effective method of endometrial evaluation is transvaginal ultrasound examination of the uterine cavity, which provides information on the different structure of intrauterine pathology in women of reproductive age.

Conducting a scheme to support the luteal phase of the cycle helps to preserve the hormonal potential, which is tuned to implantation and further development of the embryo, significantly increases the likelihood of clinical pregnancy in IVF.

When planning an IVF protocol, a comprehensive examination of women is necessary, taking into account all components of the diagnostic process, which will determine the tactics of further management of patients with infertility and significantly improve the effectiveness of IVF.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Aplin J., Fazleabas A., Glasser S., Giudice L. The Endometrium: Molecular, Cellular and Clinical Perspectives by/ Reproductive Medicine. *Assisted Reproductive Techniques*. 2008. P. 820–850. DOI: <https://doi.org/10.3109/9780203091500>
2. Авраменко Н., Постолєнко В., Авраменко Н., Постолєнко В. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. *Буківинський медичний вісник*. 2020. № 24 (1). С. 3–9. DOI: <https://doi.org/10.24061/203327>
3. Li R.R., Dong Y.Z., Guo Y.H., Sun Y.P., Su Y.C., Chen F. Comparative study of pregnancy outcomes between day 3 embryo transfer and day 5 blastocyst transfer in patients with progesterone elevation. *Journal of International Medical Research*. 2013. № 41 (4). P. 1318–25. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060513489480>
4. Хміль С., Чудийович Н. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 111–117. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10930>
5. Весіч Т. Особливості системи гемостазу у жінок із тромбофілією як один із причинних факторів невдалих спроб екстракорпорального запліднення. *Міжнародний медичний журнал*. 2020. № 1 (101), 26. С. 29–32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2020_26_1_8
6. Hwang J.I., Song S. Optimal Dose of Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening before Hysteroscopy: A Randomized Double-Blind Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018. № 25 (6). P. 1031–1034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.01.022>
7. Zhao L., Sun L., Zheng X., Liu J., Zheng R., Yang R., et al. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy. *Molecular Medicine Reports*. 2020. № 21 (4). P. 1897–1909. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10971>
8. Mattar O.M., Abdalla A.R., Shehata M.S.A., Ali A.S., Sinokrot M., Abdelazeim B.A., et al. Efficacy and safety of tramadol in pain relief during diagnostic outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2019. № 111 (3). P. 547–552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.026>
9. Bar G., Harlev A., Alfayumi-Zeadna S., Zeadna A., Bord I., Har-Vardi I., et al. Recurrent implantation failure: which patients benefit from endometrial scratching prior to IVF. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020. № 301 (3). P. 817–822. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05424-1>
10. Стрелко Г.В. Медико-соціальні характеристики жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмі екстракорпорального запліднення. *Сімейна медицина*. 2019. № 5–6. С. 157–161. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2019_5-6:35

REFERENCES

1. Aplin J., Fazleabas A., Glasser S., Giudice L. The Endometrium: Molecular, Cellular and Clinical Perspectives by/ Reproductive Medicine. *Assisted Reproductive Techniques*. 2008:820–850. DOI: <https://doi.org/10.3109/9780203091500>
2. Avramenko N., Postolenko V., Avramenko N., Postolenko V. Possibilities of modern diagnostic methods in women with infertility due to chronic endometritis. *Bukovyna Medical Herald*. 2020;24(1):3–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.24061/203327>
3. Li RR, Dong YZ, Guo YH, Sun YP, Su YC, Chen F. Comparative study of pregnancy outcomes between day 3 embryo transfer and day 5 blastocyst transfer in patients with progesterone elevation. *Journal of International Medical Research*. 2013;41(4):1318–25. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060513489480>
4. Khmil S, Chudiyovych N. Chronic endometritis as one of the factors of unsuccessful embryo implantation attempts in programs of assisted reproductive technologies. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2019;2:111–117. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10930>
5. Viesich T. Peculiarities of the hemostasis system in women with thrombophilia as one of the causal factors of unsuccessful attempts at in vitro fertilization. *International Medical Journal*. 2020;26:1:29–32. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2020_26_1_8
6. Hwang Ji, Song S. Optimal Dose of Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening before Hysteroscopy: A Randomized Double-Blind Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018;25(6):1031–1034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.01.022>
7. Zhao L, Sun L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Yang R, et al. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy. *Molecular Medicine Reports*. 2020;21(4):1897–1909. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10971>
8. Mattar OM, Abdalla AR, Shehata MSA, Ali AS, Sinokrot M, Abdelazeim BA, et al. Efficacy and safety of tramadol in pain relief during diagnostic outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2019;111(3):547–552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.026>
9. Bar G, Harlev A, Alfayumi-Zeadna S, Zeadna A, Bord I, Har-Vardi I, et al. Recurrent implantation failure: which patients benefit from endometrial scratching prior to IVF. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;301(3):817–822. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05424-1>
10. Strelko HV. Medical and social characteristics of women with reduced response to stimulation in the in vitro fertilization program. *Family medicine*. 2019;5-6:157–161. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2019_5-6:35

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження будуть присвячені актуальній проблемі сучасної гінекології – підвищенню ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій шляхом вивчення основних патогенетичних ланцюгів залежно від схеми підтримки лютеїнової фази, що буде сприяти підвищенню результативності лікування безпліддя.

Longer studies will be devoted to the current problem of modern gynecology – increasing the effectiveness of assisted reproductive technology programs by studying the main pathogenetic chains depending on the luteal phase support scheme, which will contribute to increasing the effectiveness of infertility treatment

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи. Фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів дисертаційної роботи, які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript declares that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work. Financial support may be related to the subject of the provided materials of the dissertation work, which sponsored the conducted research

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

Подяка

Acknowledgments

Автор висловлює щирю подяку співробітникам кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, що були задіяні у виконанні науково-дослідної роботи.

The author expresses his sincere gratitude to all employees of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, who were involved in the implementation of research work.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Луцький Андрій Сергійович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

моб.: +38 (067) 797-82-87

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Lutsyki Andriy Serhiyevich – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

tel.: +38 (067) 797-82-87

Author's contribution: research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article critical revision of the arti.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
15.01.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-08>
УДК: 617.55-06:616.12-005.4-005.1-084]-089.163/.168:615.384



OPEN ACCESS

Моніторинг інфузійної терапії у пацієнтів зі зниженим кардіальним резервом при абдомінальних операціях

Цівенко О.І.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua
Матвєєнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Ляшок А.Л.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2098-1697>, e-mail: andrii.liashok@karazin.ua
Бичкова О.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0577-8738>, e-mail: olga.bychkova@karazin.ua
Цівенко В.М.², <https://orcid.org/0009-0006-1006-9011>, e-mail: vik.tsivenko@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Товариство з обмеженою відповідальністю «Докарт», Харків, Україна

Monitoring of infusion therapy in patients with reduced cardiac reserve during abdominal operations

Tsivenko O.I.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua
Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Liashok A.L.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2098-1697>, e-mail: andrii.liashok@karazin.ua
Bychkova O.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0577-8738>, e-mail: olga.bychkova@karazin.ua
Tsivenko V.M.², <https://orcid.org/0009-0006-1006-9011>, e-mail: vik.tsivenko@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Docart limited liability company, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

інфузійна терапія, серцева недостатність, профілактика кардіальних ускладнень.

Для кореспонденції:

Цівенко Олексій Іванович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб;
Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

© Цівенко О.І., Матвєєнко М.С.,
Ляшок А.Л., Бичкова О.Ю.,
Цівенко В.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У патогенезі багатьох інтра- та післяопераційних ускладнень значну роль відіграють склад, об'єм і темп інфузійної терапії (ІТ), особливо актуальною ця проблема є для пацієнтів із супутньою хронічною патологією серцево-судинної, дихальної систем та нирок. Інформативними показниками для оцінки коректності проведення ІТ і ранньої діагностики інтраопераційних ускладнень, пов'язаних з похибками її проведення, є комплексний моніторинг функціональних показників серцево-судинної та дихальної систем.

Мета роботи. Дослідити зміни біохімічних маркерів серцевої недостатності та УЗД-ознаки венозного застою при двох режимах інфузійної терапії (рестриктивному та ліберальному), на підставі порівняльного дослідження визначити оптимальний режим періопераційної ІТ у пацієнтів, які оперуються у плановому порядку з приводу захворювань органів черевної порожнини та мають супутню патологію у вигляді ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН).

Матеріали та методи. В односторонньому, проспективному, рандомізованому дослідженні включили 86 пацієнтів. Усі пацієнти були розподілені на дві групи рандомним шляхом залежно від режиму інтраопераційної ІТ: в першій групі (n = 44) – був застосований рестриктивний режим 5–8 мл/кг/годину, в другій (n = 42) – ліберальний. На етапах дослідження в порівнюваних групах проводилось визначення рівня прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та виконувалась ехокардіографія. Оцінювалась скорочувальна здатність серця, центральна гемодинаміка, фракція викиду. Виконувалось УЗД-дослідження нижньої порожнистої вени (inferior vena cava, IVC) під час дихання як неінвазивний спосіб оцінки внутрішньосудинного об'єму крові. Визначався діаметр вени під час вдоху та видиху. На основі респіраторної зміни діаметра IVC розраховувався кавальний індекс, який виражається у відсотках. Індекс, що наближається до 100%, вказує на майже повний колапс та ймовірне виснаження об'єму, тим часом як індекс, близький до 0 %, спостерігається при мінімальному респіраторному спадінні стінок вени і внутрішньосудинному переповненні. УЗД легень проводили згідно з BLUE-протоколом конвексним датчиком в 8 зонах по передній грудній стінці. Тяжкість легеневого застою оцінювали на основі підрахунку суми

В-ліній: 5 та менше – відсутність застою, від 6 до 15 – незначний застій, від 15 до 29 – помірний, 30 та більше – значний.

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження свідчить про перевагу рестриктивного режиму ІТ у пацієнтів із супутньою ІХС та мінімальними ознаками застою СН під час абдомінальних хірургічних операцій. Режим з обмеженням внутрішньовенного введення рідини виявився кращим, оскільки зменшує венозний застій, знижує кількість рідини в інтерстиційному просторі легень, викликає меншу компенсаторну реакцію серцево-судинної системи на інфузію із нормальними значеннями NT-proBNP. Завдання анестезіолога при цьому – ретельний контроль добового та кумулятивного гідробалансу, адекватний моніторинг показників серцево-судинної системи, використання сучасних УЗД технологій та протоколів контролю волемічного статусу, оцінка динаміки біомаркерів серцевої недостатності, що дозволить безпечно провести складні абдомінальні операції пацієнтам із зниженим кардіальним резервом.

Висновки. У результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування ліберального режиму інфузійної терапії в періопераційному періоді у хворих з ІХС та ХСН I, I-II ФК, порівняно з рестриктивним режимом, призводить до статистично значущого зростання біомаркерів серцевої недостатності та УЗД ознак волемічного перенавантаження.

Рестриктивний режим ІТ в дозі 5–8 мл/кг/годину, порівняно з ліберальним, у дозі 12 – 15 мл/кг/годину може бути визнаний оптимальним та безпечним у пацієнтів з ІХС та ХСН I, I-II ФК при операції на органах черевної порожнини.

Застосування та широке впровадження в практику комплексного визначення рівня аміно-кінцевого прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) NT-proBNP, неінвазивних методів УЗД серця – ехокардіографії, УЗД легень та центральних судин – оцінки динамічного наповнення нижньої порожнистої вени (IVC) дозволяє суттєво доповнити клінічну інформацію щодо волемічного статусу, венозного застою, скорочувальної здатності серця та затримки рідини в інтерстиційному просторі легень, та можуть бути ключовими в профілактиці кардіальних ускладнень у даній категорії пацієнтів.

Для цитування:

Цівенко О.І., Матвієнко М.С., Ляшок А.Л., Бичкова О.Ю., Цівенко В.М. Моніторинг інфузійної терапії у пацієнтів зі зниженим кардіальним резервом при абдомінальних операціях. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 73–85. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-08>

Key words:

infusion therapy, heart failure, prevention of cardiac complications.

For correspondence:

Tsivenko Oleksij Ivanovych
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Surgical Diseases; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

© *Tsivenko O.I., Matvieienko M.S., Liashok A.L., Bychkova O.Yu., Tsivenko V.M., 2024*

ABSTRACT

Background. In the pathogenesis of many intra- and postoperative complications, the composition, volume and rate of infusion therapy (IT) play a significant role. This problem is especially relevant for patients with concomitant chronic pathology of the cardiovascular, respiratory systems and kidneys. Informative indicators for assessing the correctness of IT and early diagnosis of intraoperative complications associated with errors in its implementation are complex monitoring of functional indicators of the cardiovascular and respiratory systems.

Purpose – of the study is to investigate changes in biochemical markers of heart failure and ultrasound signs of venous stasis in two modes of infusion therapy (restrictive and liberal), on the basis of a comparative study, to determine the optimal mode of perioperative IT in patients undergoing elective surgery for diseases of the abdominal cavity and have comorbid pathology in the form of coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF).

Materials and Methods. 86 patients were included in a single-center, prospective, randomized study. All patients were randomly divided into two groups depending on the mode of intraoperative IT: in the first group (n = 44) – a restrictive mode of 5–8 ml/kg/hour was applied, in the second (n = 42) – a liberal mode. Echocardiography was performed at the stages of the study. Heart contractility, central hemodynamics, and ejection fraction were evaluated. An ultrasound scan of the inferior vena cava (IVC) was performed during breathing as a non-invasive method of assessing the intravascular blood volume. The diameter of the vein during inhalation and exhalation was evaluated. Based on the respiratory change in the diameter of the IVC, the caval index is calculated, which is expressed as a percentage. An index approaching 100% indicates near-complete collapse and probable volume depletion, while an index close to 0% indicates minimal collapse and intravascular overflow. Ultrasound of the lungs was performed according to the BLUE protocol with a convex sensor in 8 zones along the front chest wall. The severity of pulmonary congestion was assessed based on the sum of B-lines: 5 and less – no congestion, 6 to 15 – slight congestion, 15 to 29 – moderate, 30 and more – significant.

Results. The conducted study shows the advantage of the restrictive regimen of IT in patients with concomitant coronary artery disease and minimal signs of congestive heart failure during abdominal surgical operations. The regime with restriction of intravenous fluid administration was better, as it reduces venous congestion, reduces the amount of fluid in the interstitial space of the lungs, causes a smaller compensatory reaction of the cardiovascular system to infusion with normal values of NT-proBNP. The task of the anesthesiologist in this case is careful control of daily and cumulative water balance, adequate monitoring of indicators of the cardiovascular system, use of modern ultrasound technologies and protocols for controlling volemic status, assessment of the dynamics of biomarkers of heart failure, which will allow complex abdominal operations to be safely performed in patients with reduced cardiac reserve.

Conclusions. As a result of the conducted research, it was established that: the use of a liberal regimen of infusion therapy in the perioperative period in patients with coronary heart disease and HF I, I-II FC compared to a restrictive regimen leads to a statistically significant increase in biomarkers of heart failure and ultrasound signs of volemic overload.

The restrictive regimen of IT in a dose of 5–8 ml/kg/hour, in comparison with a liberal one in a dose of 12–15 ml/kg/hour, can be recognized as optimal and safe in patients with coronary heart disease and HF I, I-II FC during surgery on the organs of the abdominal cavity.

The use and widespread implementation in practice of complex determination of the level of the amino-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) NT-proBNP, non-invasive methods of ultrasound of the heart – echocardiography, ultrasound of the lungs and central vessels – assessment of the dynamic filling of the inferior vena cava (IVC) allows significantly supplement clinical information on volemic status, venous stasis, contractility of the heart and fluid retention in the interstitial space of the lungs and may be key in the prevention of cardiac complications in this category of patients.

For citation:

Tsivenko OI, Matvieienko MS, Liashok AL, Bychkova OYu, Tsivenko VM. Monitoring of infusion therapy in patients with reduced cardiac reserve during abdominal operations. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):73–85. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-08>

ВСТУП

Останнє десятиріччя ознаменовано значними, інколи революційними досягненнями в медицині й, зокрема, в хірургії, які пов'язані з новими методами знеболення, впровадженням методів і технологій, що значно знижують травматичність оперативних утручань і реакцію на періопераційний стрес, та широке застосування міні-інвазивних ендоскопічних операцій. Аналіз отриманих результатів став науковим підґрунтям для розробки та впровадження напрямку розвитку хірургії під загальною назвою – стратегія прискореного післяопераційного відновлення (Enhanced recovery after surgery (ERAS) або fast track (швидкий шлях)). Останні досягнення у розумінні періопераційної патофізіології показали, що деякі чинники сприяють розвитку післяопераційних ускладнень, збільшують тривалість госпіталізації, відтермінують одужання та повну реабілітацію. Це цілий комплекс перед-, інтра- та післяопераційного ведення пацієнтів, який відповідає сучасним критеріям фізіологічності, мінітравматичності та щадного психологічного навантаження, пов'язаного з операцією. Головне в стратегії ERAS – це зведення до мінімуму стресових реакцій в періопераційному періоді. Передбачається максимально раннє відновлення ентерального харчування й фізичної активності. Фармакологічна корекція повинна бути індивідуалізована, короткотермінова, та має проводитись суворо за показаннями. Це перш за все стосується об'єму інфузійної терапії, перебільшення якого може призвести до розвитку ускладнень при хірургічних утручаннях [1].

INTRODUCTION

The last decade has been marked by significant, sometimes revolutionary, achievements in medicine and in particular in surgery, which are associated with new methods of anesthesia, implementation of methods and technologies that significantly reduce the traumatization of surgical interventions and the response to perioperative stress and widespread use of mini-invasive endoscopic surgeries. The analysis of the results became the scientific basis for the development and implementation the area of surgery under the general name – the strategy of enhanced recovery after surgery (ERAS) or fast track. Recent achievements in the understanding of perioperative pathophysiology have shown that several factors contribute to the development of postoperative complications, increase the duration of hospitalization, delay recovery and complete rehabilitation. This is a wide complex of pre-, intra- and postoperative management of patients, which corresponds to the modern criteria of physiological, minitraumatic and sparing psychological burden associated with the surgery. The main part of the ERAS strategy is the reduction of stress reactions in the perioperative period to a minimum. The earliest possible restoration of enteral nutrition and physical activity are supposed. Pharmacological correction should be individualized, short-term, and should be carried out strictly according to indications. This primarily concerns the volume of infusion therapy, the oversupply of which can lead to the development of complications during surgical interventions [1].

Сучасна тактика інтраопераційної інфузійної терапії (ІТ) викликає велику зацікавленість дослідників, оскільки суттєво впливає на кількість кардіальних ускладнень, особливо у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС), гіпертонічною хворобою (ГХ), серцевою недостатністю (СН), які становлять чималу частину серед усіх пацієнтів хірургічного профілю. За статистичними даними, хоча ускладнення з боку серцево-судинної системи виникають у 0,2–6,2% випадків при некардіальних оперативних втручаннях [2], саме вони є головною причиною летальності в періопераційному періоді, тому одним з головних завдань є попередження, рання діагностика та лікування цих ускладнень [3].

Хірургічні маніпуляції, загальна анестезія та режим інфузійної терапії впливають на інтраопераційний гідробаланс. Будь-яка загальна анестезія супроводжується певною депресією міокарда, зниженням серцевого викиду, змінами тону судин периферичних судин. При абдомінальних операціях ситуацію ускладнює ціла низка додаткових факторів: особливості передопераційної підготовки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), патофізіологія та особливості перебігу основного захворювання, фактори перед- й інтраопераційного стресу, травматичність операції, крововтрата, перспірація [3]. Все це має особливий вплив на пацієнтів з обмеженим кардіальним резервом. Пацієнти з періопераційною гострою або хронічною СН мають підвищений ризик смертності під час некардіальних утручань. У нещодавно опублікованому аналізі 21 госпіталізації з приводу некардіальних утручань у пацієнтів з наявністю будь-якого ступеня СН була показана значно вища внутрішньолікарняна смертність від усіх причин, порівняно з пацієнтами без СН (4,8% проти 0,78%). Серед пацієнтів з діагнозом хронічної СН періопераційна смертність була вищою у пацієнтів із загостренням хронічної СН, порівняно із пацієнтами з компенсованою хронічною СН. У недавньому великомасштабному когортному дослідженні осіб, яким проводили хірургічне втручання, приблизний показник смертності за 90 днів становив 2,0% серед пацієнтів із СН і 0,4% серед пацієнтів без СН. Загальний ризик 30-денних післяопераційних ускладнень становив 5,7% і 2,7% відповідно. Слід зазначити, що ризик смертності прогресивно зростає зі зниженням систолічної функції [4]. Ця категорія пацієнтів особливо чутлива до збільшення внутрішньосудинного об'єму рідини.

Одним із основних інструментів анестезіолога в оптимізації інтраопераційної гемодинаміки, тканинної перфузії та оксигенації є інфузійна терапія. Навіть помірна інтраопераційна гіповолемія (10–15% дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК)) може зумовлювати порушення капілярної перфузії, що несприятливо впливає на кількість післяопераційних ускладнень та на результат оперативного втручання [4, 5]. Навпаки, при перенавантаженні рідиною, особливо у пацієнтів зі зниженими функціональними можливостями серцево-судинної системи, відбувається затримка рідини у венозному руслі, що призводить до зниження артеріо-венозного градієнта тиску в життєво-важливих органах, та порушення адекватної тканинної перфузії [5]. Тривале підвищення капілярного гідростатичного тиску призводить до розвитку

Modern tactics of intraoperative infusion therapy (IT) are of great interest to researchers, since it significantly affects the number of cardiac complications, especially in patients with comorbid coronary heart disease (CHD), hypertension, heart failure (HF), which make up a considerable part among all patients of the surgical profile. According to statistics, although cardiovascular complications occur in 0.2–6.2% of cases with non-cardiac surgical interventions [2], they are the main cause of mortality in the perioperative period, therefore, one of the main tasks is the prevention, early diagnosis and treatment of these complications [3].

Surgical interventions, general anesthesia and infusion therapy regimen affect the intraoperative fluid balance. Any general anesthesia is accompanied by a certain depression of the myocardium, a decrease in cardiac output and changes in the tone of the peripheral vessels. In abdominal operations, the situation is complicated by a great number of additional factors: specifics of the gastrointestinal tract (GIT) preoperative preparation, pathophysiology and specifics of the underlying disease, factors of pre- and intraoperative stress, trauma of the surgery, blood loss, perspiration [3]. All this has a special effect on patients with the limited cardiac reserve. Patients with perioperative acute or chronic HF have an increased risk of mortality during non-cardiac interventions. In a recently published analysis of 21 hospitalizations for non-cardiac interventions, patients with any grade of HF were shown to have significantly higher in-hospital all-cause mortality rate compared to patients without HF (4.8% versus 0.78%). Perioperative mortality was higher in patients with exacerbation of chronic HF compared to patients with compensated chronic HF among all patients diagnosed with chronic HF. In a recent large-scale cohort study of individuals who underwent surgery, the approximate 90-day mortality rate was 2.0% among patients with HF and 0.4% among patients without HF. The overall risk of 30-day postoperative complications was 5.7% and 2.7%, respectively. It should be noted that the risk of mortality increased progressively with a decrease in systolic function. [4]. This category of patients is highly sensitive to increased intravascular fluid volume.

One of the main tools of the anesthesiologist in optimization of intraoperative hemodynamics, tissue perfusion and oxygenation is IT. Even moderate intraoperative hypovolemia (10–15% deficit in the circulating blood volume) can cause a capillary perfusion impairment, which adversely affects the number of postoperative complications and the result of surgical intervention [4, 5]. On the contrary, with fluid overload, especially in patients with reduced functional capabilities of the cardiovascular system, fluid retention occurs in the venous bed, that leads to a decrease in the arterio-venous pressure gradient in vital organs and an adequate tissue perfusion impairment [5]. Prolonged increase of capillary hydrostatic pressure leads to the development of interstitial edema, which significantly impairs blood circulation and oxygenation of encapsulated organs, such as kidneys, brain due to compression, and lungs, due to the deterioration of ventilation-perfusion relations. This is of a great importance for patients who initially have signs of CHF and limited cardiac reserve. Patients undergoing non-cardiac surgery are at risk of developing

інтерстиційного набряку, що значно погіршує кровообіг та оксигенацію інкапсульованих органів, таких як нирки, головний мозок за рахунок стиснення, та легень, за рахунок погіршення вентиляційно-перфузійних відносин. Це має особливе значення для пацієнтів, що у вихідному стані мають ознаки ХСН та обмежений кардіальний резерв. У пацієнтів, які переносять не кардіохірургічні втручання, існує ризик розвитку гострої декомпенсованої СН із швидкою появою або погіршенням симптомів та/або ознак СН, спричинених накопиченням рідини та/або супутніми захворюваннями [6]. Оскільки періопераційний ризик серцевих ускладнень залежить від наявності та ступеня серцевого захворювання, широкодоступні та прості біомаркери, які виявляють і кількісно визначають важливі прогностичні аспекти ураження серця, можуть допомогти в оцінці стану пацієнта. Високочутливий серцевий тропонін T/I (Hs-cTn T/I) кількісно оцінює пошкодження міокарда, а BNP і NT-proBNP кількісно визначають гемодинамічний стрес стінки серця. Кілька великих проспективних досліджень показали, що як Hs-cTn T/I, так і BNP/NT-proBNP мають високу та додаткову прогностичну цінність для периопераційних серцевих ускладнень, включаючи серцево-судинну смерть, зупинку серця, гостру СН і тахіаритмії [7].

Точна діагностика периопераційних порушень рідинного гомеостазу за допомогою сучасних біохімічних маркерів та УЗД дозволяють своєчасно діагностувати патологічні зміни, коли ще немає їх явних клінічних ознак та обрати раціональну тактику ІТ. Результати метааналізу, в якому виконали порівняльну характеристику 18 досліджень, показали що: підвищення рівня NT-ProBNP у ранньому післяопераційному періоді – найсильніший незалежний предиктор виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи (серцева недостатність, нефатальний інфаркт міокарда та смерть) і через 30, і 180 днів після оперативного втручання. Автори метааналізу припускають, що підвищення рівня NT-ProBNP у передопераційному періоді є високопрогностичним фактором серйозних серцево-судинних ускладнень після некардіохірургічних операцій і може бути кращим предиктором цих подій, ніж індекс RCRI [8]. Сучасні протоколи УЗД дозволяють швидко та якісно оцінити волемічний статус, скорочувальну здатність міокарда, наявність венозного застою [9]. Ультразвукове сканування легень біля ліжка – дуже цінний діагностичний метод, оскільки він дозволяє виявити ранні відмінні характерні ознаки гідростатичного набряку (наприклад, рівномірний розподіл інтерстиційного набряку, пов'язаного з > 3 лініями В) та ГРЗД (наприклад, зменшення «ковзання» легень, зони консолідації, пульс, повітряні бронхограми, потовщення плеври) [10, 11]. Цікаво, що фіксація збільшення кількості В-ліній, відповідає збільшенню маси тіла, підвищенню рівня натрійуретичних пептидів у крові та зниженню співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у перші дні після операції [12].

Таким чином, значна кількість хірургічних пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, виникнення у них саме кардіальних ускладнень, які часто призводять до збільшення летальності, разом з відсутністю єдиного підходу в ранній діагностиці й корекції периопераційних ускладнень, що зумовлені

acute decompensated HF with rapid onset or worsening of symptoms and/or signs of HF caused by fluid accumulation and/or comorbidities [6]. Since the perioperative risk of cardiac complications depends on the presence and grade of cardiac disease, widely available and simple biomarkers that identify and quantify important prognostic aspects of cardiac involvement can help in assessing patient's condition. Highly sensitive cardiac troponin T/I (Hs-cTn T/I) quantifies myocardial injury, BNP and NT-proBNP quantify hemodynamic stress of the heart wall. Several large prospective studies have shown that both Hs-cTn T/I and BNP/NT-proBNP have high and additional predictive value for perioperative cardiac complications, including cardiovascular death, cardiac arrest, acute HF and tachyarrhythmias [7].

Accurate diagnosis of perioperative disorders of liquid homeostasis with the help of modern biochemical markers and ultrasound studies allows us to diagnose pathological changes promptly when there are no obvious clinical signs of them yet and choose rational IT tactics. The results of the meta-analysis, in which a comparative characterization of 18 studies was performed, have shown: an increase in the level of NT-ProBNP in the early postoperative period is the strongest independent predictor of the occurrence of cardiovascular complications (heart failure, non-fatal myocardial infarction and death) in 30 and 180 days after surgery. The authors of the meta-analysis suggest that an increased NT-ProBNP level in the preoperative period is a highly prognostic factor for serious cardiovascular complications after non-cardiac surgeries and may be a better predictor of these events than the RCRI index [8]. Modern ultrasound protocols allow to assess the volemic status, myocardial contractility, the presence of venous congestion quickly and qualitatively [9]. Ultrasound scanning of the lungs near the bed is a very valuable diagnostic method because it allows to identify early distinctive characteristic signs of hydrostatic edema (for example, an equal distribution of interstitial edema associated with > 3 B-lines) and ARI (for example, a decrease in the «sliding» of the lungs, consolidation zones, pulse, air bronchograms, pleural thickening) [10, 11]. Interestingly, the fixation of an increase in the number of B-lines corresponds to an increase in weight, the level of natriuretic peptides in the blood and a decrease in the ratio of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in the first days after surgery [12].

Thus, a significant number of surgical patients with pathology of the cardiovascular system, the occurrence of cardiac complications in them, which often leads to an increase in mortality, together with the lack of a unified approach to early diagnosis and correction of perioperative complications due to the state of liquid homeostasis, as well as the desire to improve diagnostic and treatment programs, aroused our interest in solving this problem. Accurate identification of the required volume of infusion in the perioperative period, together with monitoring of its effectiveness, provides hemodynamic stability, adequate tissue perfusion and oxygen delivery to tissues and, as a result, reduces the incidence of perioperative cardiac complications in this category of patients [13, 14].

станом рідинного гомеостазу, а також прагнення до удосконалення діагностично-лікувальних програм викликали наш інтерес до вирішення даної проблеми. Точне визначення потрібного об'єму інфузії в періопераційному періоді разом з моніторингом її ефективності, забезпечує гемодинамічну стабільність, адекватну тканинну перфузію та доставку кисню тканинам і, як наслідок, дозволяє знизити інцидентність періопераційних кардіальних ускладнень у зазначеної категорії пацієнтів [13, 14].

Мета роботи – дослідити зміни біохімічних маркерів серцевої недостатності та УЗД-ознаки венозного застою при двох режимах інфузійної терапії (рестриктивному та ліберальному). На підставі порівняльного дослідження визначити оптимальний режим періопераційної ІТ у пацієнтів, які оперуються у плановому порядку з приводу захворювань органів черевної порожнини та мають супутню патологію у вигляді ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН).

Objective – to investigate changes in biochemical markers of heart failure and ultrasound signs of venous congestion in two modes of infusion therapy (restrictive and liberal), on the basis of a comparative study to determine the optimal mode of perioperative IT in patients who are operated in a planned manner for abdominal diseases and have concomitant pathology in the form of coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

В одноцентрове, проспективне, рандомізоване дослідження включили 86 пацієнтів, які перебували на лікуванні у Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 філії Центру Охорони Здоров'я Акціонерного Товариства «Українська Залізниця» (2018–2021 рр.). Усім пацієнтам були проведені планові оперативні втручання з приводу хірургічних захворювань органів черевної порожнини: жовчнокам'яної хвороби, холедохолітіазу, післяопераційної вентральної кишки, діафрагмальної кишки, спленектомії з лапаротомного доступу. Анестезіологічна протекція – тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВВА) на основі пропофолу, аналгезія – фентаніл, міорелаксація – тракріум. Усім хворим проводилася штучна вентиляція легень (ШВЛ) у режимі нормовентиляції з $FiO_2 = 0,3$.

Крім цього, критеріями включення в дослідження були: вік понад 60 років, анамнез ІХС зі ступенем хронічної СН за NYHA I–II, ризик за RCRI 2–3, оцінка за шкалою клінічного стану хворого з ХСН (ШОКС) I–II ФК (3–5 балів); показання для виконання розширеного абдомінального оперативного втручання, клас за ASA II–III, інтраопераційна крововтрата не більше ніж 10% ОЦК. Критеріями виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, ургентність оперативного втручання, гострий коронарний синдром в анамнезі протягом останніх 6 місяців, ХСН за NYHA III і більше, інтраопераційна крововтрата понад 10%, порушення серцевого ритму.

Досліджувані групи пацієнтів не мали відмінностей за вихідними антропометричними даними, віком, статтю, індексом маси тіла, переліком хірургічних захворювань, видами та методами оперативних втручань та анестезіологічного забезпечення, анестезіологічним та кардіальним ризиком, коронарним резервом (табл. 1).

У ході дослідження пацієнти були розподілені рандомним шляхом на дві групи, залежно від режиму інтраопераційної ІТ: в першій групі ($n = 44$) – було застосовано рестриктивний режим ІТ, що дорівнював 5–8 мл/кг/годину, в другій ($n = 42$) – ліберальний,

A single-center, prospective, randomized study included 86 patients who were treated in Primary Trade Union Organization «Kharkiv Clinical Hospital at Railway Transport 2» Branch of the Center for Health Care Ukrzaliznytsya (2018–2021 years). All patients underwent planned surgical interventions for surgical diseases of the abdominal cavity: cholelithiasis, choledocholithiasis, postoperative ventral keel, diaphragmatic keel, splenectomy from laparotomy access. The operative interventions were performed using total intravenous anesthesia (TIVA). TIVA based on propofol, analgesia – fentanyl, muscle relaxation – tracrיום. All patients underwent mechanical ventilation in normoventilation mode with $FiO_2 = 0.3$.

In addition, the criteria for inclusion to the study were: age over 60 years, history of coronary artery disease with a degree of chronic HF according to NYHA I – II, risk according to RCRI 2 – 3, score on the scale of the clinical state of the patient with CHF I-II FC (3–5 points); indications for extended abdominal surgery, ASA class II – III, intraoperative blood loss no more than 10% BCC. Exclusion criteria: patient's refusal to participate in the study, surgery urgency, history of acute coronary syndrome during the last 6 months, CHF by NYHA III and more, intraoperative blood loss of more than 10%, cardiac rhythm disturbance.

The investigated groups of patients had no differences in initial anthropometric data, age, sex, body mass index, list of surgical diseases, types and methods of surgical intervention and anesthesiological support, anesthesiological and cardiac risk, coronary reserve (Table 1).

During the study, patients were randomized into two groups, depending on the intraoperative IT regimen: in the first group ($n = 44$) a restrictive IT regimen was applied, that was equal to 5–8 ml/kg/hour, in the second group ($n = 42$) liberal IT regimen, at a dose of 12–15 ml/kg/hour, was applied. IT in both groups was carried out using balanced crystalloids solutions. After completion of the surgery, stabilization of the patient's condition and the function of external respiration restoration, all patients were transferred to the intensive

Таблиця 1. Клініко-антропологічна характеристика груп пацієнтів
Table 1. Clinical and anthropological characteristics of patient groups

Характеристика / Characteristics	Група I/Group I	Група II/Group II
Кількість / Number	44	42
Стать / Gender		
Чоловіки / Male	24	20
Жінки / Female	20	22
Вік / Age	69,6 ± 1,3	68,9 ± 1,1
Медіана індексу маси тіла, кг/м ² Median of body mass index, kg/m ²	32,4 [27,7; 38,4]	33,1 [26,1; 37,2]
Паління / Smoking, n (%)	15	18
Артеріальна гіпертонія / Arterial hypertension, n (%)	44	46
Стаціонарне лікування з приводу ХСН за попередні 12 міс, n (%) Hospital treatment for CHF in the previous 12 months, n (%)	22	19
Інфаркт міокарда в анамнезі / Anamnesis of myocardial infarction, n (%)	6	5
Фібриляція передсердь / Atrial fibrillation, n (%)	8	7
Цукровий діабет / Diabetes mellitus	11	12
Оцінка за ASA / ASA class		
Клас II / Class II	21	24
Клас II / Class III	23	18
Оцінка кардіального ризику за RCRI / RCRI score		
2 бали / Score 2	24	20
3 бали / Score 3	20	22

у дозі 12–15 мл/кг/годину. ІТ в обох групах проводилась з використанням збалансованих розчинів кристалічних. Після завершення операції, стабілізації стану та відновлення функції зовнішнього дихання всі пацієнти переводились до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Термін перебування у ВРІТ для кожного пацієнта визначався індивідуально.

Дизайн дослідження включав три етапи контролю – перед оперативним втручанням (1 КТ), через 6 годин, коли усі пацієнти були екстубовані і дихали самостійно (2 КТ), через 24 години після операції (3 КТ). При цьому, в ході дослідження контролювали параметри гемодинаміки (АТ, АТср., ЧСС), проводили ЕКГ-моніторинг, кількісне оцінювання біомаркерів серцевої недостатності – аміно-кінцевого прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), зростання якого свідчить про перенавантаження правих відділів серця та УЗД – оцінку волемічного статусу та венозного застою.

На всіх зазначених етапах дослідження проводилась ехокардіографія. Оцінювалась скорочувальна здатність серця, параметри центральної гемодинаміки, фракція викиду. Виконувалось ультразвукове дослідження нижньої порожнистої вени (inferior vena cava, IVC) під час дихання як неінвазивний спосіб оцінки внутрішньосудинного об'єму крові. Оцінювався діаметр вени під час вдиху та видиху, базуючись на тому, що діаметр IVC на видиху за умов нормоволемії становить 1,5–2,5 см, ступінь спадіння IVC в нормі під час вдиху – менше ніж на 50% свого діаметра видиху. На основі респіраторної зміни діаметра IVC розраховувався кавальний індекс, який виражається у відсотках, за формулою:

$$\frac{\text{діаметр видиху IVC} - \text{діаметр вдиху IVC}}{\text{діаметр видиху IVC}} \times 100\%.$$

care unit (ICU). The period of staying in the ICU for each patient was determined individually.

The study design included three stages of control – before surgery (CP 1), 6 hours after, when all patients were extubated and breathing independently (CP 2) and 24 hours after surgery (CP 3). In this case hemodynamic parameters (BP, MAP, HR) were monitored, ECG monitoring, quantitative assessment of heart failure biomarkers- amino-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), the growth of which indicates the right chambers of the heart overload, and ultrasound assessment of volemic status and venous congestion were performed.

Echocardiography was performed at all these stages of the study. The contractility of the heart, parameters of central hemodynamics, ejection fraction were evaluated. Ultrasound examination of the inferior vena cava (IVC) during breathing was performed as a non-invasive way to assess intravascular blood volume. The diameter of the vein during inhalation and exhalation was estimated, based on the fact that the diameter of the IVC on exhalation under the conditions of normovolemia is 1.5–2.5 cm, the degree of IVC collapse, normally during inhalation, is less than 50% of its exhalation diameter. Based on the respiratory change in the IVC diameter, the caval index was calculated, which is expressed in percent by the formula:

$$\frac{\text{IVC exhalation diameter} - \text{IVC inhalation diameter}}{\text{IVC exhalation diameter}} \times 100\%.$$

An index approaching 100% indicates a near-complete collapse and a significant decrease in the circulating blood volume, while an index close to 0% indicates a minimal decrease in the diameter of the vein during inhalation, which is a sign of fluid overload [10, 11].

Індекс, що наближається до 100%, вказує на майже повний колапс та значне зниження об'єму циркулюючої крові, а індекс, близький до 0%, свідчить про мінімальне зменшення діаметра вени під час вдиху, що є ознакою перенавантаження рідиною [10, 11]. УЗД легень проводили згідно з BLUE-протоколом конвексним датчиком у 8 зонах по передній грудній стінці. Тяжкість легеневого застою оцінювали на основі підрахунку суми В-ліній: 5 та менше – відсутність застою, от 6 до 15 – незначний застій, от 15 до 29 – помірний, 30 та більше – значний [12].

Групи були порівнянні за кількістю пацієнтів, тривалістю та об'ємами оперативних втручань. Досліджувані групи відрізнялись за об'ємом інфузійної терапії інтраопераційно та за першу добу після операції, добовим рідинним балансом та загальним часом перебування в клініці, що відображено в табл. 2.

Lung ultrasound was performed according to the BLUE protocol with a convex sensor in 8 zones along the front chest wall. The severity of pulmonary congestion was assessed based on the sum of B-lines: 5 or less – the absence of congestion, from 6 to 15 – slight congestion, from 15 to 29 – moderate, 30 or more – significant [12].

The groups were compared in number of patients, duration and volume of surgical interventions. The study groups were different in the volume of infusion therapy intraoperatively and at the first day after surgery, daily fluid balance, and the total time spent in the clinic, that is reflected in Table 2.

Таблиця 2. Характеристика періопераційного періоду
Table 2. The perioperative period characteristics

Ознака / Characteristics	Група I / Group I	Група II / Group II
Кількість пацієнтів / The number of patients	n = 44	n = 42
Тривалість оперативного втручання, хв / Surgery duration, min	124,5 ± 7,1	118,6 ± 6,5
Інтраопераційна інфузійна терапія, мл Intraoperative infusion therapy, ml	1614,3 ± 67,0*	2547,8 ± 73,9*
Темп інтраопераційної ІТ, мл/кг/год Intraoperative IT rate, ml/kg/h	7,0 ± 0,2*	13,9 ± 0,6*
Періопераційна ІТ, 1-ша доба, мл Perioperative IT at the first day, ml	2681 ± 92*	3668,5 ± 125,5*
Темп періопераційної ІТ, 1-ша доба, мл/кг Perioperative IT rate at the first day, ml/kg	40,8 ± 1,3*	50,1 ± 2,5*
Діурез за 1-шу добу, мл / Urine output for the first day, ml	1421,4 ± 81,4	1619,5 ± 128,9
Водний баланс, 1-ша доба, мл / Fluid balance, first day, ml	+192,9 ± 120,3*	+575,2 ± 179,3*
Час перебування у ВРІТ, діб / Time spent in ICU, days	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1
Час перебування в клініці, діб / Time spent at the hospital, days	16,8 ± 0,7	18,4 ± 0,6*

Примітка: *вірогідні відмінності між групами (p < 0,001)

Notes: *likely differences between groups, p < 0,001

Дослідження були виконані відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення науково-медичних досліджень зі змінами (2000 р. та 2008 р.). Вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів. Статистичне опрацювання даних здійснили параметричними та непараметричними методами Вілкоксона (для порівняння в динаміці у пацієнтів однієї групи) та Манна – Уїтні (для оцінювання відмінностей між групами). Результати наведені як середнє арифметичне значення (М) та стандартне відхилення (SD), або як медіана і 25%, 75% квантилі, Me [Q1; Q3].

The studies were carried out in compliance with the fundamental bioethical principles established by the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding the ethical principles of scientific and medical research, with adjustments made in 2000 and 2008. All measures have been taken to ensure the anonymity of patients. Statistical data processing was carried out by parametric and non-parametric methods of Wilcoxon (for comparison in dynamics in patients of the same group) and Mann-Whitney (for assessing differences between groups). Results are given as arithmetic mean (M) and standard deviation (SD), or as median and 25%, 75% quartiles, Me [Q1; Q3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

В обох досліджуваних групах під час операції та в післяопераційному періоді показники системної й центральної гемодинаміки залишались стабільними та не потребували додаткової корекції. Під час проведення ЕКГ моніторингу значущих епізодів ішемії міокарда та порушень серцевого ритму в обох групах

During the surgery and in the postoperative period the indicators of systemic and central hemodynamics remained stable and did not require additional correction in both studied groups. The ECG monitoring had shown that there were no significant episodes of myocardial ischemia and heart rhythm disturbances in both groups

на етапах дослідження не було. Клінічних ознак прогресування серцевої недостатності також не спостерігалось. Показники Na, Ht, загального білка, креатиніну в досліджуваних групах залишалися в межах референтних значень.

При порівнянні рівнів біомаркерів серцевої недостатності – прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), в першій групі пацієнтів з рестриктивним режимом інфузійної терапії на етапах дослідження спостерігалось помірне зростання рівня біомаркера з 67,9 пг/мл в КТ 1 до 72,9 пг/мл у КТ 2 та 78,0 пг/мл у КТ 3. Проте, у другій групі з ліберальним режимом інтраопераційної інфузійної терапії виявили значно більше зростання NT-proBNP з 62,8 пг/мл в КТ 1 до 120,9 пг/мл у КТ 2, та – 183,1 пг/мл у КТ 3, що може свідчити про помірну гіперволемію та підвищений синтез гормону у відповідь на перерозтягування стінок серця (табл. 3).

at the study stages. Clinical signs of heart failure progression were also not observed. Na, Ht, total protein, creatinine in the study groups remained within the reference values.

Comparing the levels of biomarkers of heart failure – prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), in the first group of patients with a restrictive infusion therapy regimen a moderate increase in the level of biomarker from 67.9 pg/ml at CP 1 to 72.9 pg/ml at CP 2 and 78.0 pg/ml at CP 3 was observed at the study stages. However, in the second group with a liberal intraoperative infusion therapy regimen, NT-proBNP increased significantly from 62.8 pg/ml at CP 1 to 120.9 pg/ml at CP 2, and – 183.1 pg/ml at CP 3, that may indicate moderate hypervolemia and increased hormone synthesis as a response to overextension of the heart walls (Table 3).

Таблиця 3. Біохімічні та функціональні показники в групах на етапах дослідження
Table 3. Biochemical and functional parameters in the groups at the study stages

Показник / Parameters	Група I / Group I	Група II / Group II
NTpro-BNP (КТ 1) / NTpro-BNP (CP 1)	67,9 [52,3; 72,1]	62,8 [53,9; 67,3]
NTpro-BNP (КТ 2) / NTpro-BNP (CP 2)	72,9 [68,9; 53,6]*	120,9 [114,1; 128,9]*
NTpro-BNP (КТ 3) / NTpro-BNP (CP 3)	78,0 [68,6; 87,7]**	183,1 [157,9; 220,9]**
ФВ ЛЖ, % (КТ 1) / EF of the LV, % (CP 1)	55 [43; 60]	53 [41; 58]
ФВ ЛЖ, % (КТ 2) / EF of the LV, % (CP 2)	52 [43; 60]	48 [43; 60]
ФВ ЛЖ, % (КТ 3) / EF of the LV, % (CP 3)	50 [43; 60]	44 [30; 51]
Діаметр НПВ, видих, см (КТ 1) IVC diameter, exhalation, cm (CP 1)	1,7 [1,6; 1,8]	1,8 [1,5; 2,3]
Діаметр НПВ, видих, см (КТ 2) IVC diameter, exhalation, cm (CP 2)	2,4 [2,4; 2,6]	2,5 [2,3; 2,7]
Діаметр НПВ, видих, см (КТ 3) IVC diameter, exhalation, cm (CP 3)	2,3 [2,1; 2,5]	2,7 [2,5; 3,3]
Кавальний індекс, % (КТ 1) / Caval index, % (CP 1)	42,2 [36,4; 44,1]	43,6 [40,2; 46,1]
Кавальний індекс, % (КТ 2) / Caval index, % (CP 2)	36,4 [31,1; 40,2]*	28,1 [24,3; 33,5]*
Кавальний індекс, % (КТ 3) / Caval index, % (CP 3)	30,8 [22,4; 36,5]**	12,6 [9,8; 16,7]**
Сума В-ліній, n (КТ 1) / B-lines sum, n (CP 1)	8 [4; 11]	10 [6; 13]
Сума В-ліній, n (КТ 2) / B-lines sum, n (CP 2)	12 [8; 16]	15 [9; 19]
Сума В-ліній, n (КТ 3) / B-lines sum, n (CP 3)	15 [11; 18]*	21 [18; 27]*

Примітка:

*значущі відмінності між групами $p < 0,01$;

**вірогідно значущі відмінності між групами $p < 0,001$

Notes:

*significant differences between groups $p < 0,01$;

**likely significant differences between groups $p < 0,001$

При виконанні ехокардіографії в досліджуваних групах суттєвих змін скоротливості та фракції викиду (ФВ) на етапах дослідження не спостерігалось. Показники ФВ в першій групі мали значення 55%, 52% та 50%, відповідно в 1, 2 та 3 контрольних точках, а в другій змінювалися з 53% до 48% та 44% в 1, 2 та 3 КТ. Однак були виявлені УЗД-ознаки венозного застою зі зростанням діаметра нижньої порожнистої вени на видиху в першій групі з 1,7 см до 2,4 см та 2,3 см у 1, 2 та 3 КТ, відповідно, та в другій групі – з 1,8 см у 1 КТ до 2,5 см у 2 КТ та 2,7 см у 3 КТ. Більш значущими виявились зміни кавального індексу, який відображає залежність ступеня спадіння

There was no significant changes in contractility and ejection fraction (EF) in the study groups at the study stages during the echocardiography. EF rates in the first group was 55%, 52% and 50%, respectively, at the control points 1, 2 and 3, and in the second group changed from 53% to 48% and 44% at the CP 1, 2 and 3. However, ultrasound signs of venous congestion were found with an increase in the diameter of the inferior vena cava on exhalation in the first group from 1.7 cm to 2.4 cm and 2.3 cm at CP 1, 2 and 3, respectively, and in the second group – from 1.8 cm at CP 1 to 2.5 cm at CP 2 and 2.7 cm at CP 3. The changes of the caval index, which reflects the dependence of the degree of

стінок нижньої порожнистої вени при диханні від її наповненості. Його значення змінювались у першій групі від 42,2% в 1 КТ до 36,4% в 2 КТ та 30,8% в 3 КТ. У другій групі зміни відбулись з 43,6% до 28,1% в 2 КТ та до 12,6% в 3 КТ, що свідчить про венозний застій та має статистично значущу відмінність. Також підтверджена затримка рідини в легенях у групі з ліберальним режимом у другій (15) та третій (21) контрольних точках за кількістю В-ліній, порівняно з вихідним рівнем (10), та між групами – в групі з рестриктивним режимом кількість В-ліній – 8, 12, 15 в 1, 2 та 3 контрольних точках відповідно, що також склало статистично значущу різницю між групами (табл. 3).

Проведене дослідження свідчить про суттєве зростання маркерів серцевої недостатності на етапах дослідження у пацієнтів із супутньою ІХС та мінімальними ознаками застійної СН під час абдомінальних хірургічних операцій при застосуванні ліберального режиму інфузійної терапії. В цій групі також спостерігались явища венозного застою в системі нижньої порожнистої вени та накопичення рідини в інтерстиційному просторі легень, що доведено УЗД-дослідженням. Навпаки, режим з обмеженням внутрішньовенного введення рідини у даної категорії хворих не призводив до зростання рівня маркерів серцевої недостатності, венозного застою та накопичення рідини в легенях.

Проведене дослідження демонструє, що комплексне визначення NT-proBNP, оцінка динамічного наповнення нижньої порожнистої вени (IVC) та УЗД легень можуть давати вичерпну інформацію щодо обрання режиму інфузійної терапії у даної категорії пацієнтів, моніторувати реакції гемодинаміки для своєчасної корекції ІТ, а також при прогнозуванні та профілактиці кардіальних ускладнень. УЗД-ознаки венозного застою та затримки рідини в легенях у групі з ліберальним режимом у другій та третій контрольних точках демонструють можливість підвищеного ризику розвитку кардіальних ускладнень у вигляді прогресування серцевої недостатності та високої вірогідності розвитку набряку легень у групі з ліберальним режимом інфузійної терапії, що підтверджується підвищенням рівня NT-proBNP. Ризик несприятливих післяопераційних подій, пов'язаних із СН, залежить від того, чи збережена або знижена систолічна функція ЛШ, від гемодинамічної компенсації та від наявності або відсутності симптомів СН у вихідному стані. Застосування неінвазивних, швидких та точних сучасних методів УЗ-діагностики, які виконуються біля ліжка хворого за лічені хвилини, дозволяють своєчасно отримувати важливі дані щодо стану пацієнта та, за необхідності, проводити корекцію терапії.

the inferior vena cava walls collapse during breathing on its fullness, were more significant. Its values varied from 42.2% at CP 1 to 36.4% at CP 2 and 30.8% at CP 3 in the first group. In the second group changes occurred from 43.6% to 28.1% at CP 1 and 2 and up to 12.6% at CP 3, which indicated venous stagnation and had a statistically significant difference. Also fluid retention in the lungs in the group with a liberal regimen was confirmed at the second (15) and third (21) control points by the number of B-lines in comparison with the baseline (10) and between the groups – in the group with a restrictive regime, the number of B-lines was 8, 12, 15, at the control points 1, 2 and 3, respectively, that was also statistically significant difference between the groups (Table 3).

The study showed a significant increase in heart failure markers at the study stages in patients with concomitant coronary artery disease and minimal signs of congestive HF during abdominal surgical operations when a liberal infusion therapy regimen was used. In this group the phenomena of venous congestion in the inferior vena cava system and the accumulation of fluid in the lung interstitial space were also observed, that was proved by ultrasound examination. On the contrary, a restrictive intravenous fluid administration regimen in this category of patients did not lead to an increase in the level of heart failure markers, venous congestion and fluid accumulation in the lungs.

The study demonstrated that a complex detection of NT-proBNP, assessment of dynamic inferior vena cava (IVC) filling and ultrasound of the lungs can provide comprehensive information for the choice of infusion therapy in this category of patients, monitor hemodynamic reactions for prompt correction of IT, as well as in the prediction and prevention of cardiac complications. Ultrasound signs of venous congestion and fluid retention in the lungs in the group with a liberal regimen at the second and third control points demonstrated the possibility of an increased risk of developing cardiac complications in the form of a heart failure progression and a high probability of a pulmonary edema developing in the group with a liberal infusion therapy regimen, that was confirmed by an increase in the level of NT-proBNP. The risk of adverse postoperative events associated with HF depends on whether the systolic function of LV is preserved or reduced, on hemodynamic compensation, and on the initial presence or absence of symptoms of HF. The use of non-invasive, fast and accurate modern methods of ultrasound diagnostics, which are performed at the patient's bedside in a matter of minutes, allow to obtaining important data on the patient's condition promptly and, if necessary, to correct the therapy.

ВИСНОВКИ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування ліберального режиму інфузійної терапії в періопераційному періоді у хворих з ІХС та ХСН I, I-II ФК, порівняно з рестриктивним режимом, призводить до статистично значущого зростання біомаркерів серцевої недостатності та УЗД ознак волемічного перенавантаження.

CONCLUSIONS

Based on the study, it was discovered that:
The use of a liberal regimen of infusion therapy in the perioperative period in patients with coronary heart disease and HF I, I-II FC compared to a restrictive regimen leads to a statistically significant increase in biomarkers of heart failure and ultrasound signs of volumetric overload.

Рестриктивний режим ІТ в дозі 5–8 мл/кг/годину, порівняно з ліберальним в дозі 12–15 мл/кг/годину, може бути визнаний оптимальним та безпечним у пацієнтів з ІХС та ХСН І, І–ІІ ФК при операції на органах черевної порожнини.

Використання та широке впровадження в практику комплексного визначення рівня аміно-кінцевого прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), неінвазивних методів УЗД серця – ехокардіографії, УЗД легень та центральних судин – оцінки динамічного наповнення нижньої порожнистої вени (IVC) дозволяють суттєво доповнити клінічну інформацію щодо волемічного статусу, венозної застою, скорочувальної здатності серця та затримки рідини в інтерстиційному просторі легень, та можуть бути ключовими в профілактиці кардіальних ускладнень у даній категорії пацієнтів.

The restrictive regimen of IT in a dose of 5–8 ml/kg/hour, in comparison with a liberal one in a dose of 12–15 ml/kg/hour, can be recognized as optimal and safe in patients with coronary heart disease and HF I, I-II FC during surgery on the organs of the abdominal cavity.

The use and widespread implementation in practice of complex determination of the level of the amino-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), non-invasive methods of ultrasound of the heart – echocardiography, ultrasound of the lungs and central vessels – assessment of the dynamic filling of the inferior vena cava (IVC) allows significantly supplement clinical information on volemic status, venous stasis, contractility of the heart and fluid retention in the interstitial space of the lungs and may be key in the prevention of cardiac complications in this category of patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Jessen M.K., Vallentin M.F., Holmberg M.J., Bolther M., Hansen F.B., Holst J.M., Andersen L.W. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2022. № 128 (3). P. 416–433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.046>
2. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA Network*. 2020. № 324(3). P. 279–290. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7840>
3. Aga Y.S., Abou Kamar S., Chin J.F., van den Berg V.J., Strachinaru M., Bowen D. et al. Potential role of left atrial strain in estimation of left atrial pressure in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure Journal*. 2023. № 10(4). P. 2345–2353. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14372>
4. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T. S., Abdelhamid M., Barbato E., Zacharowski K. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022. № 43(39). P. 3826–3924.
5. Sinha A., Gupta D.K., Yancy C.W., Shah S.J., Rasmussen-Torvik L.J., McNally E.M., Greenland P., Lloyd-Jones D.M., Khan S.S. Risk-Based Approach for the Prediction and Prevention of Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2021. № 14(2). e007761 p. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007761>
6. Dushianthan A., Knight M., Russell P., Grocott M. P. Goal-directed haemodynamic therapy (GDHT) in surgical patients: systematic review and meta-analysis of the impact of GDHT on post-operative pulmonary complications. *Perioperative Medicine*. 2020. № 9. 30 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00161-5>
7. Duceppe E., Patel A., Chan M. T.V., Berwanger O., Ackland G., Kavsak P. A. et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020. № 172(2). P. 96–104. DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2501>
8. Truong V.T., Vo H.Q., Ngo T.N.M., Mazur J., Nguyen T.T.H., Pham T.T.M. et al. Normal Ranges of Global Left Ventricular Myocardial Work Indices in Adults: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022. № 35(4). P. 369–377.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.11.010>
9. Galindo P., Gasca C., Argaz E.R., Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2021. № 10(6). P. 310–322. DOI: <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i6.310>
10. Gupta B., Ahluwalia P., Gupta A., Ranjan N., Kakkar K., Aneja P. Utility of VExUS score in the peri-operative care unit, intensive care unit, and emergency setting – A systematic review. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2023. № 67(4). P. S218–S226. DOI: https://doi.org/10.4103/ija.ija_475_23
11. Gao X., Shu H., Yu Y., Yang X., Shang Y. Application progress of point-of-care ultrasound monitoring inferior vena cava in volume management of critically ill patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021. № 33(11). P. 1379–1383. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20210401-00493>
1. Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, Bolther M, Hansen FB, Holst JM., Andersen LW. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(3):416–33. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.046>
2. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA Network*. 2020;324(3):279–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7840>
3. Aga YS, Abou Kamar S, Chin JF, van den Berg VJ, Strachinaru M, Bowen D et al. Potential role of left atrial strain in estimation of left atrial pressure in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure Journal*. 2023;10(4):2345–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14372>
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, Zacharowski K. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826–924. (In English).
5. Sinha A, Gupta DK, Yancy CW, Shah SJ, Rasmussen-Torvik LJ, McNally EM, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Risk-Based Approach for the Prediction and Prevention of Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2021;14(2):e007761. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007761>
6. Dushianthan A, Knight M, Russell P, Grocott MP. Goal-directed haemodynamic therapy (GDHT) in surgical patients: systematic review and meta-analysis of the impact of GDHT on post-operative pulmonary complications. *Perioperative Medicine*. 2020;9:30. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00161-5>
7. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O, Ackland G, Kavsak PA et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(2):96–104. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2501>
8. Truong VT, Vo HQ, Ngo TNM, Mazur J, Nguyen TTH, Pham TTM et al. Normal Ranges of Global Left Ventricular Myocardial Work Indices in Adults: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022;35(4):369–77.e8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.11.010>
9. Galindo P, Gasca C, Argaz ER, Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2021;10(6):310–22. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i6.310>
10. Gupta B, Ahluwalia P, Gupta A, Ranjan N, Kakkar K, Aneja P. Utility of VExUS score in the peri-operative care unit, intensive care unit, and emergency setting – A systematic review. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2023;67(4):S218–26. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/ija.ija_475_23
11. Gao X, Shu H, Yu Y, Yang X, Shang Y. Application progress of point-of-care ultrasound monitoring inferior vena cava in volume management of critically ill patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(11):1379–83. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20210401-00493>

12. Chaitra S., Hattiholi V.V. Diagnostic Accuracy of Bedside Lung Ultrasound in Emergency Protocol for the Diagnosis of Acute Respiratory Failure. *Journal of medical ultrasound*. 2021. № 30(2). P. 94–100. DOI: https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_25_21
13. Hiraoka E., Tanabe K., Izuta S., Kubota T., Kohsaka S., Kozuki A. et al. JCS 2022 guideline on perioperative cardiovascular assessment and management for non-cardiac surgery. *Circulation Journal*. 2023. № 87(9). P. 1253–1337. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0609>
14. Licker M., Hagerman A., Bedat B., Ellenberger C., Triponez F., Schore R. et al. Restricted, optimized or liberal fluid strategy in thoracic surgery: A narrative review. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2021. № 15(3). 324 p. DOI: https://doi.org/10.4103/sja.sja_1155_20

12. Chaitra S., Hattiholi V.V. Diagnostic Accuracy of Bedside Lung Ultrasound in Emergency Protocol for the Diagnosis of Acute Respiratory Failure. *Journal of medical ultrasound*. 2021;30(2):94–100. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_25_21
13. Hiraoka E., Tanabe K., Izuta S., Kubota T., Kohsaka S., Kozuki A. et al. JCS 2022 guideline on perioperative cardiovascular assessment and management for non-cardiac surgery. *Circulation Journal*. 2023;87(9):1253–337. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0609>
14. Licker M., Hagerman A., Bedat B., Ellenberger C., Triponez F., Schorer R. et al. Restricted, optimized or liberal fluid strategy in thoracic surgery: A narrative review. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2021;15(3):324. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/sja.sja_1155_20

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Доцільне подальше дослідження кореляційних зв'язків біохімічних маркерів серцевої недостатності та УЗД – ознаки венозного застою при різних режимах інфузійної терапії у пацієнтів, які оперуються у плановому або ургентному порядку з приводу захворювань органів черевної порожнини та мають супутню патологію у вигляді ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності.

An appropriate further study of the correlations of biochemical markers of heart failure and ultrasound signs of venous stasis in different modes of infusion therapy in patients undergoing planned or urgent surgery for diseases of the abdominal cavity and having concomitant pathology in the form of coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF).

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Розробка міні-інвазивних методів лікування пацієнтів з рідинними утвореннями паренхіматозних органів та черевної порожнини в плановій та невідкладній абдомінальній хірургії», номер державної реєстрації 0109U001445.

The study was carried out as part of the research work of the Department of Surgical Diseases of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Development of mini-invasive methods of treating patients with fluid formations of the parenchymal organs and abdominal cavity in planned and emergency abdominal surgery». Number of state registration 0109U001445.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua
моб.: +38 (067) 727-16-40

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Матвієнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Tsivenko Tsivenko Ivanovych – Doctor of Medical Sciences, Professor Department of Surgical Diseases V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua
tel.: +38 (067) 727-16-40

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Ляшок Андрій Леонідович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: andrii.liashok@karazin.ua
моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Бичкова Ольга Юріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olga.bychkova@karazin.ua
моб.: +38 (057) 349-43-44

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Цівенко Вікторія Миколаївна – лікар-кардіолог Товариства з обмеженою відповідальністю «Докарт»; вул. Маяковського, буд. 24, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: vik.tsivenko@gmail.com
моб.: +38 (093)-414-57-57

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Liashok Andrii Leonidovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: andrii.liashok@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Bychkova Olga Yuryivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department Internal Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olga.bychkova@karazin.ua
tel.: +38 (057) 349-43-44

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Tsivenko Viktoriya Mykolaivna – cardiologist Docart limited liability company; 24 Mayakovs'koho Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: vik.tsivenko@gmail.com
tel.: +38 (093) 414-57-57

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
24.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-09>
УДК: 615. 98:578.834COVID-19J-06:616.127-002



OPEN ACCESS

Серцево-судинні ускладнення COVID-19

Біла Н.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6548-2213>, e-mail: natory3@gmail.com
Бринза М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>, e-mail: m.brynza@karazin.ua
Титаренко Н.В.², <https://orcid.org/0000-0002-9339-9262>, e-mail: ntytarenko7@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Cardiovascular complications of COVID-19

Bila N.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6548-2213>, e-mail: natory3@gmail.com
Brynza M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>, e-mail: m.brynza@karazin.ua
Tytarenko N.V.², <https://orcid.org/0000-0002-9339-9262>, e-mail: ntytarenko7@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
²Government Institution «L. T. Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

COVID-19, серцево-судинні захворювання, міокардіальне ураження.

Для кореспонденції:

Біла Наталя Володимирівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації;
Майдан Свободи, буд. 4, Харків, Україна, 61022;
e-mail: natory3@gmail.com

© Біла Н.В., Бринза М.С.,
Титаренко Н.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблема COVID-19 на сьогодні є однією з найбільш невирішених. Науковці і лікарі багатьох країн світу намагаються вивчити особливості патогенезу цієї хвороби для пошуку найбільш ефективних методів лікування. Поліорганність ускладнень COVID-19 призводить до смерті та інвалідизації пацієнтів. Хвороба маніфестує симптомами ураження легеневої системи з подальшим ушкодженням інших систем і органів. Враховуючи, що серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності у всьому світі, вкрай необхідним є вивчення особливостей течії COVID-19 на тлі існуючої серцево-судинної патології.

Мета роботи – аналіз та узагальнення даних літературних джерел, які присвячені вивченню ураження серцево-судинної системи внаслідок перенесеного COVID-19.

Матеріали і методи. Підбір публікацій виконано за ключовими словами в базах даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), опублікованих у 2020–2022 рр.

Результати та їх обговорення. В статті проаналізовані існуючі дані мета-аналізів щодо частоти розвитку серцево-судинних ускладнень хвороби, вплив цукрового діабету на перебіг захворювання, існуючі теорії патогенезу уражень серцево-судинної системи при COVID-19.

Також наведено клінічні варіанти ураження серця при COVID-19, які на сьогоднішній день описані у літературі. Особливу увагу приділено особливостям розвитку і протікання постковідного міокардиту, який є одним з найпоширеніших ускладнень COVID-19 з боку серцево-судинної системи. Особливої уваги заслуговує той факт, що за даними літератури частина пацієнтів має міокардит без клінічних ознак. Тому цікавими є дані гістологічного дослідження міокарду пацієнтів COVID-19 без симптомів міокардита. Труднощі виникають і на етапі діагностування міокардиту, адже загальноприйняті до сьогоднішнього часу методи часом є неінформативними. Масова вакцинація від COVID-19, на жаль, також мала такі небажані побічні явища, як постін'єкційний міокардит.

Наведено дані літератури відносно розвитку дилатаційної кардіоміопатії після перенесеного COVID-19. Дилатаційна кардіоміопатія при цьому може бути результатом не лише перенесеного міокардита, але первинною реакцією на дію цитокінів, що виділяються вірусом.

Висновки. COVID-19 може ускладнювати перебіг існуючої кардіоваскулярної патології та провокувати гостре ураження міокарда, що погіршує перебіг захворювання та прогноз життя хворого.

Для цитування:

Біла Н.В., Бринза М.С., Титаренко Н.В. Серцево-судинні ускладнення COVID-19. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 1(48). С. 86–97.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-09>

Key words:

COVID-19, cardiovascular diseases, myocardial damage.

For correspondence:

Bila Natalia Volodymyrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Propaedeutics
of Internal Medicine and Physical
Rehabilitation;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: natory3@gmail.com

© *Bila N.V., Brynza M.S.,
Tytarenko N.V., 2024*

ABSTRACT

Background. The problem of COVID-19 today is the most unresolved worldwide. Scientists and doctors all over the world are trying to study features of pathogenesis this disease to find the most effective treatment methods. Multiple organ complications COVID-19 lead to death and disability of patients. The disease manifests itself with symptoms of damage to the pulmonary system with subsequent damage other systems and organs. Considering that cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide, it is necessary to study the features of flow COVID-19 against the background of existing cardiovascular pathology.

Purpose – the purpose of the study was to analyze and summarize literature sources, which are devoted to the study of damage to the cardiovascular system as a result of COVID-19 affection.

Materials and Methods. Publications were selected using keywords in PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) databases published over the period from 2020 to 2022.

Results. The article analyzes the existing data of meta-analyzes regarding the incidence of cardiovascular disease, the effect of diabetes mellitus on the course of the disease, existing theories of the pathogenesis of cardiovascular disease in COVID-19. Clinical variants of heart damage in COVID-19 are also given, which are described in the literature today. Particular attention is paid to the peculiarities of development and the course of postcoid myocarditis, which is one of the most common complications of COVID-19 on the part of the cardiovascular system. Particularly noteworthy is the fact that according to the literature, some patients were diagnosed with myocarditis without clinical manifestations. Therefore, the data of histological examination of the myocardium of COVID-19 patients without myocarditis symptoms are of great interest. Difficulties also arise at the stage of diagnosing myocarditis, because the currently accepted methods are sometimes uninformative. Mass vaccination against COVID-19, unfortunately, also had such undesirable side effects as post-injection myocarditis. The literature data on the development of dilated cardiomyopathy after suffering from COVID-19 are presented. At the same time, dilated cardiomyopathy can be the result not only of the transferred myocarditis, but also a primary reaction to the effect of cytokines released by the virus.

Conclusions. COVID-19 can exacerbate pre-existing cardiovascular pathology and provoke acute myocardial injury, deteriorating the course of the disease and the life prognosis for the patient.

For citation:

Bila NV, Brynza MS, Tytarenko NV. Cardiovascular complications of COVID-19. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):86–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-09>

ВСТУП

На сьогоднішній час проблема постковідних ускладнень набуває все більшої актуальності. Це пов'язано зі щоденною появою все нових даних мета-аналізів, які свідчать про розвиток ускладнень у хворих на ковід не лише в гострому, але й у віддаленому періодах, коли людина вважає себе цілком здоровою. Особливо загрозливим є той факт, що постковідні ускладнення розвиваються у хворих молодого віку, а також у хворих, які перенесли інфекцію у легкій формі. Тож стан їх здоров'я не викликає стурбованості у сімейних лікарів.

Мета роботи. Аналіз та узагальнення даних з літературних джерел, які присвячені вивченню ураження серцево-судинної системи внаслідок перенесеного COVID-19.

INTRODUCTION

Today, the concern surrounding post-COVID complications is escalating, driven by the continual emergence of new meta-analysis findings that highlight the occurrence of complications in COVID-19 patients, not only during the acute phase but also in the subsequent periods when individuals perceive themselves to be fully recovered. It is particularly alarming that post-COVID complications are manifesting in younger patients and those who had mild infections, often overlooked by general practitioners due to the seemingly non-serious nature of their health condition.

The objective of the study was to summarize the information about cardiovascular system damage as a result of COVID-19 affection.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за ключовими словами в базах даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), опублі-

MATERIALS AND METHODS

Publications were selected using keywords in PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) databases publi-

кованих у 2020–2022 рр., у яких висвітлювались дані досліджень щодо кардіоваскулярних ускладнень COVID-19.

shed over the period from 2020 to 2022 that covered information of the research data on cardiovascular complications of COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

COVID-19 на фоні існуючої кардіоваскулярної патології

Безумовно, в першу чергу, для SARS-CoV-2 притаманним є тропізм до легень. В той же час при COVID-19 спостерігається високий ризик розвитку серцево-судинних уражень. На теперішній час можна виділити декілька складових кардіальної патології при COVID-19. Це розвиток COVID-19 на тлі існуючих серцево-судинних захворювань (ССЗ), розвиток серцево-судинної патології у раніш здорових людей і кардіотоксичний ефект лікарських засобів, що застосовують для лікування COVID-19 [1]. Також ряд дослідників вважає, що кардіальні прояви можуть бути первинними при COVID-19 (серцевий фенотип захворювання), або вторинними, з'являтися на фоні легеневого ураження (змішаний легенево-серцевий фенотип) [2].

Наявність супутніх серцево-судинних захворювань впливає на тяжкість перебігу COVID-19 і підвищує ризик летальності [3]. Серед кардіоваскулярних факторів ризику найчастіше спостерігаються артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння і цукровий діабет (ЦД). За даними ретроспективного аналізу випадків хворих на COVID-19 ($n = 1590$), що були отримані в 575 клініках Китаю, у 25% хворих були виявлені супутні захворювання. Серед них АГ складала 16,9%, інші ССЗ спостерігались у 53,7% хворих, ЦД був виявлений у 8,2% [4]. За даними Onder G et al. серед 22512 хворих на COVID-19 супутня ішемічна хвороба серця (ІХС) спостерігалась у 30% хворих, фібриляція передсердь – у 24,5%, інсульт в анамнезі – у 9,6%, ЦД – у 35,5% [5].

Richardson S et al. при аналізі 5700 випадків на COVID-19 відмічають наявність АГ у 56,6%, ІХС – у 11,1%, ожиріння – у 41,7% і ЦД – у 33,8% хворих [6]. У метааналізі 6 досліджень ($n = 1558$), проведеному Wu C et al., встановлено незалежними предикторами важкого перебігу COVID-19 такі захворювання як АГ (відношення шансів (ВШ) – 2,29, $p < 0,001$), інші ССЗ (ВШ – 2,93; $p < 0,001$), цереброваскулярна патологія (ВШ – 3,89; $p = 0,002$), ЦД (ВШ – 2,47; $p < 0,001$), хронічна обструктивна хвороба легень (ВШ – 5,97; $p < 0,001$) [7]. За даними Zhou F et al. при наявності ІХС вірогідність розвитку тяжких форм COVID-19 підвищувалась в 2,5 рази [8]. Inciardi R.M et al., виявили, що дестабілізація стану серцево-судинної системи значно підвищувала ризик летальності при супутніх серцево-судинних захворюваннях. Смертність була значно вище у пацієнтів з кардіальною патологією у порівнянні з пацієнтами без кардіальної патології (35,8% проти 15,2%; логранговий тест: $P = 0,019$; відносний ризик 2,35; 95% довірчий інтервал 1,08–5,09) [1].

В іншому дослідженні при аналізі 44672 випадків хворих на COVID-19 було виявлено високу летальність у хворих з ССЗ (10,5%), АГ (6,0%) і ЦД (7,3%), в той час як загальний показник летальності складав 2,3% [9].

COVID-19 against the background of existing cardiovascular pathology

Initially, SARS-CoV-2 is known for its affinity for the lungs. Nevertheless, there's a significant risk associated with cardiovascular damage during COVID-19. At present, the cardiovascular implications of COVID-19 can be categorized into several areas: the impact of COVID-19 on individuals with pre-existing cardiovascular conditions, the onset of cardiovascular issues in those previously healthy, and the cardiotoxic effects of medications used in COVID-19 treatment [1]. Some scholars propose that cardiac symptoms could either be a primary manifestation of COVID-19 (cardiac phenotype) or secondary, emerging due to pulmonary damage (combined pulmonary-cardiac phenotype) [2].

The coexistence of cardiovascular diseases significantly worsens the COVID-19 course and elevates mortality risk [3]. Hypertension (HTN), obesity, and diabetes mellitus (DM) are among the most frequently observed cardiovascular risk factors. A retrospective analysis of COVID-19 cases ($n = 1,590$) from 575 Chinese clinics revealed that 25% of the patients had comorbid conditions. Of these, HTN was present in 16.9%, other cardiovascular conditions in 53.7% of patients, and DM was found in 8.2% [4]. Data from Onder G et al. showed that among 22,512 individuals with COVID-19, concomitant coronary artery disease (CAD) was found in 30% of cases, atrial fibrillation in 24.5%, a history of stroke in 9.6%, and DM in 35.5% [5].

The growing issue of post-COVID sequelae is becoming increasingly prominent due to ongoing revelations from new meta-analyses. These studies highlight not only the immediate complications following COVID-19 infection but also long-term effects that can persist even when individuals feel fully recovered. Alarmingly, such post-COVID conditions are emerging among younger patients and those who had a mild course of the infection, often not raising concerns among primary care physicians.

While SARS-CoV-2 primarily targets the lungs, there's a considerable risk for cardiovascular system involvement in COVID-19. Presently, we can distinguish between several facets of heart-related pathology in COVID-19: the aggravation of pre-existing cardiovascular diseases (CVD) by COVID-19, the onset of new cardiovascular pathology in previously healthy individuals, and the cardiotoxic impacts of COVID-19 treatment medications [1]. Some researchers suggest that cardiac symptoms in COVID-19 can be primary (cardiac phenotype of the disease) or secondary, arising from pulmonary involvement (a combined pulmonary-cardiac phenotype) [2].

The coexistence of cardiovascular conditions exacerbates the course of COVID-19 and heightens the risk of fatal outcomes [3]. Hypertension, obesity, and diabetes mellitus are among the most common cardiovascular risk factors. An analysis by Richardson S et al. of 5,700 COVID-19 cases showed that 56.6% had HTN, 11.1% had coronary artery disease (CAD), 41.7% were

Також цікавими є дані дослідження, проведеного S. Tai et al., в якому було порівняно дві групи хворих на COVID-19 зі середньо-тяжким перебігом інфекції: хворі з наявністю ССЗ ($n = 48$, 14,5%) і хворі без ССЗ ($n = 284$, 85,5%). Хворі з наявністю серцево-судинної патології були старші за віком (середній вік 56 років vs 50 років; $p = 0,007$), частіше мали скарги на слабкість (28,3% vs 11,1%; $p = 0,002$), дискомфорт за грудиною (40,0% vs 6,0%; $p < 0,001$) та міалгію (13,0% vs 2,6%; $p = 0,001$), також у цих хворих частіше спостерігався ЦД (8,3% vs 2,5%; $p < 0,05$) і захворювання легень (8,3% vs 1,1%; $p < 0,05$), а також ці хворі частіше були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії (47,9% vs 12,4%; $p < 0,001$). Інтенсивної допомоги особливо потребували хворі з АГ (44,7% vs 13,9%; $p < 0,001$) і ІХС (90,9% vs 15,0%; $p < 0,001$) у порівнянні з хворими, які мали інші ССЗ. За даними багатофакторного аналізу було визначено, що супутні ССЗ являють собою незалежний фактор розвитку тяжких форм COVID-19 (похибка шансів (ПШ) – 2,652, 95%-й довірчий інтервал (ДІ) – 1,019–6,899) [10]. Отже, наявність коморбідної патології у вигляді ССЗ у хворих на COVID-19 ускладнювала перебіг захворювання і сприяла розвитку тяжких форм COVID-19.

Серцево-судинні зміни на тлі COVID-19

На сьогоднішній день за результатами досліджень виділяють декілька клінічних варіантів ураження серця у хворих на COVID-19:

- погіршення перебігу хронічних серцево-судинних захворювань [11];
 - розвиток гострого інфаркта міокарда (ІМ) внаслідок тромбоза як змінених, так і незмінених коронарних артерій [12];
 - розвиток аритмій [13];
 - розвиток міокардиту і перикардиту [14];
 - розвиток кардіогенного шоку, гострої серцевої недостатності у пацієнтів без попередніх захворювань серця [1];
 - підвищення рівня кардіоспецифічних маркерів (тропоніна, NT-proBNP) в крові, яке спостерігається у 8% хворих і не завжди супроводжується клінічним погіршенням [15].
- Серед патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень при COVID-19 виділяють такі:
- пряма пошкоджуюча дія вірусу SARS-CoV-2 на періцити, кардіоміоцити і фібробласти [16];

obese, and 33.8% had DM [6]. In a meta-analysis of 6 studies ($n = 1,558$) by Wu C et al., independent predictors of severe COVID-19 course were identified as HTN (odds ratio (OR) – 2.29, $p < 0.001$), other CVDs (OR – 2.93; $p < 0.001$), cerebrovascular diseases (OR – 3.89; $p = 0.002$), DM (OR – 2.47; $p < 0.001$), and chronic obstructive pulmonary disease (OR – 5.97; $p < 0.001$) [7]. According to Zhou F et al., the presence of CAD was associated with a 2.5-fold increase in the risk of severe COVID-19 [8]. Inciardi R.M et al. discovered that cardiovascular system destabilization significantly elevated mortality risk in patients with concurrent cardiovascular diseases, with a notably higher mortality rate observed in patients with cardiac pathology compared to those without (35.8% vs 15.2%; Log-rank test: $P = 0.019$; relative risk 2.35; 95% confidence interval 1.08–5.09) [1].

In another analysis of 44,672 COVID-19 cases, high mortality rates were found in patients with CVD (10.5%), HTN (6.0%), and DM (7.3%), compared to an overall mortality rate of 2.3% [9]. An interesting study by S.Tai et al. compared two groups of COVID-19 patients with a moderate-to-severe infection course: those with CVD ($n = 48$, 14.5%) and without CVD ($n = 284$, 85.5%). Patients with cardiovascular pathology were older (average age 56 years vs 50 years; $p = 0.007$), more frequently reported weakness (28.3% vs 11.1%; $p = 0.002$), chest discomfort (40.0% vs 6.0%; $p < 0.001$), and myalgia (13.0% vs 2.6%; $p = 0.001$). These patients also had a higher prevalence of DM (8.3% vs 2.5%; $p < 0.05$) and lung diseases (8.3% vs 1.1%; $p < 0.05$), and were more often admitted to intensive care units (47.9% vs 12.4%; $p < 0.001$). Intensive care was particularly required for patients with HTN (44.7% vs 13.9%; $p < 0.001$) and CAD (90.9% vs 15.0%; $p < 0.001$) compared to those with other CVDs. Multifactorial analysis determined comorbid CVDs to be an independent predictor of severe COVID-19 development (odds error (OE) – 2.652, 95% confidence interval (CI) – 1.019–6.899) [10]. Hence, the presence of comorbid CVD in COVID-19 patients complicates the disease course and leads to the development of severe COVID-19 forms.

Cardiovascular changes against the background of COVID-19

The development of cardiovascular complications in COVID-19 involves several key pathogenetic mechanisms, including:

- the direct harmful effect of the SARS-CoV-2 virus on pericytes, cardiomyocytes, and fibroblasts, leading to cellular damage [16];
- indirect consequences of SARS-CoV-2 on the myocardium through a «cytokine storm», characterized by an overproduction of inflammatory mediators and cytokines/chemokines [17];
- the direct detrimental action of SARS-CoV-2 on the endothelial cells of blood vessels, resulting in endothelial dysfunction [18, 19];
- the induction of hypercoagulability due to endothelial dysfunction, increased platelet activity, and elevated levels of von Willebrand factor, which disrupts blood flow and leads to the formation of micro- and macrothromboses [18];
- severe hypoxemia causing an increase in anaerobic processes, intracellular acidosis, and oxidative stress

– опосередкований вплив вірусу SARS-CoV-2 на міокард в умовах «цитокінового шторму» (викиду надмірної кількості запальних медіаторів і цитокінів/хемокінів) [17];

– пряма пошкоджуюча дія вірусу SARS-CoV-2 на судинний ендотелій, що призводить до його дисфункції [18, 19];

– розвиток гіперкоагуляції внаслідок ендотеліальної дисфункції, підвищення активності тромбоцитів і фактора Віллебранда, в результаті чого порушується кровообіг з формуванням мікро- і макротромбозів [18];

– виражена гіпоксемія, яка призводить до посилення анаеробних процесів, внутрішньоклітинного ацидозу і оксидативного стресу (пряма дія вірусу на гемоглобін, що веде до зменшення кисневої ємності крові) [18];

– дисбаланс між потребою міокарда у кисні та його доставкою на тлі вірус-індукованого запалення, гіпоксії, оксидативного стресу, ендотеліального ушкодження і гіперкоагуляції, що викликає гостре пошкодження міокарда, нестабільність атероми і її розрив з тромбозом коронарної артерії [20];

– активація симпатичної системи зі стрес-індукованим викидом у кров катехоламінів, що призводить до вазоспазму, гіперперфузії / ішемії міокарда і розвитку аритмій [21];

– електролітний дисбаланс (розвиток гіпокаліємії при тяжкому перебігу COVID-19 внаслідок взаємодії SARS-CoV-2 з ренін-ангіотензин-альдостероною системою) [18].

Отже патогенетичні механізми ураження міокарда при COVID-19 дуже різнонаправлені, тому можуть викликати різні форми гострого ураження міокарда. Здебільшого науковці виділяють ураження, пов'язане з процесом неішемічного генезу (міокардит, цитокіна або стрес-індукована кардіоміопатія) або з міокардіальною ішемією внаслідок атеротромбоза коронарних артерій [22]. Рівень високочутливого серцевого тропоніну I, що перевищує 99-й перцентиль верхньої референсної межі, є маркером гострого міокардіального пошкодження при COVID-19 [23].

За даними різних авторів у хворих на COVID-19 гостре пошкодження міокарда спостерігалось у 10–30% хворих [15, 8, 24]. В результаті метааналіза декількох досліджень (n = 1 527) встановлена висока вірогідність тяжкого перебігу COVID-19 при гострому міокардіальному ураженні (ПШ – 13,48, 95%-й ДІ – 3,60–50,47; p = 0,0001) [3].

Shaobo S et al. проаналізували 671 випадок хворих на COVID-19 з тяжким перебігом хвороби (62 – вмерли; 609 – вижили). Найбільш частою коморбідною патологією були АГ (29.7%), ЦД (14.5%), ІХС (8.9%). Відсоток хворих на АГ, ІХС та хронічну СН був вірогідно вище серед пацієнтів, які вмерли (59,7% vs 26,6%; 33,9% vs 6,4%; 21,0% vs 9%, відповідно, P < 0.01). Також гостре міокардіальне ураження було причиною смерті у 30,6% хворих, гостра СН – у 19,4%. За допомогою ROC аналізу було встановлено порогові значення МВ-фракції креатинфосфокінази (СК-МВ), міоглобіна (МґО), та кардіального тропоніну I (сТnI) в якості предикторів смертності протягом перебування хворих з тяжким перебігом COVID-19 в стаціонарі. Площа під кривою ROC (AUC) для смертності становила 0,87 (95% ДІ, 0,81–0,93), 0,88 (95% ДІ, 0,83–0,93) та 0,92 (95% ДІ, 0,87–0,96), відповідно,

(a direct effect of the virus on hemoglobin, leading to reduced oxygen-carrying capacity of the blood) [18];

– a mismatch between the oxygen demand of the myocardium and its supply amidst virus-induced inflammation, hypoxia, oxidative stress, endothelial injury, and hypercoagulability, causing acute myocardial injury, atheroma instability, and coronary artery thrombosis [20];

– activation of the sympathetic nervous system with stress-induced catecholamine release, leading to vasospasm, myocardial hypoperfusion/ischemia, and the development of arrhythmias [21];

– electrolyte imbalances (development of hypokalemia in severe COVID-19 cases due to interactions between SARS-CoV-2 and the renin-angiotensin-aldosterone system) [18].

Therefore, the pathogenetic mechanisms of myocardial injury in COVID-19 are multifaceted and can cause various forms of acute myocardial injury. Most researchers distinguish between injuries related to non-ischemic genesis (myocarditis, cytokine- or stress-induced cardiomyopathy) or myocardial ischemia due to coronary artery atherothrombosis [22]. Elevated levels of high-sensitivity cardiac troponin I above the 99th percentile of the upper reference limit are markers of acute myocardial injury in COVID-19 [23].

According to various authors, acute myocardial injury was observed in 10–30% of COVID-19 patients [15, 8, 24]. A meta-analysis of several studies (n = 1,527) identified a high likelihood of severe COVID-19 course in patients with acute myocardial injury (odds ratio – 13.48, 95% CI – 3.60–50.47; p = 0.0001) [3].

Shaobo S et al. analyzed 671 severe COVID-19 cases (62 deaths; 609 survivors). The most common comorbidities were hypertension (29.7%), diabetes mellitus (14.5%), and coronary artery disease (8.9%). The percentage of patients with hypertension, coronary artery disease, and chronic heart failure was significantly higher among those who died (59.7% vs 26.6%; 33.9% vs 6.4%; 21.0% vs 9%, respectively, P < 0.01). Acute myocardial injury was the cause of death in 30.6% of cases, and acute heart failure in 19.4%. ROC analysis established threshold values for CK-MB fraction, myoglobin (MYO), and cardiac troponin I (cTnI) as mortality predictors for patients with severe COVID-19 in hospitals. The area under the ROC curve (AUC) for mortality was 0.87 (95% CI, 0.81-0.93), 0.88 (95% CI, 0.83-0.93), and 0.92 (95% CI, 0.87–0.96), respectively, all with significant sensitivity and specificity (all P < 0.001). The threshold concentrations for CK-MB, MYO, and cTnI were 2.2 ng/mL, 73 µg/L, and 0.026 ng/mL, respectively. Myocardial injury was significantly more frequent in deceased patients compared to survivors (75.8% vs 9.7%; P < 0.001) [25].

усі зі значною чутливістю та специфічністю (усі $P < 0,001$). Порогові концентрації СК-МВ, МґО та сТnI становили 2,2 нг/мл, 73 мкг/л та 0,026 нг/мл, відповідно. У пацієнтів, які вмерли, значно частіше спостерігалось міокардіальне ураження у порівнянні з пацієнтами, які вижили (75.8% проти 9.7%; $P < 0.001$) [25].

COVID-19 і розвиток міокардиту

Міокардити на сьогодні залишаються одним з найнебезпечніших ускладнень COVID-19. Вони маніфестують скаргами хворих на задишку, відчуття дискомфорту в грудній порожнині і серцебиття. За даними різних авторів розвиток гострого неішемічного ураження міокарда у вигляді міокардиту у хворих на COVID-19 спостерігається у 8–12% випадків [20, 26]. Однак клінічні прояви пацієнтів з COVID-19 міокардитом можуть варіювати у різних пацієнтів. Деякі пацієнти мають відносно легкі прояви такі, як кашель, лихоманка та задишка. Ці симптоми можуть бути наслідком самого COVID-19, а не міокардиту. Тому частина хворих може мати непомітні прояви COVID-19 міокардиту [27]. Деякі пацієнти можуть відчувати біль у грудях, який може бути описаний як тиск. В одному з описаних випадків цей біль у грудях був присутній без втоми, кашлю або задишки [28]. Деякі пацієнти також можуть відчувати серцебиття разом з іншими симптомами. Якщо лікування не розпочато вчасно або неадекватне, після первинної маніфестації стан пацієнтів може погіршитися внаслідок розвитку серцевої недостатності [29]. У важких випадках у пацієнтів може спочатку з'явитися серцева недостатність за відсутності анамнезу серцево-судинних захворювань [30]. Це є проявом фульмінантного міокардиту, стану, що характеризується раптовим і важким запаленням серцевого м'язу, яке може призвести до аритмії, тяжкої серцевої недостатності або смерті [31]. В умовах високого вірусного навантаження описані випадки розвитку фульмінантного міокардиту (приблизно у 7% хворих) [32]. Тому, лікарям слід бути пильним з пацієнтами, які звертаються зі скаргами на гіпотензію, зміни ЕКГ (наприклад, шлуночкова тахікардія, брадиаритмії, депресія сегменту ST) або клінічними ознаками серцевої недостатності, такими як периферичні набряки.

Як відомо, міокардит визначається як запалення серцевого м'язу, яке призводить до його пошкодження у відсутності ішемії. Вірус SARS-CoV-2 потрапляє до людських клітин шляхом зв'язування з білком агніотензин-2-когвертуючого фермента. Цей білок експресується на альвеолярних клітинах II типу дихальних шляхів, що веде до респіраторних проявів COVID-19. Також ці білки можна знайти на кардіоміоцитах [33]. Так, за допомогою ендоміокардіальної біопсії міокарду хворого на COVID-19 було виявлено наявність вірусних частинок SARS-CoV-2 в міокарді [34]. Крім того, аутопсія 20 зразків людського серця пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2, показала наявність вірусних частинок поряд з інфільтрацією макрофагами у сьомох зразках [35]. Тому є можливим, що вірус SARS-CoV-2 також може інфікувати кардіоміоцити, що призводить до вірусного міокардиту [36]. Альтернативний шлях ушкодження кардіоміоцитів SARSCoV-2 це пошкодження ендотеліальних клітин серця [37]. Ця теорія підтверджується виявленням SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах багатьох

COVID-19 and the development of myocarditis

Myocarditis remains a significant and dangerous complication of COVID-19, presenting with patient complaints such as shortness of breath, chest discomfort, and palpitations. According to various sources, the incidence of acute non-ischemic myocardial damage, manifested as myocarditis in COVID-19 patients, occurs in about 8–12% of cases [20, 26]. However, the clinical presentation of COVID-19-associated myocarditis can vary widely among patients. Some may exhibit relatively mild symptoms like cough, fever, and shortness of breath, which could be attributed to COVID-19 itself rather than myocarditis, making the myocarditis manifestations in some patients subtle and potentially overlooked [27]. Others might experience chest pain described as a pressing sensation. In one reported case, this chest pain occurred without fatigue, cough, or shortness of breath [28]. Patients may also experience palpitations along with other symptoms. Without timely or adequate treatment, the patient's condition could deteriorate due to the onset of heart failure following the initial manifestation [29]. In severe cases, patients might initially present with heart failure even in the absence of a history of cardiovascular diseases [30], indicative of fulminant myocarditis – a condition characterized by sudden and severe inflammation of the heart muscle, potentially leading to arrhythmias, severe heart failure, or death [31]. In the context of high viral loads, cases of fulminant myocarditis have been reported (approximately in 7% of patients) [32]. Therefore, clinicians should remain vigilant with patients presenting with hypotension, ECG changes (e.g., ventricular tachycardia, bradyarrhythmias, ST-segment depression), or clinical signs of heart failure, such as peripheral edema.

Myocarditis, defined as inflammation of the heart muscle leading to its damage in the absence of ischemia, allows SARS-CoV-2 to enter human cells by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. This receptor is expressed on type II alveolar cells of the respiratory tract, leading to respiratory manifestations of COVID-19. However, these receptors are also found on cardiomyocytes [33]. Endomyocardial biopsy in a COVID-19 patient revealed the presence of SARS-CoV-2 viral particles in the myocardium [34]. Furthermore, an autopsy of 20 human heart samples from patients infected with SARS-CoV-2 showed viral particles along with macrophage infiltration in seven samples [35], suggesting the virus could also infect cardiomyocytes, leading to viral myocarditis [36]. An alternative pathway for SARSCoV-2-induced cardiomyocyte damage is through the injury of heart endothelial cells [37], supported by the detection of SARS-CoV-2 in endothelial cells across multiple organs, including the heart, during histological examinations [38, 39].

Currently, COVID-19 vaccination remains the sole method to reduce morbidity as etiologic treatment methods have yet to be discovered. With the increasing

органів, включаючи серце, під час гістологічного дослідження [38, 39].

Вакцинація від COVID-19 на теперішній час залишається єдиним методом зменшення захворюваності, адже методів етіотропного лікування ще не винайдено. Зі збільшенням кількості вакцинованих людей все частіше в літературі з'являються відомості про побічні ефекти вакцин. У ряді випадків ці ефекти проявляються підвищенням агрегації тромбоцитів, тромбозу і запалення. Одним із потенційних механізмів може бути формування клітинами організму, на які націлена дія вакцин, вільно циркулюючих спайкових білків, які здатні взаємодіяти з рецепторами АПФ2 [40]. Міокардит доволі часто реєструється, як одне з небажаних ускладнень вакцинації. Так, були зареєстровані випадки міокардиту і перикардиту після вакцинації від COVID-19 (переважно після 6 годин до 4 днів) [41, 42], переважно серед тих осіб, які отримували вакцину на основі мРНК (Pfizer та Moderna). В Ізраїлі було проведено два великих ретроспективних дослідження серед людей, які отримали вакцину Pfizer. У ході одного з них Mevorach D et al. Серед більше 5,1 мільйона учасників (через 21 день після привиття першої дози та через 30 днів після другої) виявлено 136 випадків міокардиту. У 95% були легкі симптоми, один випадок закінчився летально [43]. Зазначено, що найчастіше подібні симптоми виникали у молодих чоловіків. Інше дослідження, проведене В ході іншого дослідження, проведеного Witberg G et al., були проаналізовані документи більше ніж 2,5 мільйонів вакцинованих. В ході дослідження було виявлено, що частота зустрічаємості міокардиту складала 2,3 випадки на 100000 осіб, причому у групі молодих людей віком від 16 до 29 років частота становила 10 випадків на 100000 осіб [44]. Також в літературі наводяться дані, що сумарний ризик розвитку міокардиту в 18,28 разів вищий у тих, хто інфікований збудником COVID-19, ніж у неінфікованих, тобто значно вищий ризик розвитку міокардиту, ніж після вакцинації (у середньому 3,24 рази вище, ніж у невакцинованих) [45]. У наведених дослідженнях симптоми міокардиту були пов'язані з вакцинацією і автори виключили інші можливі причини розвитку міокардиту, тобто саме вакцинація була визнана причиною розвитку міокардиту. Однак, патофізіологія даного процесу залишилась поки що невивченою. Існують припущення, що поствакційний міокардит може виникати через неспецифічну запальну реакцію або є результатом перехресної реактивності антитіл внаслідок молекулярної мімікрії. Це співвідноситься з тим, що стан пацієнтів покращується на тлі проти-запальної терапії [41].

COVID-19 і розвиток дилатаційної кардіоміопатії

Також відомо, що вірусні інфекції, які мають тропізм до серцевого м'язу, серед інших чинників вважаються важливим ініціюючим фактором у розвитку дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). У дослідженні Alexander L. et al. було вивчено вплив коронавірусу кролів (RbCV) на розвиток ДКМП [46]. Сімдесят дев'ять кролів було інфіковано RbCV. Тварини вмерли на 2–12 день, загальна смертність склала – 60%. Двадцять чотири (30%) вмерли в гостру фазу і мали збільшені серця, дилатацію правого шлуночка, рідину у плевральних по-

number of vaccinated individuals, reports of vaccine side effects are emerging more frequently in the literature. In some cases, these effects manifest as increased platelet aggregation, thrombosis, and inflammation. One potential mechanism could be the formation of freely circulating spike proteins by cells targeted by the vaccines, capable of interacting with ACE2 receptors [40]. Myocarditis is often registered as an adverse complication of vaccination. Cases of myocarditis and pericarditis post-COVID-19 vaccination have been documented (mostly occurring from 6 hours to 4 days post-vaccination) [41, 42], primarily among those who received mRNA-based vaccines (Pfizer and Moderna). In Israel, two extensive retrospective studies were conducted among individuals who received the Pfizer vaccine. In one of them, Mevorach D et al. identified 136 cases of myocarditis among over 5.1 million participants (21 days after the first dose and 30 days after the second), with 95% presenting mild symptoms and one case resulting in death [43]. It was noted that such symptoms were more common among young men. Another study by Witberg G et al. analyzed records of over 2.5 million vaccinated individuals, finding that the incidence of myocarditis was 2.3 cases per 100,000 people, with the rate in the 16-29 age group being 10 cases per 100,000 [44]. Literature also indicates that the overall risk of developing myocarditis is 18.28 times higher in those infected with the COVID-19 virus compared to the uninfected, thus significantly higher than the risk post-vaccination (on average, 3.24 times higher than in the unvaccinated) [45].

In the mentioned studies, the link between myocarditis symptoms and vaccination was established, with other potential causes for myocarditis being excluded by the authors. Thus, vaccination has been identified as the direct cause of myocarditis onset. However, the underlying pathophysiological mechanisms remain largely unexplored. It's theorized that post-vaccination myocarditis could emerge from a general inflammatory response or due to antibody cross-reactivity stemming from molecular mimicry. This hypothesis is supported by the observation that patients show improvement when administered anti-inflammatory treatments [41].

COVID-19 and the development of dilated cardiomyopathy

Viral infections with affinity for the heart muscle are also recognized as a significant initial factor in the development of dilated cardiomyopathy (DCM). In research conducted by Alexander L. et al., the effect of rabbit coronavirus (RbCV) on DCM progression was investigated [46]. Seventy-nine rabbits infected with RbCV experienced a 60% mortality rate within 2–12 days. A third of these (30%) died in the acute phase, showing symptoms of enlarged hearts, right ventricular dilation, pleural effusion, and lung edema. Another third (30%) succumbed

рожниах і набряк легень. Двадцять чотири (30%) вмерли в підгостру фазу внаслідок ХСН і мали різні ступені гідротораксу, набряку легень, збільшення серця, виражену бівентрикулярну дилатацію і асцит. Із 79 тварин, 40% вижили та мали різні ступені дилатації шлуночків, міокардиту, інтерстиціального і заміщуючого міокардіального фіброзу, гіпертрофії міоцитів. Низькі концентрації вірусу були виявлені в тканині серця у чотирьох з семи RbCV-інфікованих кроликів через 30–111 днів після інфекції. Персистенція вірусу і низький рівень експресії RbCV антигена в міоцитах може призводити до хронічного міокардиту через 111 днів після інфектування. За альтернативу автори вважають наявність аутоімунних механізмів персистуючого міокардита. Так, вірусний геном було виявлено у зразках міокарду пацієнтів з ДКМП навіть коли не було виявлено інфільтрації запальними клітинами [47]. Крім того, у деяких пацієнтів з міокардитом повторювалися цикли рецидивів та ремісій [48]. Тож активація стійкого імунного механізму при вірусній інфекції може бути домінуючим фактором, що призводить до формування ДКМП. Більш того, за даними деяких авторів, потенційна стійка інфекція міокарду не може бути виключена навіть після того, як SARS-CoV-2 не виявляється при полімеразній ланцюговій реакції зразків, отриманих зі слизової оболонки носоглотки [49].

COVID-19 і розвиток гострого коронарного синдрому

Що стосується гострого ураження міокарду в результаті гострої ішемії міокарду, то у хворих з COVID-19-асоційованою пневмонією спостерігають розвиток гострого інфаркту міокарда 1-го типу (внаслідок коронарного атеротромбозу на фоні розрива/надрива атероми, окклюзії епікардіальних коронарних артерій), але частіше спостерігають гострий інфаркт міокарда другого типу (внаслідок дисбалансу між потребою міокарда у кисні та його доставкою, метаболічного стресу) [50]. Гостре пошкодження міокарда, яке вважається як гострий інфаркт міокарда 2-го типу, встановлено у 7–30% хворих COVID-19 [15].

Відомо, що вірусні захворювання можуть дестабілізувати перебіг хронічних ССЗ за рахунок системного запалення, яке викликане вірусом. Наслідком цього є дестабілізація атеросклеротичної бляшки у хворих ішемічною хворобою серця. Також системне запалення, що визване вірусною інфекцією, призводить до прокоагулянтного ефекту. Розвиток гострого коронарного синдрому при SARS-CoV-2-інфекції патогенетично пов'язують з вираженим мікроеваскулярним запаленням, ендотеліальною дисфункцією, тромботичними порушеннями і гемодинамічними змінами [50]. Смертність від гострого інфаркту міокарда складає 40% загальної смертності при COVID-19 [15].

Циркулюючий інтерлейкін-6 є одним із ключових запальних факторів атеротромбозу. Його рівень розглядається в якості біомаркера високої летальності при COVID-19 [20]. У хворих COVID-19, які раніш перенесли інвазивне або оперативне втручання на судинах серця, підвищується ризик розвитку тромбоза стентів і шунтів [51].

in the subacute phase due to congestive heart failure, exhibiting varying degrees of hydrothorax, lung edema, heart enlargement, pronounced biventricular dilation, and ascites. Of the initial group, 40% survived and presented varying levels of ventricular dilation, myocarditis, interstitial and replacement myocardial fibrosis, and myocyte hypertrophy. Low viral concentrations were detected in the heart tissue of four out of seven RbCV-infected rabbits 30–111 days post-infection. The virus's persistence and the low level of RbCV antigen expression in myocytes could lead to chronic myocarditis 111 days after infection. The authors also propose the possibility of autoimmune mechanisms in ongoing myocarditis. The viral genome was detected in myocardial samples from DCM patients even in the absence of inflammatory cell infiltration [47]. Moreover, some myocarditis patients experienced repeated cycles of relapses and remissions [48], suggesting that a sustained immune response to the viral infection might be the primary factor leading to DCM. Furthermore, some researchers argue that a persistent myocardial infection cannot be dismissed even when SARS-CoV-2 is not detected through polymerase chain reaction in nasopharyngeal mucosa samples [49].

COVID-19 and the development of acute coronary syndrome

Regarding acute myocardial injury due to myocardial ischemia, patients with COVID-19-associated pneumonia often develop type 1 acute myocardial infarction (AMI) due to coronary atherothrombosis following atheroma rupture/erosion and occlusion of epicardial coronary arteries. However, type 2 AMI, resulting from a mismatch between myocardial oxygen demand and supply, is more commonly observed [50]. This type of acute myocardial injury, classified as type 2 AMI, has been identified in 7–30% of COVID-19 patients [15].

Viral diseases are known to destabilize the progression of chronic cardiovascular diseases (CVDs) through systemic inflammation induced by the virus. This leads to the destabilization of atherosclerotic plaque in patients with coronary artery disease and a procoagulant effect. The development of acute coronary syndrome in SARS-CoV-2 infection is pathogenetically associated with pronounced microvascular inflammation, endothelial dysfunction, thrombotic disturbances, and hemodynamic changes [50]. The mortality rate from acute myocardial infarction accounts for 40% of the overall COVID-19 mortality [15].

Circulating interleukin-6, a crucial inflammatory factor in atherothrombosis, is considered a biomarker for high mortality in COVID-19 [20]. For COVID-19 patients who have previously undergone invasive or surgical procedures on heart vessels, there's an increased risk of thrombosis in stents and grafts [51].

COVID-19 і розвиток аритмій

Також ковідна інфекція може викликати як декомпенсацію існуючої хронічної серцевої недостатності, так і провокувати розвиток серцевої недостатності вперше. Частота СН в померлих від COVID-19 складала 52%, а серед тих, що вижили – 12% ($p < 0,0001$), частота нових випадків СН у госпіталізованих з COVID-19 складала в середньому 23% [8].

Розвиток аритмій в дослідженні Wang D et al. було виявлено у 16,7% відсотків хворих на COVID-19. При тяжкому перебігу COVID-19 аритмії було діагностовано в 5 разів частіше, ніж при нетяжкому. Рецидивуюча пароксизмальна фібриляція передсердь фіксувалась у 23–33% пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, пароксизми, що виникли вперше були зафіксовані у 10% [15].

COVID-19 and the development of arrhythmias

COVID-19 infection can also lead to the decompensation of pre-existing chronic heart failure or trigger the development of heart failure for the first time. The incidence of heart failure among deceased COVID-19 patients was 52%, in contrast to 12% among survivors ($p < 0.0001$), with new cases of heart failure among hospitalized COVID-19 patients averaging around 23% [8].

The occurrence of arrhythmias was detected in 16.7% of COVID-19 patients in the study by Wang D et al. In severe cases of COVID-19, arrhythmias were diagnosed five times more frequently than in milder cases. Recurrent paroxysmal atrial fibrillation was noted in 23-33% of patients with severe COVID-19, with first-time episodes recorded in 10% [15].

ВИСНОВКИ

Таким чином, COVID-19 може ускладнювати перебіг існуючої кардіо-васкулярної патології та провокувати гостре ураження міокарда, що погіршує перебіг захворювання та прогноз життя хворого. У зв'язку з цим вкрай перспективною є оцінка ризиків розвитку і прогресування гострого коронарного синдрому, міокардиту, ДКМП та іншої кардіоваскулярної патології після COVID-19, особливо у асимптомних пацієнтів.

Враховуючи, що за даними аутопсії кардіотропні віруси, на зразок SARS-CoV-1, можуть зберігатися в тканинах міокарда протягом декількох тижнів і навіть місяців [52], очевидним є факт, що хворі на SARS-CoV-1 потребують тривалого спостереження лікаря-кардіолога.

CONCLUSIONS

Thus, COVID-19 can exacerbate pre-existing cardiovascular pathology and provoke acute myocardial injury, deteriorating the course of the disease and the life prognosis for the patient. Evaluating the risks of developing and progressing acute coronary syndrome, myocarditis, DCM, and other cardiovascular conditions post-COVID-19, particularly in asymptomatic patients, becomes crucial.

Considering autopsy data showing that cardiotropic viruses, such as SARS-CoV-1, can persist in myocardial tissues for weeks or even months [52], it's evident that SARS-CoV-1 patients require prolonged observation by a cardiologist.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., DiPasquale M., Tomasoni D., et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*. 2020. № 41(19). С. 1821–1829. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
2. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in Coronavirus Disease-2019. *Journal of Cardiac Failure*. 2020. № 26(6). 466–469. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>
3. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. № 109(5). С. 531–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
4. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association*. 2020. № 323(18). С. 1775–1776. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
5. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nation wide analysis. *European Respiratory Society*. 2020. № 55(5). 2000547. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Journal of the American Medical Association*. 2020. № 323(20). С. 2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020. № 180(7). С. 934–943. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
8. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. № 395(10229). С. 1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566)
9. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020. № 323(13). С. 1239–1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

REFERENCES

1. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1821–1829. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
2. Hendren NS, Grodin JL, Drazner MH. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in Coronavirus Disease-2019. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(6):466–469. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(18):1775–1776. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
5. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nation wide analysis. *European Respiratory Society*. 2020;55(5):2000547. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(20):2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–943. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566)
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

10. Tai S., Tang J., Yu B. et al. Association between cardiovascular burden and requirement of intensive care among patients with mild COVID-19. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020. № 2020. С. 9059562. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9059562>
11. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. № 17(5). С. 259–260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
12. Rey J. R., Jimenez Valero S., Poveda Pinedo D., Merino J. L. et al. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Revista Española de Cardiología*. 2020. № 73(8). С. 676–678. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.004> (Spanish)
13. Bangalore S., Sharma A., Slotwimer A., Yatskar L., Harari R., Shah B. et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *The New England Journal of Medicine*. 2020. № 382(25). С. 2478–2480. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
14. Pirzada A., Mokhtar A. T., Moeller A. D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2020. № 2(4). С. 278–285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>
15. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020. № 323(11). С. 1061–1069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
16. Jaffe A. S., Cleland J. G. F., Katus H. A. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *European Heart Journal*. 2020. № 41(22). С. 2080–2082. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa447>
17. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*. 2020. № 15. С. 253:117723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
18. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 May 11;9(5):1417. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
19. Smeda M., Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovascular Research*. 2020. № 16(10). С. e118–e121. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa190>
20. Guzik T., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020. № 116(10). С. 1666–1687. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
21. Xiong T. Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020. № 41(19). С. 1798–1800. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
22. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020. № 14(3). С. 247–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
23. ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
24. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020. № 5(7). С. 802–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
25. Shaobo S., Qin M., Cai Y., Liu T. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European Heart Journal*. 2020. № 41(22). С. 2070–2079. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
26. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. № 395(10223). С. 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Kamath S., Gomah M.T., Stepman G., DiMartino P., Adetula I. COVID-19-Associated Acute Myocarditis: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Implications for Early Detection and Management. *Cureus*. 2023. № 5(9). С. e44617. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44617>
28. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K. et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020. № 141(23). С. 1930–1936. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
29. Marcinkiewicz K., Petryka-Mazurkiewicz J., Nowicki M.M., Kuriata J. et al. Acute heart failure in the course of fulminant myocarditis requiring mechanical circulatory support in a healthy young patient after coronavirus disease 2019. *Kardiologia Polska*. 2021. № 79(5). С. 583–584. DOI: <https://doi.org/10.33963/KP.15888>
30. Gaine S., Devitt P., Coughlan J.J., Pearson I. COVID-19-associated myocarditis presenting as new-onset heart failure and atrial fibrillation. *BMJ Case Reports*. 2021. № 14(7). С. e244027. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244027>
10. Tai S., Tang J., Yu B. et al. Association between cardiovascular burden and requirement of intensive care among patients with mild COVID-19. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020:9059562. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9059562>
11. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
12. Rey JR, Jimenez Valero S, Poveda Pinedo D, Merino JL. Et al. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Revista Española de Cardiología*. 2020;73(8):676–678. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.004> (Spanish)
13. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2478–2480. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
14. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2020;2(4):2780150285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
16. Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2080–2082. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa447>
17. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*. 2020;253:117723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
18. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1417. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
19. Smeda M, Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):e118–e121. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa190>
20. Guzik T, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666–1687. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
21. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1798–1800. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
22. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020;14(3):247–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
23. ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
24. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
25. Shaobo S, Qin M, Cai Y, Liu T, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2070–2079. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Kamath S, Gomah MT, Stepman G, DiMartino P, Adetula I. COVID-19-Associated Acute Myocarditis: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Implications for Early Detection and Management. *Cureus*. 2023;15(9):e44617. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44617>
28. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930–1936. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
29. Marcinkiewicz K, Petryka-Mazurkiewicz J, Nowicki MM, Kuriata J, et al. Acute heart failure in the course of fulminant myocarditis requiring mechanical circulatory support in a healthy young patient after coronavirus disease 2019. *Kardiologia Polska*. 2021;79(5):583–584. DOI: <https://doi.org/10.33963/KP.15888>
30. Gaine S, Devitt P, Coughlan JJ, Pearson I. COVID-19-associated myocarditis presenting as new-onset heart failure and atrial fibrillation. *BMJ Case Reports*. 2021;14(7):e244027. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244027>

31. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C., Moslehi J.J. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020. № 141(6). C. e69–e92. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745>
32. Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020. № 45(3). C. 230–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
33. Sharma Y.P., Agstam S., Yadav A., Gupta A., Gupta A. Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review. *Indian Journal of Medical Research*. 2021. № 153(1&2). C. 7–16. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2450_20
34. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020. № 22(5). C. 911–915. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
35. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009. № 39(7). C. 618–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
36. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020. № 17(9). C. 1463–1471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
37. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A. et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. № 77(3). C. 314–325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>
38. Fox S. E., Li G., Akmatbekov A., Harbert J. L., Lameira F. S. et al. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020. № 142(11). C. 1123–1125. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>
39. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. № 395(10234). C. 1417–1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
40. Shiravi A.A., Ardekani A., Sheikhbahaei E., Heshmat-Ghahdarjani K. Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Vaccines: An Overview. *Cardiology and Therapy*. 2022. № 11(1). C. 13–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00248-0>
41. Watad A., De Marco G., Mahajna H., et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021. № 9(5). C. 435. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9050435>
42. Albert E., Aurigemma G., Saucedo J., Gerson D.S. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiology Case Reports*. 2021. № 16(8). C. 2142–2145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.033>
43. Mevorach D., Anis E., Cedar N., et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *The New England Journal of Medicine*. 2021. № 385(23). C. 2140–2149. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730>
44. Witberg G., Barda N., Hoss S., Richter I. et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *The New England Journal of Medicine*. 2021. № 385(23). C. 2132–2139. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>
45. Barda N., Dagan N., Ben-Shlomo Y., et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England Journal of Medicine*. 2021. № 385(12). C. 1078–1090. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
46. Alexander L.K., Small J.D., Edwards S., Baric R.S. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 1992. № 166(5). C. 978–85. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.978>
47. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005. № 111(7). C. 887–93. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35>
48. Schultheiss H. P., Fairweather D., Caforio A. L. P., Escher F. et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019. № 5(1). C. 32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
49. Komiya M., Hasegawa K., Matsumori A. Dilated Cardiomyopathy Risk in Patients with Coronavirus Disease 2019: How to Identify and Characterise it Early? *European Cardiology*. 2020. № 15. C. e49. DOI: <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.17>
50. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020. № 141(23). C. 1903–1914. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
51. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020. № 5(7). C. 811–818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
52. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 2009. № 360(15). C. 1526–38. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>
31. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e69–e92. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745>
32. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
33. Sharma YP, Agstam S, Yadav A, Gupta A, Gupta A. Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review. *Indian Journal of Medical Research*. 2021;153(1&2):7–16. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2450_20
34. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–915. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
35. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
36. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
37. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A. et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):314–325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>
38. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS. et al. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020;142(11):1123–1125. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>
39. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
40. Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhbahaei E, Heshmat-Ghahdarjani K. Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Vaccines: An Overview. *Cardiology and Therapy*. 2022;11(1):13–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00248-0>
41. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):435. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9050435>
42. Albert E, Aurigemma G, Saucedo J, Gerson DS. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiology Case Reports*. 2021;16(8):2142–2145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.033>
43. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(23):2140–2149. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730>
44. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I. et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(23):2132–2139. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>
45. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1078–1090. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
46. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 1992;166(5):978–85. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.978>
47. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887–93. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35>
48. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
49. Komiya M, Hasegawa K, Matsumori A. Dilated Cardiomyopathy Risk in Patients with Coronavirus Disease 2019: How to Identify and Characterise it Early? *European Cardiology*. 2020;15:e49. DOI: <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.17>
50. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–1914. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
51. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
52. Cooper LT Jr. Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1526–38. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується спрямованість на більш глибоке дослідження патогенетичних механізмів розвитку аритмій у хворих на COVID-19.

Prospects for further research

Further research will be aimed at a more in-depth study of the pathogenetic mechanisms of the development of arrhythmias in patients with COVID-19.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Дослідження прогностичних чинників клінічного перебігу та аналіз лікування пацієнтів після радіочастотної абляції фібриляції, тріпотіння передсердь та їх комбінації», номер державної реєстрації НДР: 0120U101507, фундаментальна, термін виконання: 2020–2023 рр., керівник – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації М.С. Бринза.

Funding information

The article is a fragment of the planned scientific research work of the Faculty of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Study of prognostic factors of the clinical course and analysis of treatment of patients after radiofrequency ablation of atrial fibrillation, atrial flutter and their combination», state registration number of the SRW: 0120U101507, fundamental, implementation period: 2020 – 2023, head – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine M.S. Brynza.

Подяка

Висловлюємо подяку керівництву Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Acknowledgments

We express our gratitude to the leadership of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Біла Наталя Володимирівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: natory3@gmail.com
моб.: +38 (097) 386-35-07

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Бринза Марія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: m.brynza@karazin.ua
моб.: +38 (096) 079-94-04

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Титаренко Наталія Володимирівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України»; просп. Любові Малої, буд. 2-а, м. Харків, 61039;
e-mail: ntytarenko7@gmail.com
моб. +38 (067) 721-03-11

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Bila Natalia Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: natory3@gmail.com
tel.: +38 (097) 386-35-07

Author's contribution: research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article.

Brynza Mariia Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: m.brynza@karazin.ua
tel.: +38 (096) 079-94-04

Author's contribution: data analysis and interpretation, critical revision of the article, final approval of the article.

Tytarenko Nataliya Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant professor, Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine»; 2A Liubovi Maloy Ave., Kharkiv, Ukraine, 61039;
e-mail: ntytarenko7@gmail.com
моб. +38(067) 721-03-11

Author's contribution: collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
21.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-10>
УДК: 615:83



Контрирритация: вчера, сегодня, завтра

Березуцький В.І., <https://orcid.org/000-0002-0989-2960>, e-mail: berezut@ua.fm

Дніпровський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Дніпро, Україна

Counterirritation: yesterday, today, tomorrow

Berezutskyi V.I., <https://orcid.org/000-0002-0989-2960>, e-mail: berezut@ua.fm

Dnipro State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Ключові слова:

протиподразнення, протиподразники,
рефлексотерапія, фізична терапія.

Для кореспонденції:

Березуцький Володимир Іванович
Дніпровський державний медичний
університет Міністерства охорони
здоров'я України;
вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро,
49044;
e-mail: Berezut@ua.fm

© Березуцький В.І., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Контрирритация – це штучне поверхнєве фізичне подразнення, яке знімає біль чи запалення глибших структур. Це один із найстаріших і найпростіших методів зняття болю та запалення, який представлений у сучасній фізичній терапії різноманітними методиками.

Мета роботи. Аналіз використання засобів протиподразнення у медичній практиці XIX–XXI століть. Матеріалом дослідження послужили трактати з фізикальної терапії XIX століття та наукові публікації XX–XXI століття, присвячені вивченню контриритантів.

Матеріали та методи. Встановлено, що протягом XIX–XXI століть ідея протидії подразненню успішно реалізується. З часів античної Греції до середини XIX століття медичні знання не дозволяли встановити механізми впливу протиподразників, у зв'язку з чим терапія протиподразниками базувалася виключно на емпіричних спостереженнях. Незважаючи на те, що всі методи протиподразнення були дуже болючими (різноманітні припікання та пластирі), така фізична терапія була надзвичайно поширена в Європі, оскільки практикуючі лікарі не мали гідної альтернативи. Лише у другій половині XIX століття вивчення механізмів протиподразнення отримало наукову основу та було встановлено важливу роль рефлексорного впливу, опосередкованого через відповідні сегменти спинного мозку.

Результати та їх обговорення. Техніки протиподразнення в XX столітті поступово вдосконалювалися відповідно до зростання вимог до безпеки та ефективності лікування. XXI століття ознаменувалося тим, що методи застосування стали більш ефективними, безпечними та комфортними, застосування принципу протиподразнення в охороні здоров'я вийшло за рамки знеболювального та протизапального впливу. Відомі ще з XIX століття різноманітні види масажу, банки, пластирі, прогрівання та припікання, що довели свою надійність, в наш час значною мірою поступилися кінезіотерапії та нейростимуляції.

Висновки. Незважаючи на численні сучасні дослідження, механізми анагетичної та протизапальної дії протиподразників досі до кінця не вивчені. Це означає, що їх терапевтичні можливості не вичерпані. Поява в останнє десятиліття нових технічних засобів, що використовують звукові та світлові стимули, висвітлює нові шляхи розвитку методу контрирритатії.

Для цитування:

Березуцький В.І. Контрирритация: вчера, сегодня, завтра. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 98–110. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-10>

Key words:

counterirritation, counterirritants, reflex
therapy, physical therapy.

ABSTRACT

Background. Counterirritation is a physical therapy technique that has been used for centuries to relieve pain and inflammation. It involves creating an artificial irritation on the skin to alleviate the irritation or inflammation of deeper structures.

The purpose – of this study is to analyze the use of counterirritants in medical practice during the XIX and XXI centuries. The study utilized XIX century physical therapy treatises and XX–XXI century counterirritants research.

For correspondence:

Berezutskyi Volodymyr Ivanovich
Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine;
9 Volodymyr Vernadskyi Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: berezut@ua.fm

© Berezutskyi V.I., 2024

Materials and Methods. The search for sources was carried out in the databases Scopus Web of Science, PubMed, MEDlars onLINE, Crossref, and Google Scholar, as well as in the libraries and repositories of medical universities. The study used the following methodology: analysis and synthesis methods, historical, source, comparative, and generalizing, ways of studying physical therapy techniques based on the counterirritation principle.

Results. In ancient times until the mid-XIX century, medical practitioners did not fully understand the mechanisms of action of counterirritants. Therefore, therapy with counterirritants was based solely on empirical observations. Despite being painful, such physical therapy was widespread in Europe because there were no better alternatives. In the second half of the XIX century, the study of counterirritation mechanisms received a scientific basis, and the important role of reflex influence mediated through the corresponding segments of the spinal cord was established. In the XX century, counterirritation methods improved with increased requirements for the safety and effectiveness of treatment. In the XXI century, the application of counterirritation in healthcare expanded beyond the scope of analgesic and anti-inflammatory effects. The emergence of new technical means using sound and light stimuli illuminates novel ways for the development of the counter-irritation method over time.

Various traditional practices like massage, cupping, patches, heating, and cauterization, which have been reliable since the XIX century, have now largely been replaced by kinesiotherapy and neurostimulation. Recent research has uncovered unknown effects of peripheral neurostimulation that require further investigation.

Conclusions. Despite numerous studies, the mechanisms of the analgesic and anti-inflammatory effects of counterirritants are still not fully understood. This means that their therapeutic possibilities are far from exhausted.

For citation:

Berezutskyi VI. Counterirritation: yesterday, today, tomorrow. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):98–110. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-10>

ВСТУП

У сучасних підручниках з фізіотерапії та фармакології зазначено, що «Контрирританти – це засоби, які викликають поверхнєве подразнення в одній частині тіла, для зняття роздратування в іншій частині» Гарг [1]. Подразники стимулюють чутливі нервові закінчення і викликають запалення в місці нанесення. Залежно від характеру подразнення та чутливості шкіри вони викликають відчуття охолодження або тепла, поколювання, гіперестезію або оніміння та місцеву вазодилатацію [2]. Принцип протидії роздратуванню тою чи іншою мірою реалізований в більшості сучасних методик лікувальної фізкультури. Ідея контр-роздратування дуже давня і, на перший погляд, досить примітивна: біль або запалення, викликані штучним роздратуванням, «відволікають увагу» організму від наявного болю і запалення. Відомий французький лікар Жан-Луї Марі Алібер (1768–1837) писав у своїй праці «Нові терапевтичні елементи» (1805) про протиподразнення: «Людина, яка придумала концепцію витягування запалення назовні з тіла, замість того, щоб залишати його лютувати всередині; розсіюючи його елементи і поширюючи їх на більшу кількість органів, відкрила один з найважливіших принципів медицини. Ця ідея була вперше запропонована Гіппократом і лягла в основу терапевтичної практики в часи розквіту грецької школи медицини» [3].

Відомий британський історик медицини Вільям Брокбенк (1900–1984) так описав походження перших методів фізіотерапії: «Наші предки вважали, що викликання запальної реакції та утворення рани може допомогти вивести з організму шкідливі

INTRODUCTION

Modern textbooks on physical therapy and pharmacology indicate that «A counterirritants are an agent that produces a superficial irritation in one part of the body that is intended to relieve irritation in another part» Garg [1]. Irritants stimulate sensory nerve endings and induce inflammation at the site of application. Depending on the irritation nature and skin sensitivity, they produce cooling sensation or warmth, pricking and tingling, hyperaesthesia or numbness and local vasodilatation [2]. The principle of counterirritation is implemented in most modern physical therapy techniques in some way. The idea of counterirritation is very ancient and, at first glance, quite primitive: pain or inflammation caused by artificial irritation «distracts the attention» of the body from existing pain and inflammation. Famous French physician Jean-Louis Marie Alibert (1768–1837) wrote in his *Nouveaux elements de therapeutique* (from French: *New therapeutic elements*) 1805 about counterirritation: «The person who came up with the concept of drawing inflammation outwards from the body, instead of leaving it to rage within; by dispersing its elements and spreading them over more organs, discovered one of the most significant principles of medicine. This idea was first introduced by Hippocrates and provided abundant therapeutic resources during the prime days of the Greek school of medicine» [3].

Famous Britain historian of medicine William Brockbank (1900–1984) described the origins of the first physical therapy techniques as follows: «Our forbears believed that causing an inflammatory reaction and creating a running sore could help drain the body

речовини. Щоб досягти цього, вони використовували різні методи, такі як засоби для утворення пухирів, вологе та сухе купірування, сетони, випуски, припікання. Ця практика була відома як контрирритатія і широко використовувалася для лікування до початку XX століття і навіть пізніше» [4]. Відомо, що в медицині Стародавнього Китаю та Індії застосовувалися різні протиподразнювальні засоби [5]. Судячи з усього, кантариди вперше використав Аретей для натирання пухирів у перші роки другого століття [4]. Він порадив наносити на поголену голову відповідний засіб від головного болю, а також кровоспинні засоби, такі як олеорезин, лемнестис, молочай, пелліторій або сік тапсії, які при втиранні в шкіру викликають сильне запалення і гнійничковий висип, що нагадує віспу) [4]. У Європі та США протиподразнювальні засоби набули певної популярності в XVI столітті, але піку популярності вони досягли в XIX, коли стали невід'ємною частиною комплексного лікування майже всіх захворювань. Ділянка застосування протиподразнювальних засобів звузилася до допоміжних засобів при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату в Європі в XX–XXI століттях [1]. Однак інтерес дослідників до терапевтичних ефектів протиподразнення не зник [6–8]. Очевидно, що механізми дії протиподразнювальних засобів до кінця не вивчені, а значить їх терапевтичні можливості також не можна вважати виснаженими. Аналіз накопиченого досвіду необхідний для прогнозування розвитку контрирритатії.

Мета роботи. Аналіз використання контрирритантів у медичній практиці з XIX по XXI століття з точки зору їх механізму, ефективності та показань.

of harmful substances. To achieve this, they used various methods such as blistering agents, wet and dry cupping, setons, issues, cautery, and moxa. This practice was known as counterirritation and was commonly used for medical treatment until the early XX century and even beyond» [4]. It is known that different counterirritants were used in medicine in ancient China and India [5]. Apparently, cantharides was first used by Aretaeus for rubbing blisters in the early years of the second century [4]. He advised applying a suitable remedy for headaches to the shaved head, as well as hemostatic agents such as oleoresin, lemnestis, spurge, pellitorium or thapsia juice, which cause severe inflammation and a pustular rash resembling smallpox when rubbed into the skin) [4]. In Europe and the US, counterirritants gained some fame in the XVI century, but they reached peak popularity in the XIX when they became an essential part of the complex treatment of almost all diseases. The application area of counterirritants narrowed to auxiliary means in the treatment of musculoskeletal disorders in Europe in the XX and XXI centuries [1]. However, researchers' interest in the therapeutic effects of counterirritation has not disappeared [6–8]. It is obvious that the action mechanisms of counterirritants have not been fully studied, which means that their therapeutic possibilities cannot be considered exhausted either. Analysis of accumulated experience is necessary to predict the development of counterirritation.

Objective. The purpose of this study is to analyze the use of counterirritation in medical practice from the XIX to the XXI century from the point of view of their mechanism, effectiveness, and indications.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Для цього огляду було здійснено детальний пошук літератури у Scopus, WoS, PubMed, Google Scholar, Кокранівській бібліотеці, архівах та репозитаріях медичних університетів. Матеріал дослідження складався з терапевтичних методик, заснованих на принципі контрподразнення, взятих з медичних трактатів XIX століття, наукових статей і монографій з фізичної терапії XX–XXI століть. У дослідженні використано методологію: методи аналізу та синтезу, історичні, джерельні, порівняльні та узагальнюючі способи вивчення методів фізичної терапії, засновані на принципі протиподразнення.

For this review, a detailed literature search was carried out in Scopus, WoS, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, medical university archives, and repositories. The research material consisted of therapy techniques based on the principle of counterirritation, taken from medical treatises of the XIX century, scientific articles, and monographs on physical therapy of the XX and XXI centuries. The study used the following methodology: analysis and synthesis methods, historical, source, comparative, and generalizing, ways of studying physical therapy techniques based on the counterirritation principle.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Контрирритатія в XIX столітті

Італійський лікар і письменник Август Боцці Гранвіль (1783–1872), автор книги «Контрирритатія, принципи і практика» (1838), зазначив у своєму трактаті: «Походження терміну "контрирритатія" можна пояснити через його історію. Коли вважається, що певні розлади викликані роздратуванням, і коли виявляється, що стимуляція аналогічної дратівної дії на іншу частину тіла штучним шляхом може вилікувати первісну хворобу, викликана роздратуванням дія, яка усуває розлад, називається контрирритатією» [5].

Counterirritation in the XIX century

An Italian physician and writer Augustus Bozzi Granville (1783–1872), author of *Counterirritation, its Principles and Practice* 1838 stated in his treatise: «The origin of the term «counterirritation» can be explained through its history. When certain disorders are believed to be caused by irritation, and when it is discovered that the stimulation of a similar irritating action on another part of the body by artificial means can cure the original disease caused by irritation, the action that removes the disorder is called counterirritation» [5]. Granville gave a classifi-

Гранвіль дав класифікацію протиподразнюючих засобів. Перший клас механічний: сухе і надмірне нагрівання (гаряче повітря, або чисті ванни з гарячою водою), сухі фрикції; перкусія; вальцювання низкою дерев'яних кілець; застосування п'явок; купірування; скарифікації; сетони; голковколювання; метали, нагріті в киплячій воді; припікання; гальванізм і електромагнетизм [5]. Фармацевтичні препарати другого класу: гірчичні порошки, хрін подрібнений; всі види коренів аллієвих, такі як часник і цибуля; стручковий перець; порошкоподібний імбир; і деякі камеді, кропива звичайна; різні види і різновиди їдких мух, широко відомих під назвою «іспанські мухи», що становлять основний елемент звичайних пухирів; кислота мурах; всі так звані мінеральні кислоти [5].

Провідні лікарі Франції, Великобританії та США використовували у своїй практиці усі антиподразники зі списку Гранвіля. Франсуа Бруссе (1772–1838) вважав, що легке кровопускання може вилікувати будь-яку хворобу. Бруссе пристрасно пропагував використання п'явок у кровопусканні. Про міцність переконання Бруссе в цінності кровотечі свідчить той факт, що, страждаючи від розладу травлення, він шість разів стікав кров'ю в кількості 20 унцій (600 мл за раз) і отримував 15 аплікацій по 50–60 п'явок протягом вісімнадцяти днів [9]. Бруссей і його численні послідовники вважали, що «визначаючи підвищений потяг і приплив крові до однієї частини тіла, вони, таким чином, перешкоджають її хворобливій дії в іншій частині» [10]. Наприклад, про нирки: «Поперекові артерії беруть початок від черевної аорти, розташованої поруч з нирковими артеріями. Коли п'явка або банки втягують кров через шкіру спини, безсумнівно, що знижений тиск в поперекових артеріях буде відводити певну кількість крові від сусідніх ниркових артерій» [10]. Франсуа Бруссе призначав п'явок при всіх захворюваннях: «простий хронічний катар», «хронічний плеврит», «ревматизм», «запалення легенів», «туберкульоз легенів», «хронічний цефаліт, геміплегія, апоплексія» [11]. Бруссе часто призначав купірування при «гострому і хронічному плевриті», «легеневому туберкульозі», «енцефальному запаленні» [11]. Бруссе був дуже впливовою людиною в Європі, тому захоплення паризьких лікарів його теорією створило гостру нестачу п'явок в місті. У 1833 році Париж імпортував 41,5 мільйони п'явок на рік – у шістнадцять разів більше, ніж лікарі використовували дев'ять років тому [12]. Бруссе сприяв популяризації мокси, яку вважав найкращим засобом при лікуванні пневмонії [11]. Він також використовував припікання і сетони «для хронічного катару» [11].

Винахідник стетоскопа Рене Лаеннек (1781–1826) також використовував різні протиподразнювальні засоби. Лаеннек рекомендував ставити п'явок на горло при крупі у дітей (дифтерійна ангіна) [13], а при пневмонії призначив дванадцять п'явок на грудну клітку і 8 на скроні [13]. Типові рецепти Лаеннека для лікування серцевих захворювань були вибраними зі списку Гранвіля: «кілька п'явок до ануса, кілька невеликих доз оксиду ртуті та касторової олії, м'яка та щадна дієта, тілесний та психічний спокій часто роблять більше для заспокоєння кровообігу, ніж більш активне та грубе лікування» [13]. У 1833 р. відомий британський лікар Чарльз Джеймс Блазіус Вільямс (1805–1889)

cation of counterirritants. First class mechanical: dry and excessive heat (hot air, or pure hot-water baths), dry frictions; percussion; rolling with a series of wooden rings; the application of leeches; cupping; scarifications; setons; acupuncture; the moxa; metals heated in boiling water; cautery; galvanism and electro-magnetism [5]. Second class pharmaceutical: mustard powders, horse-radish bruised; every species of alliaceous roots, such as garlic and onions; capsicum; powdered ginger; and some gums, the common nettle; the various species and varieties of acrid flies, generally known by the name of «Spanish flies», constituting the principal element of ordinary blisters; the acid of ants; all the so-called mineral acids [5].

Leading physicians in France, Britain, and the US used in their practice all the counterirritants from Granville's list. Francois Broussais (1772–1838) believed that mild bloodletting could cure any disease. Broussais passionately promoted the use of leeches in bloodletting. The strength of Broussais's conviction in the value of bleeding, is evidenced by the fact that suffering from indigestion he bled himself six times in the amount of 20 ounces (600 ml at a time), and received 15 applications of 50 to 60 leeches for eighteen days [9]. Broussais and his numerous followers thought that «determining an increased attraction and flow of blood to one part of the body they thus interferes with its morbid action in some other part» [10]. For example, regarding the kidneys: «the lumbar arteries arise from the abdominal aorta close by the renal arteries. When leeches or cupping-glasses draw blood through the skin of the back, it is certain that the diminished pressure within the lumbar arteries will divert a certain quantity of blood from the neighboring renal arteries» [10]. Francois Broussais prescribed leeches for all diseases: «simple chronic catarrh», «chronic pleurisy», «rheumatism», «lung inflammations», «lung tuberculosis», «chronic cephalitis, hemiplegia, apoplexy» [11]. Broussais often prescribed cupping for «acute and chronic pleurisy», «pulmonary tuberculosis», «encephalic inflammation» [11]. Broussais was a very influential person in Europe, so the passion of Parisian physicians for his theory created an acute shortage of leeches in the city. In 1833 Paris imported 41.5 million leeches a year – sixteen times more than physicians used nine years earlier [12]. Broussais contributed to the popularization of moxa, which he considered as the best remedy in the treatment of pneumonia [11]. He also used the cautery and the setons «for chronic catarrh» [11].

The inventor of the stethoscope, Rene Laennec (1781–1826), also used different counterirritants. Laennec recommended putting leeches on the throat for croup in children (diphtheria sore throat) [13] and prescribed twelve leeches on the chest and 8 on the temples for pneumonia [13]. Laennec's typical prescriptions for heart diseases were a selection from Granville's list: «a few leeches to the prsecordia or anus, some small doses of oxide of mercury and castor oil, a mild and spare diet and bodily and mental repose, will often do more to tranquillize the circulation than more active and rougher treatment» [13]. In 1833, the famous British physician Charles James Blasius Williams (1805–1889) summed up the experience of studying counterirritants with the following words: «to understand the value of counterirritation in the treatment of disease, it is

підсумував досвід вивчення контрїрритантів такими словами: «Щоб зрозуміти значення контрподразнення в лікуванні хвороби, необхідно дослідити принципи його лікувального впливу. Нажаль, це дослідження обмежене межами наших знань на тему запалення та подразнення» [14].

У першій половині XIX століття європейські лікарі використовували різні протиподразнювальні засоби без будь-якого наукового обґрунтування, спираючись виключно на досвід своїх попередників. Удосконалення методів протидії подразненню здійснювалося шляхом проб і помилок, що призвело до відмови від прийомів, які були надмірно болючими і не мали будь-якого фізіологічного підґрунтя. Рене Лаеннек у своєму трактаті писав: «Деякі практики в останні роки намагалися припікати до краю анального отвору і виробляти штучний свищ за допомогою сетона. Але я не бачив і не чув нічого, що робило б цей вид виведення кориснішим, ніж інші» [13].

У другій половині XIX століття дослідники переконалися в рефлекторному механізмі контрподразнення, який послужив ключем до розробки науково обґрунтованих методів контрроздратування.

Видатний невролог Шарль Браун-Секард (1817–1894) сформулював загальний принцип, згідно з яким при виборі місця для нанесення контрїрритуючого засобу слід вибирати ту частину шкіри або слизової оболонки, яка має найбільш виражені нервові зв'язки з тією частиною, що підлягає впливу. У більшості випадків частини, що діють з найбільшою нервовою силою на інші, – це ті, які отримують свої нерви від одного і того ж сегмента мозково-спинномозкової осі» [10]. Особливий інтерес представляє висновок засідання Товариства лікарів Цинциннаті, присвяченого обговоренню механізму контрїрритатії в 1874 році: «Тема механізму контрроздратування багато обговорювалася, але вона ще настільки далека від вирішення, що короткий виклад думок і огляд існуючого стану питання, ймовірно, будуть цікавими і корисними» [10].

Контрїрритатія в XX столітті

Від античності до XX століття більшість лікарів вважали, що гострий больовий подразник може бути використаний для полегшення триваючого болю (відомий як контрподразнення). Видатний шотландський лікар Джеймс Маккензі (1853–1925) зауважив у 1909 році: «Полегшення одного болю завдяки створенню іншого дало певну основу для віри в використання протиподразників. Звичайно, приклавши пухир і заподіявши біль, можна не тільки вплинути на біль, але й значно вплинути на в'язкість, причому ця дія є рефлекторною» [15].

У 1910–1930-х роках звичні засоби протидії роздратуванню стали замінюватися новомодною електростимуляцією: «Електростимуляція – це та, яка стала звичною у фізичній медицині, процедура контрїрритатії, як її називали наші предки, або рефлексотерапії. Полегшення болю за допомогою механізму протидії подразненню, і виникнення

necessary to inquire into the principles of its curative influence. Unhappily, this inquiry is restricted by the limits of our knowledge on the subject of inflammation and irritation» [14].

In the first half of the XIX century, European physicians used various counterirritants without any scientific basis, relying solely on the experience of their predecessors. The improvement of counterirritation methods was done through trial and error, which led to the abandonment of techniques that were excessively painful and lacked any physiological basis. René Laennec in his treatise stated: «Some practitioners have in late years attempted to apply the cautery to the verge of the anus and to produce an artificial fistula by means of a seton. But I have neither seen nor heard anything which tends to render this kind of derivation more useful than the others» [13].

The eminent neurologist Charles Brown-Séquard (1817–1894) formulated a general principle according to which, when choosing a place for applying a counterirritant, one should choose that part of the skin or mucous membrane that has the most pronounced nerve connections with the part to be affected:

In the second half of the XIX century, researchers became convinced of the reflex mechanism of counterirritation, which served as the key to the development of scientifically based counterirritation techniques. The eminent neurologist Charles Brown-Séquard (1817–1894) formulated a general principle according to which, when choosing a place for applying a counterirritant, one should choose the part of the skin or mucous membrane that has the most pronounced nerve connections with the part to be affected): «In most cases, the parts acting with the greatest nervous power upon others are those which receive their nerves from the same segment of the cerebro-spinal axis» [10]. The conclusion of the meeting of the Cincinnati Physicians Society, devoted to the discussion of the mechanism of counterirritation in 1874, is of particular interest: «The subject of the mechanism of counterirritation has been much debated, but it is still so far from being settled, that a summary of opinions and review of the existing status of the question will probably be found interesting and serviceable» [10].

Counterirritation in the XX century

From antiquity until the XX century, most physicians believed that an acute painful stimulus could be used to relieve ongoing pain (known as counterirritation). Prominent Scottish physician James Mackenzie (1853–1925) noted in 1909: «The relief of one pain due to the setting up of another afforded some foundation for the belief in the use of counterirritants. Of course, by applying a blister and causing pain one might not only act upon the pain, but the viscus might also be considerably influenced, the action being a reflex one» [15].

In the 1910–1930s, the usual means of counterirritation began to be replaced by new-fashioned electrical stimulation: «Electro stimulation is one that had become familiar in physical medicine, a procedure of counterirritation, as our ancestors called it, or of reflexotherapy. Alleviation of pain through the mechanism of counterirritation, and origination of certain therapeutic effects that belong to reflexotherapy. There is an increase

певних терапевтичних ефектів, які належать до рефлексотерапії. Відбувається збільшення місцевого кровообігу і живлення ділянки від електродів, як результат, покращувався місцевий тканинний обмін. Слідом за поліпшенням кровообігу виводяться продукти запалення» [16]. Процедура електричної стимуляції нерва мала багато спільного з акупунктурою. Для полегшення болю медики використовували соматичні подразники, як шкідливі, так і нешкідливі. Важливо відзначити, що у всіх випадках знеболювання триває і після закінчення терміну лікування. Локалізація лікування по відношенню до хворобливої ділянки досить різноманітна: починаючи від хворобливого дерматому і закінчуючи сузір'ям точок в класичній китайській акупунктурі [17].

Акупунктура та черезшкірна стимуляція нервів є формами контрподразнення, які активують як опіатну, так і неопіатну системи. Варіабельний клінічний ефект, що спостерігається після такого лікування, ймовірно, є результатом набору сегментарних, екстра-сегментарних, опіатних та неопіатних знеболювальних систем [17]. І все ж до кінця XX століття дослідники дійшли висновку, що «механізм хронічного болю все ще недостатньо вивчений, як і знеболюючий ефект контррирації» [18].

Контрроздратування в XXI столітті

Численні дослідження, проведені в перші два десятиліття XXI століття, відкривають широкі перспективи подальшого підвищення ефективності терапевтичного ефекту протиподразнювальних засобів. Дослідження, проведені у 2010-х роках показують, що активація ноцицепторів використовує тригер, такий як тиск, висока або низька температура або хімічне подразнення. Подразник перетворюється в потенціал дії спеціалізованими рецепторними каналами в клітинній мембрані. Важливо пам'ятати, що активовані ноцицептори одночасно виділяють прозапальні хімічні речовини, які сприяють запальній реакції в місці пошкодження [19]. Шкірні відчуття точно локалізовані. Більш глибокі відчуття з боку м'язів, суглобів, внутрішніх органів сприймаються більш дифузно. Спинномозковий сегмент, отримуючи аферентні імпульси як від поверхневих, так і від більш глибоких органів, модулює їх, проводячи переважно до вищих центрів. Коли протиподразнювальний засіб наноситься на ділянку шкіри, що живиться нервами того ж сегмента, що і більш глибокий орган, з якого виходять больові імпульси, шкірні імпульси затемнюють більш глибокі відчуття. Роздратування аферентних нервових закінчень викликає розширення артерійол на прилеглих ділянках шкіри за рахунок аксонного рефлексу. Завдяки сегментарній асоціації аферентів відбувається розширення судин у відповідному більш глибокому органі. Посилене кровопостачання допомагає боротися з причиною болю і запалення в більш глибоких органах [19].

Кінезіотейпування – це сучасна методика протиподразнення, яка набула популярності в ортопедії та спортивній медицині у 2000-х роках, незважаючи на те, що була винайдена трьома десятиліттями раніше. Знеболюючий ефект кінезіотейпування заснований на принципі контррирації. Процес подразнення ділянок шкіри для полегшення болю

in the local circulation and nutrition of the parts between the electrodes, and thus an improvement of the local tissue metabolism. Following the improvement in circulation, the resorption of inflammatory products is stimulated» [16]. The procedure of electrical nerve stimulation had a great deal in common with acupuncture. Physicians used somatic stimuli, both harmful and harmless, to relieve pain. It is important to note that in all cases, pain relief continues after the treatment period. The location of treatment in relation to the painful area is quite varied: ranging from the painful dermatome to the theoretically unpredictable constellation of points in classical Chinese acupuncture [17].

Acupuncture and transcutaneous nerve stimulation are forms of counterirritation that activate both opiate and non-opiate systems. The variable clinical effect observed after such treatments are probably the result of the differential recruitment of segmental, extra-segmental, opiate, and non-opiate pain inhibitory systems [17]. And yet, by the end of the XX century, researchers came to the conclusion that «the mechanism of chronic pain is still poorly understood, as is the analgesic effect of counterirritation» [18].

Counterirritation in the XXI century

Numerous studies conducted in the first two decades of the XXI century open up broad prospects for further increasing the effectiveness of the therapeutic effect of counterirritants. Research carried out in the 2010s shows that nociceptor activation uses a trigger such as pressure, high or low temperature, or chemical irritation. The stimulus is converted into an action potential by specialized receptor channels in the cell membrane. It is important to remember that activated nociceptors simultaneously secrete pro-inflammatory chemicals that promote the inflammatory response at the site of injury [19, p. 17]. Skin sensations are precisely localized. Deeper sensations from muscles, joints, and internal organs are perceived more diffusely. The spinal segment, receiving afferent impulses from both superficial and deeper organs, modulates them, conducting predominantly to higher centers. When a counterirritant is applied to an area of skin supplied by nerves of the same segment as the deeper organ from which pain impulses emanate, the skin impulses obscure the deeper sensations. Irritation of afferent nerve endings causes dilation of arterioles in adjacent areas of the skin due to the axon reflex. Due to the segmental association of afferents, vasodilation occurs in the corresponding deeper organ. Increased blood supply helps fight the cause of pain and inflammation in deeper organs [19, p. 948].

Kinesio taping is a modern counterirritation technique, gained popularity in orthopedics and sports medicine in the 2000s, despite being invented three decades earlier. The analgesic effect of kinesio taping is based on the principle of counterirritation. The process of irritating areas of skin to relieve pain and promote healing causes increased nerve signals to the brain, making it more difficult for nociceptive signals to reach the brain. These sensations can come from a variety of sources including physical, thermal, and/or chemical. Thus, it is reasonable to infer, that the application of

та сприяння загоєнню викликає посилення нервових сигналів у мозок, що ускладнює досягнення ноцицептивних сигналів до мозку. Ці відчуття можуть виникати з різних джерел, включаючи фізичні, теплові та/або хімічні. Таким чином, розумно зробити висновок, що накладання еластичної стрічки на шкіру, сенсорна інтерпретація може насправді викликати достатнє роздратування (або, можливо, стимуляцію), щоб також перекрити ноцицептивні сигнали в мозок [19]. Систематичний огляд та метааналіз, проведений у 2023 році, довів ефективність кінезіотейпування для пацієнтів із хронічним інсультом як у зниженні інтенсивності болю, так і у відновленні рухової функції. Метааналіз включав понад 30 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких взяли участь понад 1000 пацієнтів у 20 країнах [20].

В останні роки ефективність і безпека методів протидії подразненню були переоцінені за допомогою доказової медицини. Міжнародна команда реабілітологів провела систематичний аналіз механізмів Гуа Ша – традиційної методики оздоровлення, яка передбачає створення петехій на шкірі з лікувальною метою. Огляд обсягу ґрунтується на 50 рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю понад 1500 пацієнтів. Вони виявили, що терапія Гуа Ша може служити механічним сигналом для поліпшення функції імунного нагляду шкіри, що призводить до потенційних терапевтичних переваг. Вважається, що шкіра, нервова система та імунна система взаємодіють під час природного розсмоктування петехій, що призводить до каскаду фізіологічних реакцій, які можуть призвести до терапевтичних переваг [21]. У 2022 році вчені з Університету Суматера Утара (Індонезія) провели дослідження ефективності сухого та вологого купірування. Вони виявили, що купірування відіграє вирішальну роль у зменшенні медіаторів запалення, які виробляються в результаті запалення клітин. Ці медіатори посиляють больові сигнали в мозок, тому їх зменшення може допомогти полегшити біль. Купірування може застосовуватися для лікування як місцевих, так і системних захворювань, включаючи головний біль, синдром зап'ястного каналу [22]. Баночна терапія, стародавня форма нетрадиційної медицини, в даний час широко використовується в спортивній травматології. Не тільки лікарі-ортопеда, а й спортивні тренери включають його в свої методики лікування. Згідно з опитуванням, проведеним Асоціацією спортивних тренерів штату Огайо у 2020 році, було виявлено, що більшість тренерів використовують баночну терапію як для лікування, так і для профілактики спортивних травм [23].

Сучасні науковці проводять науково обґрунтовані дослідження, щоб переоцінити ефективність стародавніх контририруючих засобів, таких як застосування холоду або тепла. У монографії «Псевдонаука в терапії: скептичний польовий посібник 2023» проаналізовано кілька нещодавніх рандомізованих досліджень. Всі дослідники дійшли висновку, що «контрроздратування реальне, але воно не є потужним засобом лікування» [24]. Численні дослідження, проведені з 2010-х років по теперішній час, показали, що місцева терапія холодом або теплом може бути високоефективною та безпечною для полегшення болю проти подразнення. Для локаль-

an elastic tape to the skin, sensory interpretation may actually cause sufficient irritation (or perhaps stimulation) to also override nociceptive signals to the brain [19, p. 130]. A systematic review and meta-analysis, performed in 2023, proved the effectiveness of kinesio taping for chronic stroke patients in both reducing the intensity of pain and restoring motor function. The meta-analysis comprised over 30 randomized controlled trials, involving more than 1000 patients across 20 countries [20].

In recent years, the efficacy and safety of counterirritation techniques have been reevaluated through evidence-based medicine. An international team of rehabilitation specialists has conducted a systematic analysis of the mechanisms of Gua Sha, a traditional healing technique that involves creating petechiae on the skin for therapeutic purposes. The scoping review is based on 50 randomized controlled trials with over 1,500 patients. They found that Gua Sha therapy could serve as a mechanical signal to improve the immune surveillance function of the skin, leading to potential therapeutic benefits. It is believed that the skin, nervous system, and immune system interact during the natural resolving of the petechiae, resulting in a cascade of physiological responses that may lead to therapeutic benefits [21]. In 2022, scientists from University Sumatera Utara (Indonesia) conducted a study on the effectiveness of dry and wet cupping. They discovered that cupping plays a crucial role in reducing inflammatory mediators that are produced as a result of cell inflammation. These mediators send pain signals to the brain, so reducing them can help relieve pain. Cupping can be used to treat both local and systemic diseases, including headaches, carpal tunnel syndrome [22]. Cupping therapy, an ancient form of alternative medicine, is now being widely utilized in sports traumatology. Not just orthopedic doctors, but sports trainers include it in their treatment methodologies. In according to a survey conducted by the Ohio Athletic Trainers Association in 2020, it was found that the majority of coaches use cupping therapy for both to treat and prevent sports injuries [23].

Researchers are now executing evidence-based studies to re-evaluate the effectiveness of ancient counterirritants, such as applying cold or heat. The monograph *Pseudoscience in Therapy: A Skeptical Field Guide 2023* analyzed several recent randomized trials. All researchers have concluded that «counterirritation is real, but it is not a powerful treatment» [24]. Numerous studies conducted from the 2010s to the present time have shown that local cold or heat therapy can be highly effective and safe for counterirritation pain relief. Cold wraps, gel packs, ice bags, and menthol were used for local cooling. On the other hand, dry or moist heat was applied using a heating pad, a tub of warm water, a hot water bottle, plastic wrap, a handmade bag filled with rice, or a commercial hot wrap to ensure maximum patient mobility. Topical capsaicin creams (0.025% to 0.075%) or capsaicin (0.025%) adhesive patches were used for applying dry heat. Interestingly, the stimulus of counterirritation relieves pain by bombarding the spinal relay system with less severe messages that block the transmission of the more severe pain signals [25]. Obstetricians have used heat, cold, and aromatherapy to counteract pain throughout the history

ного охолодження використовували холодні обгортання, гелеві пакети, пакети із льодом, ментол. З іншого боку, сухе або вологе тепло застосовувалося за допомогою грілки, ванни з теплою водою, пляшки з гарячою водою, поліетиленової плівки, мішка ручної роботи, наповненого рисом, або комерційного гарячого обгортання, щоб забезпечити максимальну рухливість пацієнта. Для нанесення сухого тепла використовували місцеві креми з капсаїцином (від 0,025% до 0,075%) або капсаїцинові (0,025%) лейкопластирі. Цікаво, що стимул контрроздратування знімає біль, бомбардуючи спинномозкову релейну систему менш важкими повідомленнями, які блокують передачу більш сильних больових сигналів [25]. Акушери використовували тепло, холод і ароматерапію для протидії болю протягом всієї історії медицини. Нещодавні два рандомізовані контрольовані дослідження у 2020-х роках, у яких взяли участь 60 жінок, показали, що холодні компреси з лавандовою ароматерапією та теплі компреси з ароматерапією лимона можуть бути ефективним нефармакологічним методом лікування для зменшення післяпологового болю в промежині [26, 27].

Однією з найдавніших технік протидії роздратуванню є сухий нідлінг. Полегшення болю досягається шляхом введення твердих голкових філаментів у м'язи, сухожилля та зв'язки, щоб забезпечити стимул, який пригнічує нервові закінчення та зменшує біль. Метааналіз 2023 року мав на меті оцінити ефективність сухої голки в лікуванні хронічних больових станів з точки зору доказової медицини. Було проаналізовано кілька десятків рандомізованих контрольованих досліджень або проспективних досліджень за участю понад 750 пацієнтів. Усі вибрані дослідження на цю критично оцінену тему значно зменшили хронічний біль. Ці поліпшення роблять суху голку ефективним методом лікування хронічного болю [28]).

Камфора з давніх часів використовується як проти-подразнювальний засіб. Огляд масштабів 2021 року мав на меті оцінити протизапальну та знеболювальну ефективність камфори. В результаті аналітичного огляду, заснованого на 59 рандомізованих дослідженнях за участю понад 1600 пацієнтів, було виявлено, що камфора має заспокійливу і охолоджуючу дію і сприяє зменшенню больових відчуттів. Вона активує певні рецептори (рецептори підродина ванілоїду та меластатину), які забезпечують відчуття тепла та болю, що робить його корисним для лікування нейропатичного болю, остеоартриту та інших видів болю [29].

Інший метааналіз 2022 року показав, що використання контрритантів у лікуванні м'язово-скелетного болю, такого як біль у спині та розтягнення, є поширеною практикою. Метааналіз був заснований на 60 рандомізованих дослідженнях за участю приблизно 2000 пацієнтів. Спостереження експертної сенсорної панелі, яка оцінювала сенсорні та функціональні параметри протиподразнювальних пластирів, показали, що ці пластирі забезпечують переважно охолодження, поколювання та низькі короткотривалі відчуття зігрівання з сильною адгезією, без плям і практично без залишків жиру. Також встановлено, що протиподразнювальні пластирі можуть з великою ефективністю використовуватися в складі мульти-

of medicine. Recent two randomized controlled trials in the 2020s, involving 60 women, showed that cold compresses with lavender aromatherapy and warm compresses with lemon aromatherapy can be an effective non-pharmacological treatment for reducing postpartum perineal pain [26, 27].

One of the oldest counterirritation techniques is dry needling. Alleviation of pain is achieved by inserting solid filament needles into muscles, tendons, and ligaments to provide a stimulus that inhibits nerve endings and reduces pain. The 2023 meta-analysis aimed to evaluate the effectiveness of dry needling in treating chronic pain conditions from the perspective of evidence-based medicine. Several dozen randomized controlled trials or prospective studies involving more than 750 patients were analyzed. All selected studies on this critically evaluated topic significantly reduced chronic pain. These improvements make dry needling an effective treatment for chronic pain [28]).

Camphor has been used as an anti-irritant since ancient times. A 2021 scoping review aimed to evaluate the anti-inflammatory and analgesic effectiveness of camphor. As a result of an analytical review based on 59 randomized trials involving more than 1,600 patients, it was found that camphor has a calming and cooling effect and helps reduce pain. It activates certain receptors (vanilloid and melastatin-subfamily receptors) that provide a sensation of warmth and pain, making it useful in treating neuropathic pain, osteoarthritis, and other types of pain [29].

Another 2022 meta-analysis found that the use of counterirritants in the treatment of musculoskeletal pain like backache, strains, and sprains is a common practice. A meta-analysis was based on 60 randomized trials involving approximately 2000 patients. Observations from the expert sensory panel study evaluating sensory and functional parameters of counterirritant patches showed that these patches provide predominantly cooling, tingling, and low short-lasting warming sensations with strong adhesion, no stains and virtually no grease residue. It has also been found that counterirritant patches can be used with great effectiveness as part of multimodal regimens for the treatment of pain in diseases of the musculoskeletal system [30].

Over the last few years, numerous studies have been conducted to assess the effectiveness and safety of various anesthetic techniques in pediatric dentistry. The meta-analysis included approximately 50 studies with a total number of participants of more than 1,500 people. Most of these studies have used the principle of counterirritation applying manual pressure or vibration stimuli near the injection site or the use of vibrating devices. Two extensive meta-analyses have shown the effectiveness of specific vibration devices [31, 32]. In a randomized controlled trial conducted by Indian researchers in 2021, it was found that cold saline irrigation can effectively reduce post-operative pain after a single visit for root canal treatment on teeth with vital pulp. The counterirritant effect of cold saline is responsible for reducing pain [33].

During the 2010s, researchers showed a growing interest in applying the principle of counterirritation through various peripheral neurostimulation techniques,

модальних схем лікування болю при захворюваннях опорно-рухового апарату [30].

За останні кілька років були проведені численні дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки різних анестезіологічних методик у дитячій стоматології. Метааналіз включав приблизно 50 досліджень із загальною кількістю учасників понад 1500 осіб. У більшості цих досліджень використовувався принцип протидії подразненню, застосування ручного тиску або вібраційних стимулів поблизу місця ін'єкції або використання вібраючих пристроїв. Два великих метааналізи показали ефективність специфічних вібраційних пристроїв [31, 32]. У рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному індійськими дослідниками у 2021 році, було виявлено, що холодне промивання сольовим розчином може ефективно зменшити післяопераційний біль після одноразового відвідування для лікування кореневих каналів на зубах із життєво важливою пульпою. Протиподразнювальна дія холодного фізіологічного розчину відповідає за зменшення болю [33].

Протягом 2010-х років дослідники виявили зростаючий інтерес до застосування принципу протидії подразненню за допомогою різних методів периферичної нейростимуляції, таких як черезшкірна електрична нервова стимуляція та електрична стимуляція спинного мозку. Численні дослідження продемонстрували високу ефективність методів нейростимуляції для полегшення хронічного та важковилікового болю [34]. Аналіз майже ста досліджень, проведених з 2000 року (загальна кількість учасників понад 3000), які вивчали ефективність периферичної електричної стимуляції нервів для полегшення хронічного болю, показав, що вона значно зменшує всі показники болю та покращує якість життя. Крім того, було продемонстровано, що вона зменшує використання опіоїдів у дослідженнях, які вивчали лікування болю в спині [36]. В ортопедичних монографіях, опублікованих у 2023 році, методика черезшкірної електричної нервової стимуляції визнана надійним методом знеболення при травмах опорно-рухового апарату та запальних захворюваннях. Рекомендації підкріплені масштабними дослідженнями, проведеними відповідно до принципів доказової медицини [37].

Принцип протидії подразненню так чи інакше використовується в будь-якій формі фізіотерапії. Будь-яка техніка масажу, яка забезпечує контрольовану сенсорну стимуляцію, досить сильну, щоб бути сприйнятою пацієнтом як сигнал «хорошого болю», може бути використана для створення контррирації. Всі методи масажу, включаючи розтирання, коливання (струшування) та інші, можуть викликати контррирацію. Теорія контролю воріт може пояснити контррирацію, оскільки гальмування центральних сенсорних шляхів, викликане тертям або струшуванням певної ділянки, може допомогти полегшити біль [39]. Рандомізоване дослідження за участю 40 пацієнтів, проведене у 2022 р. стосовно ефектів протиподразнювальної стимуляції опорно-рухового апарату, як інноваційного лікування міофасціальних тригерних точок, показало зниження сприйняття болю та модулювання активності вегетативної нервової системи за рахунок підвищення тону брукуючого нерва та

such as transcutaneous electrical nervous stimulation and spinal cord electrical stimulation. Numerous studies have demonstrated the high efficacy of neurostimulation techniques in providing relief for chronic and intractable pain [34]. An analysis of nearly one hundred studies carried out since 2000 (total number of participants of more than 3000), which investigated the efficacy of peripheral electrical nerve stimulation for alleviating chronic pain, has revealed that it significantly improves all measures of pain and quality of life. Furthermore, it has been demonstrated to reduce the use of opioids in studies that examined back pain treatment [36]. In the orthopedic monographs published in 2023, the transcutaneous electrical nervous stimulation technique is recognized as a reliable method for pain relief in musculoskeletal injuries and inflammatory diseases. The recommendations are supported by extensive research conducted according to the principles of evidence-based medicine [37].

The principle of counterirritation is used one way or another in every form of physical therapy. Any massage technique that provides a controlled sensory stimulation strong enough to be perceived by the patient as a «good pain» signal can be used to create counterirritation. All massage methods, including rubbing, oscillating (shaking), and others, can produce counterirritation. Gate control theory may explain counterirritation, as inhibition in the central sensory pathways caused by rubbing or shaking a specific area can help alleviate pain [39]. Randomized trial of 40 patients performed in 2022, the study of the effects of musculoskeletal interfiber counterirritant stimulation as an innovative treatment of myofascial trigger points showed a reduction in pain perception and modulates the autonomic nervous system activity by an increase in vagal tone, and a decrease in sympathetic tone [8]. Another significant review of the use of counterirritants conducted in 2022 found that capsaicin, menthol, and salicylates produce analgesia by activating and then desensitizing epidermal nociceptors. A scoping review was conducted on approximately 60 randomized controlled trials that included over 2,000 patients. Literature searches provide evidence for their use in the management of musculoskeletal pain [7].

A group of psychologists from the University of Montreal (Canada) conducted a study on the effects of music on pain management. A randomized, multi-center, open-label, controlled, crossover clinical trial was conducted with the participation of 33 individuals. They discovered that the pain reduction from listening to least-liked music was linked to a phenomenon known as conditioned pain modulation. Apparently, the unpleasantness of the least-liked music triggered a «counterirritation effect» that helped alleviate the pain [40]. Scientific research today is revealing previously unknown mechanisms for implementing the principle of counterirritation, which significantly expands the scope of its application in medicine. British explorers in recent years has established that «counterirritation or application of a competing noxious stimulus which leads to activation of regions in the brain responsible for anti-nociception», «but some postulated mechanisms of counterirritation are not yet understood» [41]. Researchers from Otto-Friedrich-University (Bamberg, Germany) conducted

зниження симпатичного тону [8]. Інший значний огляд використання протиподразнювальних засобів, проведений у 2022 році, показав, що капсаїцин, ментол і саліцилати викликають аналгезію, активуючи, а потім десенсибілізуючи, епідермальні ноцицептори. Було проведено огляд приблизно 60 рандомізованих контрольованих досліджень, які включали понад 2000 пацієнтів. Пошук літератури надає докази їх використання в лікуванні м'язово-скелетного болю [7].

Група психологів з Монреальського університету (Канада) провела дослідження впливу музики на знеболення. Було проведено рандомізоване, багаторівневе, відкрите, контрольоване, перехресне клінічне дослідження за участю 33 осіб. Вони виявили, що зменшення болю від прослуховування музики, яка найменше подобається, пов'язане з явищем, відомим як умовна модуляція болю. Судячи з усього, неприємність музики, яка найменше подобалася, викликала «ефект контррирритатії», який допомагав полегшити біль [40]. Наукові дослідження сьогодні розкривають раніше невідомі механізми реалізації принципу контрроздратування, що значно розширює сферу його застосування в медицині. Британські дослідники в останні роки встановили, що «контррирритатія або застосування конкуруючого шкідливого стимулу, що призводить до активації ділянок мозку, відповідальних за анти-ноцицепцію», «але деякі постульовані механізми контррирритатії ще не вивчені» [41]. Дослідники з Університету Отто-Фрідріха (Бамберг, Німеччина) провели дослідження реакцій сприйняття протироздратування та переляку на різко гучні тони (63 учасники). Під час свого дослідження вони виявили, що застосування шкідливого подразника може пом'якшити аверсивні відчуття, які не обов'язково спричинені болем. Це свідчить про те, що ефект контррирритатії може не обмежуватися болем, але також може впливати на реакцію та сприйняття інших аверсивних подразників [42]. У сучасній фізичній терапії встановлені як стародавні, так і сучасні терапевтичні методики, що реалізують принцип протидії подразненню. У монографії «Сестринський догляд» (2024) наводиться вичерпний перелік терапевтичних методик, заснованих на ефектах контррирритатії [43]. Однак в останні роки застосування принципу протидії подразненню вийшло за рамки пригнічення болю або запалення у пацієнта. У 2021 році італійські дизайнери інтер'єру лікарень запропонували використовувати протиподразнювальні засоби в охороні здоров'я. Вони представили синестетичний підхід до дизайну, застосований до проектування середовища для сприяння благополуччю. Особлива увага в проєкті приділяється сприйняттю болю, яке є сенсорною модальністю, що вимагає крос-сенсорних взаємодій, таких як звук, зображення та інші стимули, для створення знеболювального ефекту [44]. Успішне застосування принципу контррирритатії поза рамками патогенетичного лікування болю і запальних синдромів відкриває перспективу його застосування в психології, педагогіці, освіті та інших сферах людської діяльності.

a study on counterirritate perceptual and startle reactions to aversively loud tones (63 participants). During their research, they found that applying a noxious stimulus can alleviate aversive sensations not necessarily caused by pain. This suggests that the effects of counterirritation may not be limited to pain, but can also affect responses to and perception of other aversive stimuli that are not related to noxious events [42].

In contemporary physical therapy, both ancient and modern therapeutic techniques have been established that implement the principle of counterirritation. The nursing care monograph (2024) provides a comprehensive list of therapeutic techniques based on counterirritation effects [43]. However, in recent years, applying of the principle of counterirritation has expanded beyond the suppression of pain or inflammation in the patient. In 2021, Italian interior designers of Hospitals proposed using counterirritants in healthcare. They presented a synaesthetic design approach applied to designing an environment to promote well-being. The project pays particular attention to the perception of pain, which is a sensory modality that requires cross-sensory interactions, such as sound, image, and other stimuli, to produce analgesic effects [44]. The successful application of the principle of counterirritation outside the framework of pathogenetic treatment of pain and inflammatory syndromes opens up the prospect of its application in psychology, pedagogy, education, and other areas of human activity.

ВИСНОВКИ

Протягом XIX–XXI століть принцип протидії подразненню успішно застосовувався при лікуванні болю і запалення при різноманітних захворюваннях.

У XIX столітті контриританти широко застосовувалися у фізіотерапії у всіх областях медицини. Контриритация не мала патофізіологічного обґрунтування майже до кінця XIX століття, тому методики спиралася на емпіричні спостереження.

У XX столітті, з відкриттям рефлекторних механізмів протидії, його арсенал поповнився більш ефективними, безпечними і комфортними методами електростимуляції.

У XXI столітті, поряд з банками, пухирями, теплом і холодом, акупунктурою і електростимуляцією, які ми досі використовуємо, різні види нейростимуляції займають непропорційно велику ділянку медицини.

Дослідження, проведені в останні роки, дають надію на подальше підвищення ефективності та безпеки сучасних методів контриритации, а також на появу нових технічних засобів для здійснення лікувальної стимуляції.

CONCLUSIONS

During the XIX–XXI centuries, the principle of counterirritation has been successfully used in the treatment of pain and inflammation in a wide variety of diseases.

In the XIX century, counterirritants were widely used in physical therapy in all areas of medicine. Counterirritation did not have a pathophysiological basis until almost the end of the XIX century, so techniques relied on empirical observations.

In the XX century, with the discovery of reflex mechanisms of counterirritation, its arsenal was replenished with more effective, safe and comfortable electrical stimulation techniques.

In the XXI century, along with cupping, blisters, heat and cold, acupuncture and electrical stimulation, which we still use, various types of neurostimulation occupy a disproportionately large area of medicine.

Research conducted in recent years gives hope for a further increase in the effectiveness and safety of modern methods of counterirritation, as well as for the emergence of new technical means for the implementation of therapeutic stimulation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Lowe, W.W. Orthopedic Massage: Theory and Technique. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Limited. 2009. P. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06812-6.00001-5>
2. Tripathi K.D. Essentials of medical pharmacology. New Delhi, India: JP Medical Ltd, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp/books/12256>
3. Fumouze. Historical researches on exutories: Albespeyres's blisters and blister paper. Paris, France: Chamerot, 1862.
4. Brockbank W. Ancient therapeutic arts. The Fitzpatrick Lectures delivered in 1950 & 1951 at the Royal College of Physicians. London, UK: Heinemann, 1954.
5. Granville A. B. Counter-Irritation, its Principles and Practice. London, UK: Churchill, 1838.
6. Schweinhardt P. The many faces of counter-irritation. Pain. 2011. № 152. P. 1445–1446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.036>
7. Garg V., Agarwal R., Mendoza K. Counterirritants and sensory profiling of pain-relieving patches. International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science. 2022. № 2. P. 466–478. DOI: <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v2-i11-01>
8. Carvalho H.C., Machado N., Yáñez-Silva A. Autonomic nerve regulation in joint hypermobility patients with myofascial trigger points by Musculoskeletal Interfiber Counterirritant Stimulation. Medical Engineering & Physics. 2022. № 109. 103903 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103903>
9. Rolleston J.D. FJV Broussais (1772–1838): His Life and Doctrines. 1939. № 22. P. 405–413.
10. Thacker J.A. The Mechanism of Counterirritation. The Cincinnati Medical News. 1874. № 3. P. 171–175.
11. Broussais, F. History of Chronic Phlegmasiae, or Inflammations: Founded on Clinical Experience and Pathological Anatomy, Exhibiting a View of the Different Varieties and Complications of These Diseases; with Their Various Methods of Treatment. Vol. I. Translated from French by Hays, I., & Griffith, R. Philadelphia, USA: Carey & Lea. 1831. Margotta R. The Story of Medicine. New York, USA: Golden, 1968.
12. Laennec R.T.H. A treatise on the diseases of the chest: in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustic instruments. Forbes J. translator from French. London, UK: Printed for T. and G. Underwood, 1827.
13. Williams C. J. B. Counter-irritation. In: Tweedie A, Conolly J, Forbes J. (Editors). The Cyclopædia of Practical Medicine. Comprising Treatises on the Nature and Treatment of Diseases, Materia Medica and Therapeutics, Medical Jurisprudence, Etc. Vol. I. London, UK: Sherwood, Gilbert, and Piper, 1833. P. 484–492.
14. Mackenzie J. Counter-irritation. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine. Therap. and pharmacolog. Section. London, UK: Royal Society of Medicine, 1909. 75–80 p.
1. Lowe WW. Orthopedic massage: Theory and technique. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Limited; 2009:3–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06812-6.00001-5>
2. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. New Delhi, India: JP Medical Ltd. 2018. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5005/jp/books/12256>
3. Fumouze Historical researches on exutories: Albespeyres's blisters and blister paper. Paris, France: Chamerot. 1862. (In English).
4. Brockbank W. Ancient therapeutic arts. The Fitzpatrick Lectures delivered in 1950 & 1951 at the Royal College of Physicians. London, UK: Heinemann. 1954. (In English).
5. Granville AB. Counter-Irritation, its Principles and Practice. (London, UK: Churchill). 1838. (In English).
6. Schweinhardt P. The many faces of counter-irritation. Pain. 2011;152:1445–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.036>
7. Garg V, Agarwal R, Mendoza K. Counterirritants and sensory profiling of pain-relieving patches. International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science. 2022;2:466–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v2-i11-01>
8. Carvalho HC, Machado N, Yáñez-Silva A. Autonomic nerve regulation in joint hypermobility patients with myofascial trigger points by Musculoskeletal Interfiber Counterirritant Stimulation. Medical Engineering & Physics. 2022;109:103903. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103903>
9. Rolleston JD. FJV Broussais (1772–1838): His Life and Doctrines. 1939;22:405–13. (In English).
10. Thacker JA. The Mechanism of Counterirritation. The Cincinnati Medical News. 1874;3:171–5. (In English).
11. Broussais F. History of chronic phlegmasiae, or inflammations: founded on clinical experience and pathological anatomy, exhibiting a view of the different varieties and complications of these diseases; with their various methods of treatment. Vol. I. Translated from French by Hays I. and Griffith R. Philadelphia, USA: Carey & Lea; 1831. (In English).
12. Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest: in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustic instruments. Forbes J. translator from French. London, UK: Printed for T. and G. Underwood; 1827. (In English).
13. Williams CJB. Counter-irritation. In: Tweedie A, Conolly J, Forbes J. (Editors). The Cyclopædia of Practical Medicine. Comprising Treatises on the Nature and Treatment of Diseases, Materia Medica and Therapeutics, Medical Jurisprudence, Etc. Vol. I. London, UK: Sherwood, Gilbert, and Piper; 1833:484–92. (In English).
14. Mackenzie J. Counter-irritation. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine. Therap. and pharmacolog. Section. London, UK: Royal Society of Medicine, 1909;75–80. (In English).

15. Winter Z. The modern aspect of counter – irritation. *British Journal of Physical Medicine*. 1943. № 6. P. 54–56.
16. Watkins L.R., Mayer D.J. Multiple endogenous opiate and non-opiate analgesia systems: Evidence of their existence and clinical implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1986. P. 273–299.
17. Cleland C.L., Gebhart G. F. Principles of nociception and pain. In: Norris J. (Editor). *Expert pain management*. Bethlehem Pike, USA: Springhouse Corp., 1997. P. 1–25.
18. Thompson D.L., Brooks M. Integrative Pain Management: Massage, Movement, and Mindfulness Based Approaches. London, UK: *Jessica Kingsley Publishers*; 2016.
19. Fandim J.V., Amaral A.L., Andrade L.M. Effectiveness of kinesiо taping for chronic stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2023. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2241822>
20. Chu E.C.P., Wong A.Y.L., Sim P. Exploring scraping therapy: Contemporary views on an ancient healing A review. *Journal of family medicine and primary care*. 2021. № 10(8). P. 2757–2762. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_360_21
21. Tanjung Q.F., Ishadi H. The Medical Perspective of Dry Cupping and Wet Cupping: Effects and mechanisms of action: The Medical Perspective of Dry Cupping and Wet Cupping. *Journal of Society Medicine*. 2022. № 1(1). P. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.47353/jsocmed.v1i1.6>
22. Cage S.A., Winkelmann Z.K., Warner B.J. et al. Athletic trainers' perceived and actual knowledge of cupping therapy concepts. *Journal of Sports Medicine and Allied Health Sciences: Official Journal of the Ohio Athletic Trainers Association*. 2020. № 3(1). P. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.25035/jsmahs.05.03.06>
23. Hupp S. Pseudoscience in Therapy: A Skeptical Field Guide. *Cambridge: Cambridge University Press*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1017/9781009000611.023>
24. Abraham J.L., Daubman B.R., Collins M. Comprehensive Guide to Supportive and Palliative Care for Patients with Cancer. *Baltimore: JHU Press*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.56021/9781421443904>
25. Syaiful Y., Fatmawati L., Qomariah S. et al. Effectiveness of Cold Compress and Lavender Aromatherapy on Reduction in Postpartum Perineal Pain Intensity. *Indonesian nursing journal of education and clinic*. 2020. № 5(1). P. 51–59. DOI: <https://doi.org/10.24990/injec.v5i1.272>
26. Tebai F., Sitiyarah N. Effectiveness of Warm Compress with Lemon Therapy on Pain Intensity in Post Partum Mothers. *Jurnal Keperawatan Komprehensif (Comprehensive Nursing Journal)*. 2023. № 9. P. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.33755/jkk.v9i9Special%20Edition.530>
27. Kleinhesselink P., Tierney R., Mansell J. et al. In Patients With Chronic Pain Conditions, Does Dry Needling Reduce Pain? *International Journal of Athletic Therapy and Training*. 2023. № 1(1). P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijatt.2023-0016>
28. Mishra R., Dwivedi B. Cinnamomum camphora cure: a history of epidemics. *TMR Integrative Medicine*. 2021. № 5(1). e21031 p. DOI: <https://doi.org/10.53388/TMRIM202105031>
29. Garg V., Agarwal R., Mendoza K. et al. Counterirritants and sensory profiling of pain-relieving patches. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science*. 2022. № 2(11). P. 466–478. DOI: <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v2-i11-01>
30. Albouni M., Kouchaji C., Al-Akkad M. et al. Evaluation of the Injection Pain with the Use of Vibraject during Local Anesthesia Injection for Children: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2022. № 23(1). P. 749–754. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3383>
31. Faghian R., Rastghalam N., Amrollahi N. et al. Effect of vibration devices on pain associated with dental injections in children: A systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*. 2021. № 66(1). P. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/adj.12811>
32. Prithviraj D., Vishnuja V., Susheel K. et al. Effectiveness of Cold Saline Irrigation on Postoperative Pain – An In-Vivo Study. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021. № 25(6). P. 5253–5258. URL: <https://annalsofscrb.ro/index.php/journal/article/view/6467>
33. Sarafino E.P., Smith T.W. Health Psychology. *Biopsychosocial Interactions 10th ed*. Hoboken: Wiley; 2022.
34. Bibel B.M. Bizarre Medicine: Unusual Treatments and Practices Through the Ages. Santa Barbara: ABC-CLIO, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5040/9798400619359>
35. Kaye A.D., Ridgell S., Alpaugh S. et al. Peripheral nerve stimulation: a review of techniques and clinical efficacy. *Pain and Therapy*. 2021. № 10(1). P. 961–972. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00298-1>
36. Barnard K., Ryder D. Petty's Principles of Musculoskeletal Treatment and Management-E-Book. 4th edition. *Elsevier Health Sciences*, 2023.
37. Dutton M. Dutton's Orthopaedic: Examination, Evaluation and Intervention, Sixth Edition. (New York, USA: McGraw Hill LLC), 2023.
38. Fritz S., Fritz L.A. Mosby's (r) Massage Therapy Exam Review-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2023.
15. Winter Z. The modern aspect of counter – irritation. *British Journal of Physical Medicine*. 1943;6:54–6. (In English).
16. Watkins LR, Mayer DJ. Multiple endogenous opiate and non-opiate analgesia systems: Evidence of their existence and clinical implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1986;273–99. (In English).
17. Cleland CL, Gebhart GF. Principles of nociception and pain. In: Norris J. (Editor). *Expert pain management*. Bethlehem Pike, USA: Springhouse Corp., 1997;1–25. (In English).
18. Thompson DL, Brooks M. Integrative Pain Management: Massage, Movement, and Mindfulness Based Approaches. London, UK: *Jessica Kingsley Publishers*; 2016. (In English).
19. Fandim JV, Amaral AL, Andrade LM. Effectiveness of kinesiо taping for chronic stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2023;1–13. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2241822>
20. Chu ECP, Wong AYL, Sim P. Exploring scraping therapy: Contemporary views on an ancient healing Areview. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(8):2757–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_360_21
21. Tanjung QF, Ishadi H. The Medical Perspective of Dry Cupping and Wet Cupping: Effects and mechanisms of action: The Medical Perspective of Dry Cupping and Wet Cupping. *Journal of Society Medicine*. 2022;1(1):31–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.47353/jsocmed.v1i1.6>
22. Cage SA, Winkelmann ZK, Warner BJ et al. Athletic trainers' perceived and actual knowledge of cupping therapy concepts. *Journal of Sports Medicine and Allied Health Sciences: Official Journal of the Ohio Athletic Trainers Association*. 2020;3(1):6–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.25035/jsmahs.05.03.06>
23. Hupp S. Pseudoscience in Therapy: A Skeptical Field Guide. *Cambridge: Cambridge University Press*; 2023. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1017/9781009000611.023>
24. AbrahamJL, DaubmanBR, CollinsM. Comprehensive Guideto Supportive and Palliative Care for Patients with Cancer. *Baltimore: JHU Press*; 2022. (In English). DOI: <https://doi.org/10.56021/9781421443904>
25. SyaifulY, FatmawatiL, QomariahS.etal. Effectivenessof Cold Compress and Lavender Aromatherapy on Reduction in Postpartum Perineal Pain Intensity. *Indonesian nursing journal of education and clinic*. 2020. 5(1):51–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.24990/injec.v5i1.272>
26. Tebai F, Sitiyarah N. Effectiveness of Warm Compress with Lemon Therapy on Pain Intensity in Post Partum Mothers. *Jurnal Keperawatan Komprehensif (Comprehensive Nursing Journal)*. 2023;9:84–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.33755/jkk.v9i9Special%20Edition.530>
27. Kleinhesselink P, Tierney R, Mansell J et al. In Patients With Chronic Pain Conditions, Does Dry Needling Reduce Pain? *International Journal of Athletic Therapy and Training*. 2023;1(1):1–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1123/ijatt.2023-0016>
28. Mishra R, Dwivedi B. Cinnamomum camphora cure: a history of epidemics. *TMR Integrative Medicine*. 2021;5(1):e21031. (In English). DOI: <https://doi.org/10.53388/TMRIM202105031>
29. Garg V, Agarwal R, Mendoza K et al. Counterirritants and sensory profiling of pain-relieving patches. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science*. 2022;2(11):466–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v2-i11-01>
30. Albouni M, Kouchaji C, Al-Akkad M et al. Evaluation of the Injection Pain with the Use of Vibraject during Local Anesthesia Injection for Children: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2022;23(1):749–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3383>
31. Faghian R., Rastghalam N, Amrollahi N et al. Effect of vibration devices on pain associated with dental injections in children: A systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*. 2021;66(1):4–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/adj.12811>
32. Prithviraj D, Vishnuja V, Susheel K et al. Effectiveness of Cold Saline Irrigation on Postoperative Pain – An In-Vivo Study. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(6):5253–8. (In English). URL: <https://annalsofscrb.ro/index.php/journal/article/view/6467>
33. Sarafino EP, Smith TW. Health Psychology. *Biopsychosocial Interactions 10th ed*. Hoboken: Wiley; 2022. (In English).
34. Bibel BM. Bizarre Medicine: Unusual Treatments and Practices Through the Ages. Santa Barbara: ABC-CLIO. 2022. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5040/9798400619359>
35. Kaye AD, Ridgell S, Alpaugh S et al. Peripheral nerve stimulation: a review of techniques and clinical efficacy. *Pain and Therapy*. 2021;10(1):961–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00298-1>
36. Barnard K, Ryder D. Petty's Principles of Musculoskeletal Treatment and Management-E-Book. 4th edition. *Elsevier Health Sciences*; 2023. (In English).
37. DuttonM.Dutton'sOrthopaedic: Examination, Evaluationand Intervention, Sixth Edition. (New York, USA: McGraw Hill LLC), 2023. (In English).
38. Fritz S, Fritz LA. Mosby's (r) Massage Therapy Exam Review-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2023. (In English).

39. Soyeux O., Marchand S. A web app-based music intervention reduces experimental thermal pain: A randomized trial on preferred versus least-liked music style. *Frontiers in Pain Research*. 2023. № 3. 1055259 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1055259>
40. Celador E., Rudiger J., Tameem A. Essential Notes in Pain Medicine. Oxford, UK: Oxford University Press. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/med/9780198799443.001.0001>
41. Metzger S., Horn-Hofmann C., Lautenbacher S. Counterirritation by Pain Inhibits Responses to and Perception of Aversive Loud Tones. *Perceptual and Motor Skills*. 2023. № 130(5). P. 1801–1818. DOI: <https://doi.org/10.1177/00315125231183604>
42. Snyder J.S., Sump C. All-in-One Nursing Care Planning Resource. E-Book. *Medical-Surgical, Pediatric, Maternity, and Psychiatric-Mental Health*. Elsevier Health Sciences. 2024. 490 p.
43. Gambera D.A., Riccò D., Duarte E. Synaesthetic Design towards a more sensuous, sustainable, and humane hospital. Digicom 2021. *Proceedings of the short papers of the 5th International Conference on Design and Digital Communication*. Instituto Politécnico do Cávado e do Ave, 2021. P. 247–256. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-86596-2_16
39. Soyeux O., Marchand S. A web app-based music intervention reduces experimental thermal pain: A randomized trial on preferred versus least-liked music style. *Frontiers in Pain Research*. 2023;3:1055259. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1055259>
40. Celador E., Rudiger J., Tameem A. Essential Notes in Pain Medicine. Oxford, UK: Oxford University Press; 2022. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/med/9780198799443.001.0001>
41. Metzger S., Horn-Hofmann C., Lautenbacher S. Counterirritation by Pain Inhibits Responses to and Perception of Aversive Loud Tones. *Perceptual and Motor Skills*. 2023;130(5):1801–18. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/00315125231183604>
42. Snyder JS, Sump C. All-in-One Nursing Care Planning Resource. E-Book. *Medical-Surgical, Pediatric, Maternity, and Psychiatric-Mental Health*. Elsevier Health Sciences. 2024;490. (In English).
43. Gambera DA, Riccò D, Duarte E. Synaesthetic Design towards a more sensuous, sustainable, and humane hospital. Digicom 2021. *Proceedings of the short papers of the 5th International Conference on Design and Digital Communication*. Instituto Politécnico do Cávado e do Ave. 2021;247–56. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-86596-2_16

Перспективи подальших досліджень

Засоби протиподразнення потребують подальшого дослідження щодо механізму їх дії та методик використання в практичній охороні здоров'я.

Prospects for further research

Further research is needed to understand how counterirritants work and their practical healthcare applications.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з будь-якими організаціями або приватними особами.

Conflict of interest

The author of the manuscript declares no actual or potential conflicts of interest with any organizations or individuals.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Гендерні та вікові особливості діагностики, лікування, первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань», номер державної реєстрації: 0122U001074, прикладна, термін виконання: 2021–2026 рр., керівник установи – ректор Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Т.О. Перцева, керівник теми; професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти і пропедевтики внутрішньої медицини, доктор медичних наук, професор Т.В. Колесник.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned research work of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Gender and age characteristics of diagnosis, treatment, primary and secondary prevention of cardiovascular diseases», state registration number: 0122U001074, applied, implementation period: 2021–2026, the head of the institution is the rector of Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor Of Medical Sciences, Professor T.O. Pertseva; head of the scientific subject, professor of the Department of Family Medicine of Postgraduates Faculty and Propedeutic of Internal Medicine, Doctor Of Medical Sciences, Professor T.V. Kolesnyk.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Березуцький Володимир Іванович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти і пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: berezut@ua.fm
моб.: +38 (067) 965-31-65

Внесок автора: формулювання мети роботи, пошук в науковій літературі, аналіз джерел.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Berezutskyi Volodymyr Ivanovych – PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine of Postgraduates Faculty and Propedeutic of Internal Medicine Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Volodymyr Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: berezut@ua.fm
tel.: +38 (067) 965-31-65

Author's contribution: formulation of the goals of the work, search in the scientific literature, and analysis of sources

Рукопис надійшов
Manuscript was received
25.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
25.01.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-11>
УДК: 615.71-007.234-079.4



OPEN ACCESS

Диференційований підхід до верифікації генезу остеопорозу на прикладі клінічного випадку

Барабаш Н.Є., <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>, e-mail: n.barabash@karazin.ua

Костіна Т.В., <https://orcid.org/0009-0000-5983-9386>, e-mail: murkishna@gmail.com

Тихонова Т.М., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmtkykhonova@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

An evidence-based algorithmic approach to osteoporosis etiology verification on the example of a clinical case

Barabash N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>, e-mail: n.barabash@karazin.ua

Kostina T.V., <https://orcid.org/0009-0000-5983-9386>, e-mail: murkishna@gmail.com

Tykhonova T.M., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmtkykhonova@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, денситометрія, діагностика, диференційна діагностика.

Для кореспонденції:

Барабаш Надія Євгенівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра внутрішньої медицини;
Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: n.barabash@karazin.ua

© Барабаш Н.Є., Костіна Т.В.,
Тихонова Т.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Важливість своєчасного виявлення остеопорозу у хворих зумовлена його тяжкими наслідками, в першу чергу, у вигляді остеопоротичних переломів. Захворювання може бути як первинним, так і пов'язаним з наявною іншою патологією або з терапією, що проводиться, тобто вторинним. У молодих пацієнтів в більшості випадків остеопороз має вторинний характер. Встановлення діагнозу потребує від лікаря наполегливості та знань.

Мета роботи. Продемонструвати процес пошуку можливої причини розвитку остеопорозу у молодій людини на прикладі клінічного випадку.

Матеріали та методи. Представлена історія хвороби чоловіка 32 років, який звернувся до лікаря зі скаргами на тривалі ниючі болі у спині, скутість у ранковий час у грудному відділі хребта та болючість у ньому при рухах, і якому був встановлений діагноз компресійного перелому хребта на тлі зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Результати та їх обговорення. У статті описаний поетапний процес встановлення діагнозу шляхом поступового виключення первинного остеопорозу і можливих причин вторинного характеру захворювання. Наведено інформацію про можливі механізми формування остеопорозу при найбільш розповсюджених станах, включених до диференційного діагнозу. Описаний алгоритм діагностичного пошуку може бути використаний в практичній діяльності лікаря будь-якої спеціальності.

Висновки. Встановлення діагнозу остеопорозу має включати в себе диференційну діагностику його форм зі встановленням генезу цієї патології. У молодих пацієнтів у більшості випадків остеопороз є вторинним і потребує обов'язкового пошуку його причини шляхом поступового і методичного виключення станів, які можуть призводити до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, зокрема, генетичних. У практиці зустрічаються випадки ідіопатичного остеопорозу, коли проведене обстеження не дозволяє однозначно встановити причини, що призвели до зниження щільності кістки. Такі випадки потребують особливої уваги лікарів, оскільки в подальшому не виключається діагностування основного захворювання, що призвело до розвитку остеопорозу. При цьому одночасно з антирезорбтивною терапією, за можливості, призначається лікування відповідного стану, який є першопричиною розвитку остеопорозу. Зазначена комбінована терапія сприятиме підвищенню ефективності лікування та скороченню його тривалості.

Для цитування:

Барабаш Н.Є., Костіна Т.В., Тихонова Т.М. Диференційований підхід до верифікації генезу остеопорозу на прикладі клінічного випадку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 111–128. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-11>

Key words:

osteoporosis, bone mineral density, densitometry, diagnosis, differential diagnosis.

For correspondence:

Barabash Nadiya Yevgenivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of
the Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of Internal Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: n.barabash@karazin.ua

© Barabash N.Y., Kostina T.V.,
Tykhonova T.M., 2024

ABSTRACT

Background. The importance of timely detection of osteoporosis in patients is conditioned by its severe consequences such as osteoporotic fractures. The disease can be both primary and related to the existing other pathology or to the therapy being carried out, i.e. secondary. In young patients, in most cases, osteoporosis is secondary in nature. Diagnosis verification requires doctor's perseverance and knowledge.

Purpose – is to demonstrate an algorithm of finding a possible cause of the osteoporosis development in a young person on the example of a clinical case.

Materials and Methods. The medical history of a 32-year-old man is presented. The man was consulted a doctor with complaints of long-lasting aching pain in the back, stiffness in the morning in the thoracic spine and pain during movement, and was diagnosed with a compression fracture of the spine on the background of a decrease in bone mineral density.

Results. The article describes the step-by-step algorithm of making a diagnosis by gradually excluding primary osteoporosis and possible causes of the secondary nature of the disease. Information about the possible mechanisms of osteoporosis formation in the most common conditions included to the differential diagnosis is given in the article. The described diagnostic search algorithm can be used in the practice of a doctor of any specialty.

Conclusions. Making a diagnosis of osteoporosis must include a differential diagnosis of its forms with the establishment of the etiology of this pathology. In young patients, in most cases, osteoporosis has secondary nature and requires a mandatory search for its cause by gradually and methodically excluding conditions that can lead to a decrease in the mineral density of bone tissue, including genetic ones. In practice, there are cases of idiopathic osteoporosis, when the examination does not allow to clearly establish the reasons that led to a decrease in bone density. Such cases require the special attention of doctors, because the diagnosis of the main disease that led to the development of osteoporosis in the future can be detected. In this case along with antiresorptive drugs, therapy of the condition, which is the root cause of the development of osteoporosis, is prescribed, if possible. The specified combined therapy will contribute to increasing the effectiveness of treatment and shortening its duration.

For citation:

Barabash NY, Kostina TV, Tykhonova TM. An evidence-based algorithmic approach to osteoporosis etiology verification on the example of a clinical case. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):111–128. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-11>

ВСТУП

Остеопороз (ОП) є захворюванням, в основі якого лежить порушення балансу між кісткоутворенням та кістковою резорбцією. При цьому залежно від причини може спостерігатись переважання резорбції над утворенням кістки, або знижене кісткоутворення, або уповільнення обох складових метаболізму кісткової тканини [1, 2].

Важливість своєчасного виявлення ОП зумовлена його тяжкими наслідками у вигляді остеопоротичних переломів, які називають низькоенергетичними з огляду на їх розвиток при мінімальному впливі зовнішніх чинників або навіть взагалі спонтанно. При цьому кожен попередній остеопоротичний перелом значно збільшує ймовірність наступного перелому. Тож головною метою діагностики та своєчасного лікування ОП вважається попередження першого остеопоротичного перелому і запобігання наступного їх каскаду [3].

Труднощі діагностики ОП пов'язані з його майже безсимптомним перебігом аж до моменту виникнення перелому. І навіть в цьому випадку у великої частки хворих клінічна картина може бути доволі невиразною.

Первинний ОП нерідко зустрічається у жінок після настання менопаузи та в людей обох статей похилого віку. Запідозрити ОП у таких хворих можна

INTRODUCTION

Osteoporosis (OP) is a disease the basis of which an imbalance between bone formation and bone resorption is. At the same time, depending on the cause, there may be a predominance of resorption over bone formation, or reduced bone formation, or a slowdown of both components of bone tissue metabolism [1, 2].

The importance of timely detection of OP is due to its severe consequences in the form of osteoporotic fractures, which are called low-energy fractures because of their development with minimal impact of external factors or even spontaneously. At the same time, each previous osteoporotic fracture significantly increases the likelihood of a subsequent fracture. Therefore, the main goal of diagnosis and timely treatment of OP is considered prevention of the first osteoporotic fracture and prevention of their next cascade [3].

Difficulties in diagnosis of OP are related to its almost asymptomatic nature during the course up to the moment of fracture. And even in this case, the clinical picture in a lot of patients may be rather vague.

Primary OP often occurs in women after menopause and in elderly people of both sexes. It's possible to suspect OP in such patients if there is pain in the back, ribs, long bones, and muscles, which manifested in age over 50 years, the need for frequent rest during the day,

за наявності болю в спині, ребрах, довгих кістках та м'язах, який маніфестував у віці понад 50 років, необхідності частого відпочинку протягом дня, бажано в положенні лежачи, зниження зросту, принаймні на 2 см порівняно з попереднім задокументованим зростом або 4 см та більше з віку 20 років.

У молодих пацієнтів в більшості випадків ОП має вторинний характер і пов'язаний або з наявною іншою патологією, або з терапією, що проводиться. До медикаментів, які здатні викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), належать, перш за все, глюкокортикоїди, а також антиконвульсанти, імунодепресанти, агоністи гонадотропін-рилізінг гормону, антациди на основі алюмінію, тиреоїдні гормони, гепарин, варфарин, інгібітори протонної помпи, петльові діуретики, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, тіазолідиндіони, інгібітори ароматази.

Мета роботи – продемонструвати процес пошуку можливої причини розвитку ОП у молодій людини на прикладі клінічного випадку.

preferably in a supine position, height reduction of at least 2 cm compared to the previous documented height or 4 cm or more from the age of 20 years.

In young patients, in most cases, OP has a secondary nature and is related either to an existing other pathology or to the therapy being carried out. Medicines that can cause a decrease in bone mineral density (BMD) include, first of all, glucocorticoids, as well as anti-convulsants, immunosuppressants, gonadotropin-releasing hormone agonists, aluminum-based antacids, thyroid hormones, heparin, warfarin, proton pump inhibitors, loop diuretics, selective serotonin reuptake inhibitors, thiazolidinediones, aromatase inhibitors.

Purpose is to demonstrate the algorithm of finding a possible cause for the development of OP in a young person using the example of a clinical case.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Опис клінічного випадку

Чоловік 32 років звернувся до лікаря зі скаргами на тривалі ниючі болі у спині, скутість у ранковий час у грудному відділі хребта та болючість у ньому при рухах, хрускіт у суглобах при рухах, часті кровотечі з ясен.

З анамнезу захворювання відомо, що біль у грудному відділі хребта з'явився раптово після підняття значного вантажу.

В анамнезі життя привертав увагу перелом лівого передпліччя в дитячому віці. З одного боку, переломи в дитинстві для хлопчиків не є незвичною справою, оскільки, зазвичай, пов'язані з травмою. Водночас, враховуючи скарги, з якими звернувся молодий пацієнт, ми намагалися з'ясувати подробиці щодо цього епізоду. Нажаль, чоловік не пам'ятав обставин, за яких відбулася зазначена подія, чи взагалі була якась серйозна травма. Вдалося лише встановити, що перелом локалізувався на лівому передпліччі (точне місце невідоме). Вищезначене не дозволило відкинути гіпотезу про можливий низькоенергетичний характер перелому в дитинстві.

Протягом усього життя пацієнт пред'являв скарги на відчуття сухості очей, внаслідок чого проводилося обстеження з приводу ймовірної наявності синдрому Шегрена. Дана патологія була виключена.

Додатково до анамнезу: пацієнт мав хронічний рецидивуючий стоматит, підвищену схильність до карієсу. За два роки до звернення при обстеженні з приводу стоматиту діагностовано носійство вірусу Епштейн – Барра. За зовнішнім виглядом чоловік, за його словами, дуже схожий на батька та дідуся, які мали високий зріст та низьку вагу, внаслідок чого візуально протягом дорослого життя завжди нагадували хлопчиків.

Об'єктивно: пацієнт астеничної статури, зниженого харчування (індекс маси тіла 17,5 кг/м²). Шкіра рожевого забарвлення, з множинними пігментними невусами. Блакитні склери, довгий ніс, довгий фільтр, довге вузьке обличчя. Пацієнт має підвищену роз-

Clinical case description

A 32-year-old man turned to the doctor with complaints of long-lasting aching back pain, stiffness in the morning in the thoracic spine and pain in it during movement, creaking in the joints during movement, frequent bleeding from the gums.

From the anamnesis of the disease, it is known that the pain in the thoracic spine appeared suddenly after lifting a heavy object.

In the history of life, a fracture of the left forearm in childhood attracted attention. On the one hand, childhood fractures for boys are not unusual, as they are usually associated with trauma. At the same time, taking into account the complaints of the young patient, we tried to find out the details of this episode. Unfortunately, the man did not remember the circumstances under which the this event took place, or whether there was any serious injury at all. It was only possible to establish that the fracture was localized on the left forearm (the exact location is unknown). The above did not allow us to reject the hypothesis about the possible low-energy nature of the fracture in childhood.

Throughout his life, the patient complained of dry eyes, so he was examined for the possible presence of Sjogren's syndrome. This pathology was excluded.

In addition to the anamnesis: the patient had chronic recurrent stomatitis, increased susceptibility to caries. Two years before the referral, during the examination for stomatitis, a carrier of the Epstein-Barr virus was diagnosed. In appearance, the man, according to his words, is very similar to his father and grandfather, who were tall and underweight, as a result of which they always resembled boys visually throughout their adult life.

Objectively: the patient has an asthenic stature, undernourished (body mass index is 17.5 kg/m²). The skin is pink in color, with multiple pigmented nevi. Blue sclera, long nose, long filter, long narrow face. The patient has increased extensibility skin, hypermobility

тяжність шкіри, гіпермобільність суглобів. Оцінка за шкалою Бейтона свідчить на користь сполучнотканинної дисплазії. Пацієнт має довгу шийку, вузьку грудну клітку, сколіоз з S-подібною формою хребта. М'язи гіпотрофічні. Язик чистий, без відбитків зубів, високе піднебіння. В легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця гучні, чисті, діяльність ритмічна. Частота серцевих скорочень дорівнює пульсу і становить 80 ударів за хвилину. Артеріальний тиск 110/70 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний, печінка пальпаторно не збільшена. Добовий діурез приблизно 1,5 л, випорожнення без особливостей.

На рентгенографії виявлено компресійний перелом VII грудного хребця (Th VII). Для більш ретельної візуалізації пацієнту проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) хребта, яка підтвердила наявність компресійного перелому (рис. 1), виявила помірні прояви полісегментарного остеохондрозу, спондилоартрозу грудного відділу хребта, кіфосколіотичну деформацію осі хребта (рис. 2).



Рис. 1. МРТ хребта в боковій проекції
Fig. 1. MRI of the spine in a lateral projection

Враховуючи наявність низькоенергетичного перелому хребця, у пацієнта був запідозрений ОП.

Зазначимо, що рентгенівське та магнітно-резонансне дослідження дозволяють лікарю виявити перелом, але не є методом діагностики ОП. «Золотим стандартом» діагностики останнього визнана подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA). Цей метод кількісно визначає МЩКТ в досліджуваних ділянках скелета. Найбільш оптимальними для дослідження вважаються поперековий відділ хребта (L1–L4) та проксимальний відділ стегнової кістки (шийка, сумарно) [4, 5].

Дуже важливим є правильний аналіз отриманих даних денситометрії. Результати інтерпретують за T- або Z-критерієм. Кожен з них має чітко визначені межі використання.

of joints. The assessment according to the Beighton scale indicates in favor of connective tissue dysplasia. The patient has a long neck, a narrow chest, scoliosis with an S-shaped spine. Muscles are hypotrophic. The tongue is clean, without teeth marks, high palate. There is vesicular breathing in the lungs, no wheezing. The tones of the heart are loud, clear, the activity is rhythmic. The heart rate is equal to the pulse and is 80 beats per minute. Blood pressure 110/70 mm Hg. The abdomen is soft, painless, the liver is not enlarged on palpation. Daily diuresis is about 1.5 l, defecation without changes.

X-ray revealed a compression fracture of the VII thoracic vertebra (Th VII). For more thorough visualization, the patient underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the spine, which confirmed the presence of a compression fracture (Fig. 1), revealed moderate manifestations of polysegmental osteochondrosis, spondyloarthrosis of the thoracic spine, and kyphoscoliotic deformation of the spine axis (Fig. 2).



Рис. 2. МРТ хребта у фронтальній проекції
Fig. 2. MRI of the spine in a frontal projection

Taking into account the presence of a low-energy vertebral fracture, the patient was suspected of OP.

It should be noted that X-ray and magnetic resonance examination allow the doctor to detect a fracture, but are not a method of diagnosing of OP. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the «golden standard» of its diagnosis. This method quantifies the BMD in the investigated areas of the skeleton. The lumbar region spine (L1–L4) and the proximal part of the femur (neck, total) are considered the most optimal for research [4–5].

Correct analysis of the obtained densitometry data is very important. The results are interpreted according to the T- or Z-score. Each of them has clearly defined limits of use.

The T-score is the number of standard deviations above or below the mean peak bone mass index of healthy

Так, Т-критерій – це кількість стандартних відхилень вище чи нижче середнього показника піку кісткової маси здорових осіб у віці 30–35 років. Цей показник використовується у жінок після настання менопаузи та у чоловіків після 50 років.

Z-критерій – це кількість стандартних відхилень вище чи нижче середнього показника для даної вікової групи. Z-критерій відображає кількість кісткової маси у пацієнта порівняно з іншими особами того ж віку, статі та ваги і використовується у дітей, жінок до припинення менструальної функції та чоловіків до 50 років.

Результати денситометрії пацієнта подано в табл. 1.

individuals aged 30–35 years. This indicator is used in women after menopause and in men after 50 years.

The Z-score is the number of standard deviations above or below the mean level for patient's age group. The Z-score reflects the amount of bone mass in a patient compared to other individuals of the same age, sex and weight and is used in children, women before the menopause and men under 50 years of age.

The results of the patient's densitometry are presented in Table 1.

Таблиця 1. Показники, доступні для аналізу за результатами денситометрії
Table 1. Indicators available for analysis based on the results of densitometry

Ділянка Area	МЩКТ (г/см ²) BMD (gr/cm ²)	Т-шкала T-scale	Z-шкала Z-scale	МКТ* (г) MBT* (gr)	Площина (см ²) Square (cm ²)
Хребет / Spine					
L1	0,749	–3,4 (65%)	–3,4	10,79	14,30
L2	0,782	–3,8 (63%)	–3,8	12,21	15,61
L3	0,847	–3,3 (68%)	–3,3	12,62	14,91
L4	0,891	–2,9 (72%)	–2,9	15,70	17,63
L1L4	0,821	–3,3 (67%)	–3,3	51,32	62,54
Ліва стегнова кістка / Left femur					
Шийка / Neck	0,789	–2,2 (74%)	–2,2(74%)	4,05	5,13
Сумарно / Total	0,664	–3,3 (61%)	–3,3(61%)	19,86	29,91
Права стегнова кістка / Right femur					
Шийка / Neck	0,885	–1,4 (83%)	–1,4 (83%)	4,74	5,35
Сумарно / Total	0,761	–2,5 (70%)	–2,6 (69%)	24,41	32,08

Примітки: МКТ* – маса кісткової тканини

Notes: MBT* – mass of bone tissue

Ціком логічно, що у нашого пацієнта з огляду на молодий вік, для аналізу використовували Z-критерій. За результатами такого аналізу нижчим за очікувані показники для даного віку і статі виявився Z-критерій для МЩКТ хребта, лівого та правого стегон загалом (–3,3; –3,3 та –2,5, відповідно), а також шийки лівої стегнової кістки (–2,2).

Таким чином, на підставі дослідження МЩКТ, яка виявилася значно нижчою за очікувану для даного віку та статі за даними денситометрії, а також наявності компресійного перелому Th VII, пацієнту був встановлений попередній діагноз остеопороз.

It is quite logical that the Z-score was used for analysis in our patient, because his young age. According to the results of this analysis, the Z-criterion for BMD of the spine, left and right femur in total (–3.3; –3.3 and –2.5, respectively), as well as the neck of the left femur (–2.2).

Thus, on the basis of the BMD study, which turned out to be significantly lower than expected for this age and sex according to densitometry data, as well as the presence of a Th VII compression fracture in the patient, the preliminary diagnosis of «OP» was made.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Для верифікації остаточного діагнозу необхідно провести диференційну діагностику форм ОП, яка показана далі покроково.

Як відомо, ОП розділяють на первинний і вторинний (рис. 3).

Постменопаузальний ОП виникає у жінок після припинення менструальної функції і зниження протективного впливу естрогенів на кісткову тканину. Оскільки наш пацієнт – чоловік, дана форма ОП у нього неможлива.

To verify the final diagnosis, it is necessary to carry out a differential diagnosis of OP forms, which is presented step by step below.

As it is known, OP is divided into primary and secondary (Fig. 3).

Postmenopausal OP occurs in women after cessation of menstrual function and a decrease in the protective effect of estrogens on bone tissue. Since our patient is a man, this form of OP is not possible for him.

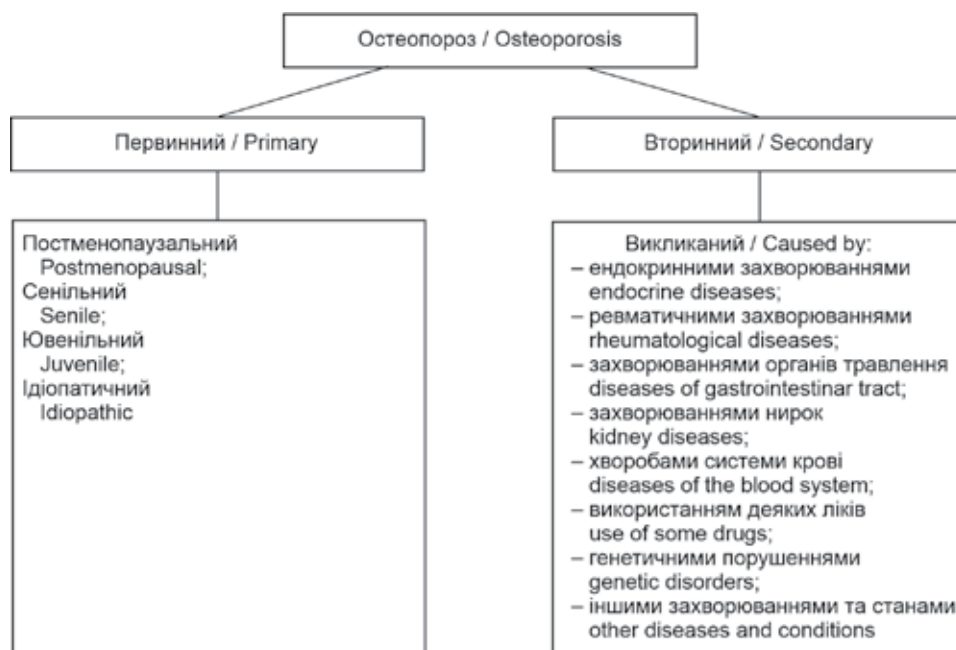


Рис. 3. Класифікація ОП за причиною виникнення
Fig. 3. Classification of OP by the cause of its development

Сенільний ОП може розвиватись у чоловіків, але лише похилого віку внаслідок вікових змін. Пацієнту 32 роки і такий варіант первинного ОП надто мало ймовірний.

Ювенільний ОП має таку назву, оскільки виникає в осіб, молодших за 18 років, що також виключає цей варіант захворювання у даному випадку.

Остання форма первинного ОП – ідіопатичний ОП – є діагнозом виключення. Перш ніж поставити такий діагноз, необхідно розглянути інші можливі причини ОП.

Враховуючи вік пацієнта, була припущена ймовірна наявність вторинного ОП, тобто такого, що виникає внаслідок основного захворювання [6, 7].

Однією з найбільш розповсюджених причин вторинного ОП є захворювання ендокринної системи, зокрема: ендегенний гіперкортицизм, тиреотоксикоз, гіпогонадізм, гіперпаратиреоз, цукровий діабет, гіпопітуїтаризм.

1. Ендегенний гіперкортицизм (хвороба або синдром Іценка–Кушинга)

Вплив надлишку глюкокортикоїдів (як ендегенних, так і екзогенних) на кістку полягає в інгібуванні формування та диференціації остеобластів і індукуванні їх апоптозу. Крім того, глюкокортикоїди негативно впливають на кісткову тканину через непрямі механізми, які включають зниження всмоктування кальцію в кишечнику та блокування ниркової реабсорбції кальцію. До того ж, тривало існуючий та виражений гіперкортицизм призводить до інгібування продукції гонадотропін-рилізінг гормону, що, у свою чергу, викликає гіпогонадізм, та до зниження продукції інсуліноподібного фактора росту-1. Зазначені чинники у сукупності також викликають втрату кісткової маси [8, 9].

Гіперкортицизм обов'язково має типові клінічні прояви (в першу чергу, диспластичний розподіл підшкірно-жирової клітковини, стріарний синдром, артеріальну гіпертензію), які у нашого пацієнта були

Senile OP can develop in men, but only in elderly ones due to age-related changes. The patient is 32 years old and such a variant of primary OP is very unlikely.

Juvenile OP has this name because it occurs in people younger than 18 years, which also excludes such variant of the disease in this case.

The last form of primary OP – idiopathic OP – is a diagnosis of exclusion. Before making such diagnosis, it is necessary to consider other possible causes of OP.

Taking into account the patient's age, the probable presence of secondary OP, i.e., one that arises as a result of the main disease, was assumed [6, 7].

One of the most common causes of secondary OP is a group of endocrine diseases, in particular: endogenous hypercorticism, thyrotoxicosis, hypogonadism, hyperparathyroidism, diabetes mellitus, hypopituitarism.

1. Endogenous hypercorticism (Cushing's disease or syndrome)

The effect of an excess of glucocorticoids (both endogenous and exogenous) on bone is to inhibit the formation and differentiation of osteoblasts and inducing their apoptosis. In addition, glucocorticoids have a negative effect on bone tissue through indirect mechanisms, which include a decrease in calcium absorption in intestine and blocking renal reabsorption of calcium. Besides, long-lasting and pronounced hypercorticism leads to the inhibition of gonadotropin-releasing hormone production, which, in turn, causes hypogonadism, and to a decrease of insulin-like growth factor-1 production. The specified factors together also cause bone loss [8, 9].

Hypercorticism obligatory has typical clinical manifestations (first of all, dysplastic distribution of subcutaneous adipose tissue, striatal syndrome, arterial hypertension), which are absent in our patient. In addition, the

відсутні. Крім того, у чоловіка кортизол крові визначався у межах норми, ультразвукове дослідження (УЗД) надниркових залоз не виявило гіперплазії чи пухлинних змін.

2. Тиреотоксикоз

На сьогодні залишається не до кінця зрозумілим, чи трийодтиронін впливає безпосередньо на остеокласти, викликаючи втрату кісткової маси, чи його стимулюючий ефект на кісткову резорбцію опосередкований впливом на остеобласти, остеоцити, стромальні клітини та інші клітини кістки. Проте, є докази того, що низький рівень тиреотропного гормону (ТТГ), який супроводжує тиреотоксичний стан, прямо впливає на скелет через мембранні рецептори ТТГ. В умовах низького рівня цього гормону відбувається інгібування ремоделювання кістки шляхом посилення активності остеокластів, опосередкованої фактором некрозу пухлин α [7, 10]. Водночас, гіпертиреоз також призводить до гіпокальціємії та гіперкальціурії, тобто до втрати кальцію організмом.

Із можливих симптомів тиреотоксикозу наш пацієнт має дефіцит маси тіла, проте низька вага тіла спостерігається протягом всього життя, а не виникла раптово. У хворого конституційно зумовлені великі очі, водночас зовнішній вигляд пацієнта не змінювався протягом життя і очні симптоми у нього негативні. Крім того, відсутні інші клінічні ознаки надлишку тиреоїдних гормонів, а саме: немає роздратованості, внутрішнього тремтіння, тахікардії, тремору рук у позі Ромберга тощо. Показники тиреоїдного статусу (ТТГ, тироксин вільний) визначалися в межах референтних значень, на УЗД щитоподібної залози виявлені мінімальні зміни дифузного характеру.

3. Гіпогонадізм

Дослідженнями доведено, що у пацієнтів з гіпогонадізмом спостерігається не лише низький рівень тестостерону, але й низький рівень біодоступного естрадіолу (який, як і у жінок, позитивно впливає на кістку) і високий рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Ці фактори у сукупності сприяють зниженню МЩКТ у чоловіків. Крім того, тестостерон є важливим фактором підтримання м'язової сили та фізичної працездатності у чоловіків. М'язова слабкість в умовах гіпогонадізму сама по собі спричиняє високу частоту падінь, що потенційно призводить до переломів [11].

Клінічні ознаки гіпогонадізму у вигляді євнухоїдної тілобудови, порушення потенції у пацієнта не були виявлені. При гормональному обстеженні отримані дещо несподівані дані: рівень тестостерону замість зниженого, який би свідчив на користь гіпогонадізму, перевищував норму і становив 930,2 нг/дл при нормі 249–836 нг/дл. Водночас, рівень естрадіолу знижений – $< 5,0$ пг/мл (референтні значення в даній лабораторії у чоловіків складають 11,3–43,2 пг/мл). Пролактин визначався в межах норми.

Слід звернути увагу на те, що підвищення тестостерону на тлі низького рівня естрадіолу може зустрічатися при дефіциті ароматази, яка конвертує тестостерон в естрадіол [12, 13]. Ароматаза-дефіцитні хлопці розвиваються так само, як і їх однолітки, до пубертату. В період пубертату та постпубертату їх скелет продовжує зростати, тому для цих пацієнтів притаман-

man's blood cortisol was determined within the normal range, ultrasound examination (USE) of adrenal glands found neither hyperplasia nor tumor changes.

2. Thyrotoxicosis

To date, it remains unclear whether triiodothyronine acts directly on osteoclasts, causing bone loss, or whether its stimulating effect on bone resorption is mediated by its effects on osteoblasts, osteocytes, stromal cells, and other bone cells. But, there is evidence that the low levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) that accompany a thyrotoxic state directly affect the skeleton through TSH membrane receptors. In conditions of a low level of this hormone, bone remodeling inhibition takes place by increasing the activity of osteoclasts mediated by tumor necrosis factor α [7, 10]. At the same time, hyperthyroidism also leads to hypocalcemia and hypercalciuria, that is, to the loss of calcium in the body.

Among the possible symptoms of thyrotoxicosis, our patient has a body weight deficit, however, low body weight is observed throughout his life, and did not appear suddenly. The patient has constitutionally determined wide eyes, at the same time the patient's appearance did not change during his life and his eye symptoms are negative. In addition, there are no other clinical signs of an excess of thyroid hormones, namely: no irritability, internal tremor, tachycardia, hand tremor in the Romberg position, etc. Indicators of thyroid status (TSH, free thyroxine) were determined within the reference values, minimal diffuse changes were detected on ultrasound of the thyroid gland.

3. Hypogonadism

Studies have shown that patients with hypogonadism not only have low levels of testosterone, but also low levels of bioavailable estradiol (which, like in women, has a positive effect on bone) and high levels of sex-binding globulin. These factors together contribute to a decrease in BMD in men. In addition, testosterone is an important factor in maintaining muscle strength and physical capacity in men. Muscle weakness itself in case of hypogonadism causes a high frequency of falls, which potentially leads to fractures [11].

Clinical signs of hypogonadism in the form of a eunuch-like physique, potency disorders were not detected in the patient. During hormonal examination somewhat unexpected data were obtained: the level of testosterone, instead of being reduced, which would indicate in favor of hypogonadism, exceeded the norm and was 930.2 ng/dL against the norm of 249–836 ng/dL. At the same time, the level of estradiol was reduced – < 5.0 pg/ml (reference values in this laboratory for men are 11.3–43.2 pg/ml). Prolactin was determined within the normal range.

It should be noted that an increase in testosterone against the background of a low estradiol level can occur with a deficiency of aromatase, which converts testosterone into estradiol [12, 13]. Aromatase-deficient boys develop in the same way as their peers until puberty. During puberty and post-puberty, their skeleton continues to grow, so these patients are characterized by tall

ний високий зріст, довгі кінцівки, вузьке обличчя. Аномальний ріст та дозрівання кісткової тканини призводить до гальмування мінералізації та витончення кісткового матриксу, а як наслідок, до виникнення ОП [14]. Для ароматаза-дефіцитних чоловіків притаманна наявність високого зросту, евнухоподібної статури, гіперінсулінемії та порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, остеопенії та/або ОП [15].

У нашого пацієнта не були встановлені порушення вуглеводного та ліпідного профілю, відсутня вікова зміна статури на евнухоподібну. Тож виявлені гормональні зміни було розцінено як наслідок зниженої конверсії тестостерону в естрадіол в умовах дефіциту ваги.

4. Гіперпаратиреоз

Надлишок паратгормону призводить до стимуляції усіх шляхів підвищення рівня кальцію в крові, зокрема, до резорбції кісткової тканини, і, відповідно, до зниження МЩКТ та ОП при тривалому існуванні такого стану [16].

При проведенню обстеженні у пацієнта визначався нормальний рівень паратгормону (13,3 пг/мл), кальцію загального та іонізованого, а також фосфору крові. УЗД парашитоподібних залоз не виявило жодних змін, що в сукупності дозволило виключити у пацієнта гіперпаратиреоз. Єдиним результатом, що визначався нижче норми, був рівень загального вітаміну Д – 22,32 нг/мл. Це відповідає його недостатності і було в подальшому враховано при призначенні терапії.

5. Цукровий діабет

За умов цукрового діабету у хворих спостерігається зменшення кісткоутворення та уповільнення кісткового ремоделювання, пов'язане з апоптозом остеоцитів внаслідок накопичення кінцевих продуктів глікозування та гіпергомоцистемії. Гіпоадипонектинемія, яка часто спостерігається при ожирінні та цукровому діабеті, може брати участь у зниженні міцності кістки внаслідок спотворення нормального метаболізму кісткової тканини, адже відомо, що адипонектин стимулює експресію остеокальцину та диференціювання і мінералізацію остеобластів за допомогою активації 5'АМФ-активованої протеїнкінази [17].

Відсутність цукрового діабету в анамнезі нашого пацієнта, цукор крові натще 5,1 ммоль/л з одночасним рівнем глікованого гемоглобіну в межах норми свідчило про відсутність порушень вуглеводного обміну на момент обстеження хворого.

6. Гіпопітуїтаризм

Додатково до вказаних вище гормонів гіпофізу (ТТГ, пролактин), були досліджені також соматотропний гормон, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, нормальні рівні яких дозволили виключити гіпопітуїтаризм. Дослідження аденокортикотропного гормону не проводилось з огляду на відсутність такої необхідності при нормальній функції надниркових залоз, описаній вище.

Таким чином, захворювання ендокринної системи як потенційно можлива причина вторинного ОП у пацієнта, були виключені.

Наступний крок передбачав виключення ревматичних захворювань.

stature, long limbs, and a narrow face. Abnormal growth and maturation of bone tissue leads to inhibition of mineralization and thinning of the bone matrix, and as a result, to the occurrence of OP [14]. Aromatase-deficient men are characterized by tall stature, eunuch-like physique, hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance, dyslipidemia, osteopenia, and/or OP [15].

In our patient, there were no violations of the carbohydrate and lipid profile, there was no age-related changes in the physique to a eunuch-like one. Therefore, the detected hormonal changes were considered as a consequence of the reduced conversion of testosterone into estradiol because of weight deficit.

4. Hyperparathyroidism

An excess of parathyroid hormone leads to the stimulation of all ways of increasing the level of blood calcium, including the resorption of bone tissue, and, accordingly, to a decrease in BMD and OP in the long-term existence of such a condition [16].

During the examination, the patient had a normal level of parathyroid hormone (13.3 pg/ml), total and ionized calcium, as well as blood phosphorus. Ultrasound of the parathyroid glands did not reveal any changes, which made it possible to rule out hyperparathyroidism in the patient. The only result that was determined below the norm was the level of total vitamin D – 22.32 ng/ml. This corresponds to its insufficiency and was subsequently taken into account when prescribing therapy.

5. Diabetes mellitus

In diabetes, patients have a decrease in bone formation and a slowdown of bone remodeling, which is associated with apoptosis of osteocytes due to the accumulation of end products of glycation and hyperhomocysteinemia. Hypoadiponectinemia, which is often observed in obesity and diabetes, may be involved in the reduction of bone strength due to the distortion of normal bone metabolism, because adiponectin is known to stimulate the expression of osteocalcin and the differentiation and mineralization of osteoblasts through the activation of 5'AMP-activated protein kinase [17].

The absence of diabetes in our patient's history, fasting blood sugar of 5.1 mmol/l with a simultaneous level of glycated hemoglobin within norms indicated the absence of violations of carbohydrate metabolism at the time of the patient's examination.

6. Hypopituitarism

In addition to the pituitary hormones indicated above (TSH, prolactin), somatotrophic hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone were investigated. Their normal levels allowed to exclude hypopituitarism. Adrenocorticotrophic hormone investigation was not conducted due to the absence of such a need in the case of normal adrenal function described above.

Thus, diseases of the endocrine system as a potentially possible cause of secondary OP in the patient were excluded.

The next step involved the exclusion of rheumatic diseases.

Ревматичні захворювання здатні викликати ОП як самі по собі, так і у зв'язку з терапією, що призначається, в першу чергу, глюкокортикоїдами [18–21]. Наш пацієнт заперечував хронічні захворювання, він не приймав ліків, тож медикаментозно-індукований ОП був виключений. Серед ревматичних захворювань вторинний ОП найчастіше розвивається при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та анкілозуючому спондилоартриті.

1. Ревматоїдний артрит

Механізм розвитку ОП при ревматоїдному артриті є багатофакторним. Розглядається прямий вплив запалення на кістку, причому перебіг ОП корелює з активністю основного захворювання, тривалістю захворювання та титром антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду [22, 23]. Аутоантитіла стимулюють прозапальні цитокіни, що призводить до посиленої резорбції кісткової тканини через регуляцію різних сигнальних шляхів [24]. Інші фактори ризику включають зменшену м'язову масу та функціональні порушення суглобів, що призводить до збільшення ризику падіння [25].

Для того, щоб запідозрити ревматоїдний артрит, пацієнт повинен мати характерні скарги, а саме – суглобовий синдром із залученням переважно дрібних суглобів у вигляді болю, скутості, деформації тощо. За умов наявності характерної клінічної картини ревматоїдний артрит можна підтвердити позитивним титром аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та позитивним (в більшості випадків) ревматоїдним фактором. У нашого пацієнта, з огляду на відсутність відповідних скарг, дані дослідження не проводились. Крім того, швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок як маркери неспецифічного запалення у хворого були в межах норми.

2. Системний червоний вовчак

Хронічне системне запалення зумовлює посилення остеокластичної резорбції кістки та зниження остеобластного кісткоутворення. На додачу, дефіцит вітаміну D через відсутність сонячного випромінювання внаслідок світлочутливості та ниркової недостатності, притаманної тяжкому перебігу системного червоного вовчаку, також сприяє порушенню кісткового метаболізму [26].

Підозра на системний червоний вовчак виникає за наявності у пацієнтів типових шкірних проявів та у хворих з великою кількістю різноманітних симптомів, у тому числі, конституціональних, які не вдається віднести до якогось іншого захворювання. При цьому діагноз може бути встановлений лише за наявності клінічно значущого титру антинуклеарних антитіл (1:80 та вище) у сукупності з класифікаційними критеріями. У нашого пацієнта були відсутні можливі клінічні ознаки системного червоного вовчаку. Тож дослідження антинуклеарних антитіл не проводилось, оскільки їх позитивного титру (навіть в разі його виявлення) недостатньо для встановлення діагнозу за відсутності певних симптомів.

3. Анкілозуючий спондилоартрит

ОП є доволі частим ускладненням анкілозуючого спондилоартриту, навіть на ранніх стадіях захворювання. Він пов'язаний з підвищеним рівнем біохі-

Rheumatic diseases can cause OP both by themselves and in connection with prescribed therapy, first of all by glucocorticoids [18–21]. Our patient denied chronic diseases, he did not take medicines, so drug-induced OP was excluded. Among rheumatic diseases, secondary OP most often develops in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and ankylosing spondylitis.

1. Rheumatoid arthritis

The mechanism of OP development in rheumatoid arthritis is multifactorial. The direct effect of inflammation on bone is considered, and the course of OP correlates with the activity of the underlying disease, the duration of the disease, and the titer of anti-citrullinated protein antibodies [22, 23]. Autoantibodies stimulate proinflammatory cytokines, which leads to increased bone tissue resorption through the regulation of various signaling pathways [24]. Other risk factors include reduced muscle mass and functional impairment of joints, leading to an increased risk of falls [25].

In order to suspect rheumatoid arthritis, the patient must have specific complaints, namely, joint syndrome involving mainly small joints in the form of pain, stiffness, deformity, etc. In the presence of a characteristic clinical picture, rheumatoid arthritis can be confirmed by a positive titer of anti-citrullinated protein antibodies and a positive (in most cases) rheumatoid factor. In our patient, because of the lack of relevant complaints, these studies were not conducted. In addition, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein as markers of non-specific inflammation were within normal limits in the patient.

2. Systemic lupus erythematosus

Chronic systemic inflammation causes an increase in osteoclastic bone resorption and reduction of osteoblastic bone formation. In addition, vitamin D deficiency due to the lack of solar radiation because of photosensitivity and renal failure typical for severe course of systemic lupus erythematosus also contributes to the disruption of bone metabolism [26].

Suspicion of systemic lupus erythematosus arises when patients have typical skin manifestations and patients with a large number of various symptoms, including constitutional ones, which cannot be attributed to any other disease. At the same time, the diagnosis can be established only in the presence of a clinically significant titer of antinuclear antibodies (1:80 and higher) in combination with the classification criteria. Our patient had no possible clinical signs of systemic lupus erythematosus. Therefore, the study of antinuclear antibodies was not carried out, since their positive titer (even if detected) is not enough for diagnosis in the absence of certain symptoms.

3. Ankylosing spondyloarthritis

OP is a fairly frequent complication of ankylosing spondyloarthritis, even in the early stages of the disease. It is associated with elevated levels of biochemical

мічних маркерів обміну кісткової тканини, прозапальних цитокінів (таких як інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин α), реагентів гострої фази, генетичним поліморфізмом вітаміну D, низьким рівнем остеопroteгерину та статевих стероїдних гормонів, порушенням всмоктування кальцію та вітаміну D. Сполучна дія цих факторів спричиняє втрату кісткової маси при анкілозуючому спондилоартриті.

Наявність болю в спині у хворого молодого віку завжди є підозрілою ознакою на користь анкілозуючого спондилоартриту. При цьому типовим є запальний характер болю. Це означає, що біль має відповідати мінімум чотирьом з п'яти критеріїв:

- поступовий початок;
- вік до 40 років;
- нічний біль;
- покращення після фізичних вправ;
- погіршення або відсутність покращення після відпочинку.

Вік нашого пацієнта 32 роки і він мав постійний біль у спині, зокрема, вночі в некомфортній позі. Проте початок болю був гострим і нам відомий тригерний фактор. Крім того, у пацієнта біль зменшувався після відпочинку і збільшувався при рухах. Тобто в даному випадку біль носить не запальний, а механічний характер. Це дозволяє відкинути гіпотезу щодо анкілозуючого спондилоартриту.

Наступна група можливих причин вторинного ОП – захворювання органів травлення, а саме: стан після резекції шлунка, захворювання, що супроводжуються синдромом мальабсорбції, хронічні захворювання печінки [27–29]. Окрім порушення процесів травлення та всмоктування необхідних нутрієнтів, причиною ОП також можуть бути імунні порушення, які супроводжуються продукцією прозапальних цитокінів, гормонів та інших факторів впливу на кісткову тканину [30].

Анамнестичних даних щодо резекції шлунку у хворого не було. Пацієнт не пред'являв скарг, які б дозволили припустити синдром мальабсорбції. Він не мав хронічних захворювань кишківника в анамнезі і, відповідно до результатів копрограм, не виявлено неперетравлених волокон, що є типовим для мальабсорбції. В анамнезі у пацієнта не було вказівок на хронічні захворювання печінки. Проведене лабораторне обстеження (печінкові проби) та УЗД органів черевної порожнини не виявили суттєвих змін. Таким чином, захворювання органів травлення також були виключені.

Наступним був проведений аналіз нефрогенних причин вторинного ОП.

Як можливе підґрунтя, був розглянутий нирковий каналцевий ацидоз, проте відсутність скарг, нормальний рівень калію сироватки крові та відсутність нефрокальцинозу, за даними УЗД нирок та сечовивідних шляхів, робить це захворювання вкрай мало ймовірним.

Також був виключений синдром Фанконі, оскільки ця патологія проявляється в ранньому дитинстві, має доволі яскраву клінічну картину, супроводжується глюкозурією, фосфатурією, аміноацидурією, чого не спостерігалось у нашого хворого.

Хронічна хвороба нирок III–V ст. також може бути причиною вторинного ОП і розглядається як

markers of bone turnover, pro-inflammatory cytokines (such as interleukin-6 and tumor necrosis factor α), acute phase reactants, genetic polymorphisms of vitamin D, low levels of osteoprotegerin and sex steroid hormones, calcium and vitamin D malabsorption. The combined action of these factors causes bone loss in ankylosing spondyloarthritis.

The presence of back pain in a young patient is always a suspicious sign in favor of ankylosing spondyloarthritis. At the same time, the inflammatory nature of the pain is typical. This means that the pain must meet at least 4 of the 5 following criteria:

- gradual onset;
- age up to 40 years;
- night pain;
- improvement after exercise;
- worsening or no improvement after rest.

Our patient is 32 years old and had constant back pain, including night time in an uncomfortable position. However, the onset of pain was acute and we know the trigger factor. In addition, the patient's pain decreased after rest and increased with movement. That is, in this case, the pain is not inflammatory, but has mechanical nature. This allows us to reject the hypothesis of ankylosing spondyloarthritis.

The next group of possible causes of secondary OP is a group of gastrointestinal tract diseases, namely: the condition after gastric resection, diseases accompanied by malabsorption syndrome, chronic liver diseases [27–29]. In addition to violation of digestion and absorption of necessary nutrients, the cause of OP can also be immune disorders, which are accompanied by the production of pro-inflammatory cytokines, hormones and other factors affecting bone tissue [30].

The patient had no history of gastric resection. The patient had no complaints that would suggest malabsorption syndrome. He had no history of chronic intestinal disease and, according to the results of the coprogram, there was no undigested fiber, which is typical for malabsorption. The patient had no indications of chronic liver disease in the anamnesis. Laboratory examination (liver tests) and abdominal ultrasound did not reveal any significant changes. Thus, diseases of the digestive system were also excluded.

Next, the analysis of nephrogenic causes of secondary OP was carried out.

As a possible basis, renal tubular acidosis was considered, however, no complaints, normal serum potassium, and no nephrocalcinosis, according to the kidneys and urinary tract ultrasound, makes the presence of this disease extremely unlikely.

Fanconi syndrome was also ruled out, since this pathology manifests in early childhood, has a rather bright clinical picture, is accompanied by glucosuria, phosphaturia, aminoaciduria, which was not observed in our patient.

III–V stage of chronic kidney disease can also be the cause of secondary OP and is considered as «renal osteodystrophy» [31]. Examination of the patient did not

«ренальна остеодистрофія» [31]. Обстеження пацієнта не виявило відповідних змін: клінічний аналіз сечі був без клінічно значущих відхилень. Виявлена дещо підвищена екскреція сечової кислоти – 5,4 ммоль/л (норма 1,48–4,43 ммоль/л), проте сечова кислота крові визначається в межах нормальних значень. Сечовина, креатинін, альбумін, загальний білок крові в межах норми, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації 103 мл/хв/1,73 м². Відсутність змін в клінічному аналізі сечі разом з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації дозволили не продовжувати пошук нефрогенних причин ОП.

Нерідко вторинний ОП розвивається на тлі захворювань крові. Їх виключення було нашим окремих завданням.

Перед тим, як пояснити процес виключення гематологічних хвороб, треба зазначити, що пацієнту була проведена біопсія кісткового мозку, результат якої наведений в таблиці 2.

reveal relevant changes: urinalysis presented without clinically significant deviations. A slightly increased excretion of uric acid – 5.4 mmol/l (norm 1.48–4.43 mmol/l) was detected, however blood uric acid is determined within normal values. Urea, creatinine, albumin, total blood protein were within normal limits, estimated glomerular filtration rate was 103 ml/min/1.73 m². The lack of changes in the urinalysis along with the normal glomerular filtration rate made it possible not to continue the search for nephrogenic causes of OP.

Often secondary OP develops on the background of hematological diseases. Their exclusion was our special task.

Before explaining the algorithm of hematological diseases excluding, it should be noted that the patient underwent a bone marrow biopsy, the result of which is presented in Table 2.

Таблиця 2. Результати біопсії кісткового мозку
Table 2. Bone marrow biopsy results

Показник / Indicator	Результат, клітин на мм ³ Result, cells per mm ³	Норма, клітин на мм ³ Reference range, cells per mm ³
Мієлоцити / Myelocytes	26500↓	50000–250000
Мегакаріоцити / Megakaryocytes	20 ↓	50–100
Плазматичні клітини (зрілі форми) Plasma cells (mature forms)	4,4%↑	0,1–1,9 %
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа (каппа free and bound)/ Free light chains of kappa type immunoglobulins (kappa free and bound)	0 (негативний) 0 (negative)	менше 4 мг/дл less than 4 mg/dL
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда (lambda free and bound) Free light chains of lambda-type immunoglobulins (lambda free and bound)	0 (негативний) 0 (negative)	менше 4 мг/дл less than 4 mg/dL

Як бачимо, у кістковому мозку пацієнта міститься знижена кількість клітинних елементів (мієлоцитів та мегакаріоцитів) з одночасною підвищеною кількістю плазматичних клітин.

As you can see, the patient's bone marrow contains a reduced number of cellular elements (myelocytes and megakaryocytes) with a simultaneous increased number of plasma cells.

1. Мієломна хвороба [32]

Для діагностики мієломної хвороби пацієнт повинен мати певний набір клінічних ознак, підтверджених лабораторно-інструментальними методами. Підвищена кількість плазматичних клітин у кістковому мозку, що була виявлена у пацієнта, є доволі типовим показником для вказаного захворювання, проте негативний результат дослідження сечі на білок Бенс-Джонса унеможливив встановлення діагнозу мієломної хвороби за відсутністю достатньої кількості критеріїв.

1. Multiple myeloma [32]

To diagnose multiple myeloma, a patient must have a certain complex of clinical signs confirmed by laboratory and instrumental methods. An increased number of plasma cells in the bone marrow that was detected in the patient, is a fairly typical indicator for the specified disease, however, the negative result of the urine test for Bence-Jones protein made it impossible to establish a diagnosis of multiple myeloma due to the lack of a sufficient number of criteria.

2. Таласемія

Таласемія відноситься до вроджених хвороб, але вона не є типовою для корінних мешканців України. Фенотип нашого пацієнта не відповідає клінічним проявам таласемії. В клінічному аналізі крові не визначається ані гіпохромної анемії як такої, ані змін самих еритроцитів – анізоцитозу чи поїкілоцитозу, характерних для даної патології.

2. Thalassemia

Thalassemia belongs to congenital diseases, but it is not typical for native inhabitants of Ukraine. The phenotype of our patient does not correspond to the clinical manifestations of thalassemia. Neither hypochromic anemia, nor changes in the erythrocytes morphology – anisocytosis or poikilocytosis, typical for this pathology were determined in the blood analysis.

3. Системний мастоцитоз

Це група неопластичних захворювань з надмірною проліферацією та накопиченням патологічних мастоцитів в органах. Захворювання має доволі яскраву клінічну картину, в першу чергу, шкірні прояви, яких не спостерігалось у нашого пацієнта. Крім того, діагностика системного мастоцитозу базується, зокрема, на даних біопсії кісткового мозку, яка не дозволяє в даному випадку встановити цей діагноз.

4. Лейкози та лімфоми

З анамнезу пацієнта відомо, що він був носієм вірусу Епштейн–Барра, а значить відноситься до групи підвищеного ризику розвитку лімфопроліферативних захворювань, в першу чергу, лейкозів. Крім того, рецидивуючий афтозний стоматит також може бути одним з проявів цих захворювань. В той же час, чоловік не мав інших клінічних проявів лімфопроліферативних захворювань, як то збільшення лімфатичних вузлів (обов'язкове для лімфом), печінки та селезінки (підтверджено на УЗД), погіршення загального самопочуття із загальною слабкістю та нічним профузним потовиділенням, змін у клінічному аналізі крові тощо. Але найважливішим аргументом для виключення лейкозів був результат біопсії кісткового мозку, в якому не було виявлено патологічних клонів клітин крові.

До станів, що призводять до вторинного ОП, відносять також тривалу іммобілізацію (так званий «disuse osteoporosis»), тобто пов'язаний з невикористанням опорно-рухового апарату для пересувань), попередню трансплантацію органів [33], хронічне обструктивне захворювання легень, яких у нашого пацієнта не було. У жінок також розглядають овариєктомію, яка в даному випадку навіть не розглядалася у зв'язку з чоловічою статтю пацієнта [34]. Алкоголізм також був виключений, оскільки пацієнт не зловживав алкоголем. Незважаючи на низьку вагу чоловіка, відомості щодо нервової анорексії та порушень харчування в нього були відсутні: він мав достатній апетит, добре харчувався, живив у їжу всі необхідні харчові елементи, а за своєю конституцією був дуже схожим на батька і дідуся, які теж були астеничної статури з низькою вагою, про що було вказано раніше [35].

Ще однією групою хвороб, виключення яких проводилось на останньому етапі, оскільки потребувало специфічного обстеження, були генетично зумовлені порушення метаболізму колагену [36]. Умовно їх можна розподілити на дві групи [37].

1. Спадкові диференційовані хвороби:

- недосконалий остеогенез;
- синдром Марфана;
- синдром Елерса–Данлоса;
- синдром Стіклера.

2. Недиференційована дисплазія сполучної тканини (MASS-синдром)

Абревіатура складається з перших букв найбільш основних фенотипічних ознак цього синдрому: Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin. Відповідно, виокремлюють чотири основних симптомокомплекси, які в кожного пацієнта можуть поєднуватися в різних комбінаціях:

- зв'язково-суглобовий;
- кістково-м'язовий;

3. Systemic mastocytosis

This is a group of neoplastic diseases with excessive proliferation and accumulation of pathological mast cells in organs. The disease has quite bright clinical picture, first of all, skin manifestations, which were not observed in our patient. In addition, the diagnosis of systemic mastocytosis is also based on the data of bone marrow biopsy, which does not allow to make this diagnosis in this case.

4. Leukemias and lymphomas

From the patient's history, it is known that he was a carrier of the Epstein–Barr virus, which means that he belonged to the risk group of lymphoproliferative diseases, primarily leukemia. In addition, recurrent aphthous stomatitis can also be one of the manifestations of these diseases. At the same time, the man had no other clinical manifestations of lymphoproliferative diseases, such as an increase in lymph nodes (required for lymphoma), liver and spleen (confirmed by ultrasound), deterioration of general well-being with general weakness and profuse night sweats, changes in complete blood count test, etc. But the most important argument for the exclusion of leukemia was the result of a bone marrow biopsy, in which no pathological clones of blood cells were detected.

The conditions leading to secondary OP also include long-term immobilization (the so-called «disuse osteoporosis»), i.e. associated with the non-use of the musculoskeletal system for movement), previous organ transplantation [33], chronic obstructive pulmonary disease, which was not revealed in our patient. In women, ovariectomy is also considered, which in this case was not even considered in connection with the male gender of the patient [34]. Alcoholism was also ruled out, as the patient did not abuse alcohol. Despite the man's low weight, he had no information about anorexia nervosa and eating disorders: he had a sufficient appetite, fed on well, consumed all necessary food elements, and his constitution was very similar to his father and grandfather, who were also of an asthenic physique with low weight, which was mentioned earlier [35].

One more group of diseases, the exclusion of which was carried out at the last stage, because it required a specific examination, were genetically determined disorders of collagen metabolism [36]. They can be conditionally divided into two groups [37].

1. Hereditary differentiated diseases:

- osteogenesis imperfecta;
- Marfan syndrome;
- Ehlers–Danlos syndrome;
- Stickler's syndrome.

2. Undifferentiated connective tissue dysplasia (MASS syndrome)

The abbreviation consists of the first letters of the most typical phenotypic signs of this syndrome: Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin. Accordingly, four main symptom complexes are distinguished, which can be combined in different combinations in each patient:

- ligamentous-articular;
- musculoskeletal;

- шкірний;
- кардіальний.

Пацієнт був консультований генетиком. У нього не виявлено відповідних клініко-лабораторних даних на користь недосконалого остеогенезу та синдрому Марфана. В той же час, у пацієнта присутня сполучно-тканинна та мезодермальна дисплазії, які не дозволяли виключити синдром Елерса–Данлоса. Блакитні склери, як у нашого пацієнта, є характерною рисою осіб з недиференційованими дисплазіями сполучної тканини [38, 39].

Пацієнти з блакитними склерами також можуть мати синдром Лобштейна–Екмана (синдром недосконалого уповільненого остеогенезу, синдром блакитних склер). Це спадкове аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується порушеннями розвитку кісткової тканини, проявляється ламкістю кісток та деформаціями скелету в місцях загоєння. Коли у пацієнтів з блакитними склерами ламкість кісток та слабкість зв'язково-суглобового апарату сполучаються з прогресуючим зниженням слуху внаслідок отосклерозу і недорозвинення лабіринту, цей симптомокомплекс відносять до синдрому Лобштейна–Ван-дер-Хеве.

Крім зазначеного, у пацієнта виявлено помірну гіпергомоцистеїнурію (11,9 ммоль/л при нормі до 11,0 ммоль/л) та порушення фолатного циклу – недостатність метіонін-синтази-редуктази – MTRR (недостатність кобаламіну з генотипом MTRR66G/G). Генетичні дефекти цих ферментів призводять до зниження їх функціональної активності, що, у свою чергу, веде до накопичення гомоцистеїну в організмі. Останній має виражену токсичну дію та підвищує ризик розвитку низки патологічних процесів, у тому числі, скелетні та кісткові деформації і ОП [37]. В той же час, для підтвердження цих припущень необхідно високоякісне генетичне обстеження, від якого хворий відмовився.

Таким чином, вищенаведені варіанти генетичних причин ОП у пацієнта так і залишились припущеннями, оскільки за відсутності відповідного підтвердження не дозволяють встановити діагноз, незважаючи на високий ступінь ймовірності.

Таким чином, в результаті кропіткого диференціального діагнозу можливих причин ОП, був встановлений наступний клінічний діагноз: «Ідіопатичний ОП. Компресійний перелом IV грудного хребця (2021 р.). Недостатність вітаміну Д».

Відповідно до сучасних рекомендацій, розпочато лікування препаратами кальцію в дозі 1500 мг/добу, вітаміном Д в дозі 5600 МО/добу під контролем рівня вітаміну Д, бісфосфонатами (ібандроновою кислотою 150 мг один раз на місяць). Одночасно з цим, пацієнт знаходився під спостереженням ортопеда-травматолога, який через два місяці лікування на контрольній комп'ютерній томографії не виявив жодних позитивних змін в ділянці перелому. У зв'язку з цим хворому була проведена пункційна вертебропластика кістковим цементом і прийнято рішення про заміну терапії бісфосфонатом на імунобіологічну терапію деносуабом. Як вказано в рекомендаціях, перед початком імунобіологічної терапії пацієнту був проведений квантифероновий тест для виключення

- cutaneous;
- cardiac.

The patient was consulted by a geneticist. He has no relevant clinical and laboratory data in favor of osteogenesis imperfecta and Marfan syndrome. At the same time, the patient has connective tissue and mesodermal dysplasia, which did not allow to exclude Ehlers–Danlos syndrome. Blue sclera, as in our patient, is a characteristic feature of individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia [38, 39].

Patients with blue sclera may also have Lobstein–Ekman syndrome (osteogenesis imperfecta syndrome, blue sclera syndrome). This is a hereditary autosomal dominant disease, which is characterized by disturbances in the development of bone tissue, manifested by bone fragility and skeletal deformations in places of healing. When in patients with blue sclera fragility of bones and weakness of the ligamentous-articular apparatus are combined with progressive hearing loss due to otosclerosis and underdevelopment of the labyrinth, this symptom complex is attributed to Lobstein–Van der Heve syndrome.

In addition to the above, the patient was found to have moderate hyperhomocysteinemia (11.9 mmol/l with the norm up to 11.0 mmol/l) and folate cycle disorder – methionine synthase reductase deficiency – MTRR (cobalamin deficiency with MTRR66G/G genotype). Genetic defects of these enzymes lead to a decrease in their functional activity, which, in turn, leads to the accumulation of homocysteine in the body. The latter has a pronounced toxic effect and increases the risk of developing a number of pathological processes, including skeletal and bone deformations and OP [37]. At the same time, to confirm these assumptions, an expensive genetic examination is required, which the patient refused.

Thus, the above variants of the genetic causes of OP in the patient remained assumptions, since in the absence of appropriate confirmation, they do not allow making a diagnosis, despite the high degree of probability.

Thus, as a result of painstaking differential diagnosis of possible causes of OP, the following clinical diagnosis was established: «Idiopathic OP. Compression fracture of the IV thoracic vertebra (2021). Insufficiency of vitamin D».

In accordance with current recommendations, treatment with calcium supplements at a dose of 1500 mg/day, vitamin D at a dose of 5600 IU/day under control of the vitamin D level, and bisphosphonates (ibandronic acid 150 mg once a month) was started. At the same time, the patient was under the observation of an orthopedist-traumatologist, who did not reveal any positive changes in the fracture area on a control computer tomography after 2 months of treatment. Because of that, the patient underwent puncture vertebroplasty with bone cement and a decision was made to replace bisphosphonate therapy with immunobiological therapy with denosumab. As indicated in the recommendations, before the start of immunobiological therapy, the patient underwent a quantiferon test to

латентної туберкульозної інфекції, реактивація якої можлива на тлі призначення вказаного препарату [40].

Бісфосфонати та деносу́маб є специфічними препаратами для лікування ОП, але мають різний механізм дії. Бісфосфонати зв'язуються з мінеральною речовиною кісткової тканини та поглинаються потім зрілими остеокластами у місцях кісткової резорбції, порушуючи їх здатність до неї. На відміну від цієї групи препаратів, деносу́маб вибірково зв'язується і блокує RANK ліганд (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), який грає важливу роль в метаболізмі кісткової тканини, активуючи остеокласти [41].

Контроль ефективності антиостеопоротичної терапії нами проводився за клінічними, лабораторними та інструментальними даними [42]. Клінічні дані включають відсутність повторних переломів. Лабораторний контроль проводився за маркерами кісткоутворення – сироватковим карбокситермінальним пропептидом колагену типу I (загальний P1NP) та кісткової резорбції – сироватковим C-термінальним тепепептидом колагену I типу (CTX або β -Cross Laps) за наступним алгоритмом. Обидва показники були визначені перед початком терапії деносу́мабом та через 6 місяців (нажаль, пацієнт не зміг виконати рекомендацію повторити дослідження через три місяці). За півроку маркер формування кісткового матриксу P1NP зменшився на 74,5% (з 90,24 до 23,01 мг/мл), а маркер кісткової резорбції β -Cross Laps – на 89% (з 1,22 до 0,13 мг/мл). Клінічно значущою вважається динаміка 30% за три місяці, тобто ми можемо зробити висновок, що для пацієнта призначена терапія була ефективною. В подальшому контроль лабораторних маркерів не проводився, оскільки за рекомендаціями вважається непотрібним.

Інструментальний контроль ефективності антиостеопоротичної терапії включає дослідження МЩКТ за даними DXA. Тут необхідно зауважити, що дослідження має бути проведено на одному й тому ж обладнанні, оскільки оцінюються не Z- або T-критерії, як при діагностиці, а саме відсоток зміни (збільшення чи зменшення) МЩКТ. У нашого пацієнта через рік терапії виявлено підвищення МЩКТ в ділянці хребців на 5,24% (з 0,821 г/см³ до 0,864 г/см³), в ділянці лівого стегна – на 7,5% (з 0,664 г/см³ до 0,714 г/см³). Нажаль, в ділянці правого стегна позитивної динаміки не визначено: МЩКТ на 2,5% зменшилась (з 0,761 г/см³ до 0,742 г/см³), що, водночас, не можна вважати негативним результатом з огляду на дані всіх інших контрольних досліджень.

На сьогоднішній день пацієнт продовжує імунобіологічну терапію ОП, регулярно проходить контрольні огляди та дослідження. Очікувана тривалість терапії деносу́мабом у хворого складає не менше 5 років з обов'язковим призначенням бісфосфонатів в якості антирезорбтивної терапії перед відміною лікування, щоб попередити ефект «рикошету».

rule out latent tuberculosis, the reactivation of which is possible on the background of prescribing the specified drug [40].

Bisphosphonates and denosumab are specific drugs for the treatment of OP, but have different mechanisms of action. Bisphosphonates bind to the mineral substance of bone tissue and are then absorbed by mature osteoclasts at the sites of bone resorption, impairing their ability to do so. Unlike this group of drugs, denosumab selectively binds and blocks the RANK ligand (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), which plays an important role in the metabolism of bone tissue by activating osteoclasts [41].

We monitored the effectiveness of anti-osteoporotic therapy based on clinical, laboratory and instrumental data [42]. Clinical data include the absence of repeated fractures. Laboratory control was carried out by markers of bone formation – serum amino-terminal propeptide of type I procollagen (total P1NP) and bone resorption – serum collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTX or β -Cross Laps) according to the following algorithm. Both tests were determined before the start of denosumab therapy and after 6 months (unfortunately, the patient failed to meet the recommendation to repeat the study after 3 months). Over six months, the bone matrix formation marker P1NP decreased by 74.5% (from 90.24 to 23.01 mg/ml), and the bone resorption marker β -Cross Laps decreased by 89% (from 1.22 up to 0.13 mg/ml). The dynamics of 30% in 3 months is considered clinically significant, that is, we can conclude that the therapy prescribed for the patient was effective. Further, the control of laboratory markers was not carried out, because according to the recommendations it is considered unnecessary.

Instrumental control of anti-osteoporotic therapy effectiveness includes BMD studies based on DXA data. It should be noted here that the study must be carried out on the same equipment, since the Z- or T-criteria are not evaluated, as in diagnosis, but the percentage of change (increase or decrease) in BMD should be assessed. In our patient, after a year of therapy, an increase in BMD was found in the vertebrae area by 5.24% (from 0.821 g/cm³ to 0.864 g/cm³), in the left hip area by 7.5% (from 0.664 g/cm³ to 0.714 g/cm³). Unfortunately, no positive dynamics were identified in the area of the right thigh: BMD decreased by 2.5% (from 0.761 g/cm³ to 0.742 g/cm³), which, at the same time, cannot be considered a negative result in view of the data of all other control studies.

To date, the patient continues immunobiological therapy of OP, regularly undergoes control examinations and research. The expected duration of denosumab therapy for the patient is at least 5 years, with the mandatory appointment of bisphosphonates as anti-resorptive therapy before treatment withdrawal to prevent the «ricochet» effect.

ВИСНОВКИ

Встановлення діагнозу ОП обов'язково має містити диференційну діагностику його форм зі встановленням генезу цієї патології.

CONCLUSIONS

Making a diagnosis of OP must necessarily include a differential diagnosis of its forms with establishment of the genesis of this pathology.

У молодих пацієнтів в більшості випадків ОП є вторинним і потребує обов'язкового пошуку його причини шляхом поступового і методичного виключення станів, які можуть призводити до зниження МЩКТ, зокрема, генетичних.

У практиці зустрічаються випадки ідіопатичного ОП, коли проведене обстеження не дозволяє однозначно встановити причини, що призвели до зниження щільності кістки. Такі випадки потребують особливої уваги лікарів, оскільки в подальшому не виключається діагностування основного захворювання, що призвело до розвитку ОП. При цьому, одночасно з антирезорбтивною терапією, за можливості, призначається терапія відповідного стану, який є першопричиною розвитку ОП. Зазначена комбінована терапія сприятиме підвищенню ефективності лікування та скороченню його тривалості.

In young patients, in most cases, OP is secondary and requires a mandatory search for its cause by gradually and methodically excluding conditions that can lead to a decrease in BMD, including genetic ones.

In practice, there are cases of idiopathic OP, when the conducted examination does not allow to clearly establish the reasons that led to decrease in bone density. Such cases require special attention of doctors, since in the future the diagnosis of the main disease that led to the development of OP is not excluded. At the same time, along with antiresorptive therapy, if possible, an appropriate therapy of the condition that is the root cause of the OP development is prescribed. The specified combined therapy will contribute to increasing the effectiveness of treatment and shortening its duration.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Porter J.L., Varacallo M. Osteoporosis. 2023. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
- Ensrud K.E., Crandall C.J. Osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*. 2017. № 167(3). P. ITC17–ITC32. DOI: <https://doi.org/10.7326/AITC201708010>
- Varacallo M.A., Fox E.J. Osteoporosis and its complications. *The Medical clinics of North*. 2014. № 98(4). P. 817–831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.03.007>
- Capdevila-Reniu A., Navarro-López M., López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Revista Clínica Española*. 2021. № 221(2). P. 118–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.09.006>
- Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Giangregorio L., Greenspan S.L., Khosla S., Kostenuik P. et al. Proceedings of the 2018 Santa Fe Bone Symposium: Advances in the Management of Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019. № 22(1). P. 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.09.010>
- Ganesan K., Jandu J. S., Anastasopoulou C., Ahsun S., Roane D. Secondary Osteoporosis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
- Ebeling P.R., Nguyen H.H., Aleksova J., Vincent A. J., Wong P., Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2022. № 43(2). P. 240–313. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>
- Yano C., Yokomoto-Umakoshi M., Fujita M., Umakoshi H., Yano S., Iwahashi N. et al. Coexistence of bone and vascular disturbances in patients with endogenous glucocorticoid excess. *Bone Reports*. 2022. № 17. 101610 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101610>
- Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018. № 61(1). P. 7–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
- Delitala A.P., Scuteri A., Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. № 9(4). 1034 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
- Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *International Journal of Endocrinology*. 2017. 4602129 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
- Baykan E.K., Erdogan M., Ozen S., Darcan S., Saygili L.F. Aromatase deficiency, a rare syndrome: case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013. № 5(2). P. 129–132. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701920/>
- Rochira V., Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009. № 5(10). P. 559–68. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.176>
- Wibowo E., Wassersug R.J. Estrogen in Men. *American Scientist*. 2014. № 102(6). 452 p. DOI: <https://doi.org/10.1511/2014.111.452>
- Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko Ch.M., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in Male Physiology. *Physiological Reviews*. 2017. № 97(3). P. 995–1043. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2016>
- Kanis J.A., Harvey N.C., Liu E., Vandenput L., Lorentzon M., McCloskey E.V. et al. Primary Hyperparathyroidism Study Group. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporosis International*. 2023. № 34(3). P. 489–499. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06629-y>
- Porter J.L., Varacallo M. Osteoporosis. 2023. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
- Ensrud K.E., Crandall C.J. Osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(3):ITC17–32. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7326/AITC201708010>
- Varacallo M.A., Fox E.J. Osteoporosis and its complications. *The Medical clinics of North*. 2014;98(4):817–31. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.03.007>
- Capdevila-Reniu A., Navarro-López M., López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Revista Clínica Española*. 2021;221(2):118–24. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.09.006>
- Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Giangregorio L., Greenspan S.L., Khosla S., Kostenuik P. et al. Proceedings of the 2018 Santa Fe Bone Symposium: Advances in the Management of Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019;22(1):1–19. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.09.010>
- Ganesan K., Jandu J.S., Anastasopoulou C., Ahsun S., Roane D. Secondary Osteoporosis. 2023 Mar 2. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024 Jan. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
- Ebeling P.R., Nguyen H.H., Aleksova J., Vincent A.J., Wong P., Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2022;43(2):240–313. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>
- Yano C., Yokomoto-Umakoshi M., Fujita M., Umakoshi H., Yano S., Iwahashi N. et al. Coexistence of bone and vascular disturbances in patients with endogenous glucocorticoid excess. *Bone Reports*. 2022;17:101610. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101610>
- Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7–16. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
- Delitala A.P., Scuteri A., Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1034. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
- Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:4602129. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
- Baykan E.K., Erdogan M., Ozen S., Darcan S., Saygili L.F. Aromatase deficiency, a rare syndrome: case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013;5(2):129–32. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701920/>
- Rochira V., Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(10):559–68. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.176>
- Wibowo E., Wassersug R.J. Estrogen in Men. *American Scientist*. 2014;102(6):452. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1511/2014.111.452>
- Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko Ch.M., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in Male Physiology. *Physiological Reviews*. 2017;97(3):995–1043. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2016>
- Kanis J.A., Harvey N.C., Liu E., Vandenput L., Lorentzon M., McCloskey E.V. et al. Primary Hyperparathyroidism Study Group. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporosis International*. 2023;34(3):489–99. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06629-y>

17. Ala M., Jafari R. M., Dehpour A. R. Diabetes Mellitus and Osteoporosis Correlation: Challenges and Hopes. *Current Diabetes Reviews*. 2020. № 16(9). P. 984–1001. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399816666200324152517>
18. Varacallo M., Seaman T.J., Jandu J.S., Pizzutillo P. Osteopenia. *StatPearls Publishing; Treasure Island (FL)*: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763053/>
19. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018. № 61(1). P. 7–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
20. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017. № 69(8). P. 1521–1537. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40137>
21. Chotiyamwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020. № 16(8). P. 437–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
22. Orsolini G., Caimmi C., Viapiana O., Idolazzi L., Fracassi E., Gatti D. et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Calcified Tissue International*. 2017. № 101(1). P.17–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0253-8>
23. Phuan-Udom R., Lektrakul N., Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018. № 37(10). P. 2603–2610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>
24. Tanaka Y., Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018. № 40. P. 110–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.006>
25. Wysham K.D., Baker J.F., Shoback D.M. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2021. № 33(3). P. 270–276. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000789>
26. Barbulescu A., Vreju F.A., Criveanu C., Rosu A., Ciurea P. Osteoporosis in Systemic Lupus Erythematosus – Correlations with Disease Activity and Organ Damage. *Current Health Sciences Journal*. 2015. № 41(2). P. 109–114. DOI: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.41.02.04>
27. Wu F., Huang Y., Hu J., Shao Z. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density. *BMC Medicine*. 2020. № 18(1). 312 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01778-5>
28. Yang Y.J., Kim D.J. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. № 22(5). 2604 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052604>
29. Stellan A.J., Davies A., Compston J., Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease. *Quarterly Journal of Medicine*. 1985. № 57(223). P. 783–790. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2934760/>
30. van Bodegraven A. A., Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporosis International*. 2020. № 31(4). P. 637–646. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05234-w>
31. Bover J., Ureña-Torres P., Laiz Alonso A.M., Torregrosa J.V., Rodríguez-García M., Castro-Alonso C. et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrología (English Edition)*. 2019. № 39(3). P. 227–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.008>
32. Nador G., Ramasamy K., Panitsas F., Pratt G., Sadler R., Javaid M.K. Testing and management for monoclonal gammopathy of uncertain significance and myeloma patients presenting with osteoporosis and fragility fractures. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. № 58(7). P. 1142–1153 DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez127>
33. Kovvuru K., Kanduri S.R., Vaitla P., Marathi R., Gosi S., Garcia Anton D.F. et al. Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Medicina (Kaunas)*. 2020. № 19. P. 56(6). DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56060302>
34. Chen Y.W., Ramsok A.H., Coxson H.O., Bon J., Reid W.D. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019. № 156(6). P. 1092–1110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036>
35. Hung C., Muñoz M., Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2022. № 110(5). P. 562–575. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00826-3>
36. Rattray C. Idiopathic osteoporosis, Ehlers-Danlos syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and mast cell activation disorder in a 27-year-old male patient: A unique case presentation. *Clinical Case Reports Journal*. 2022. № 10(5). e05887 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5887>
17. Ala M., Jafari RM., Dehpour AR. Diabetes Mellitus and Osteoporosis Correlation: Challenges and Hopes. *Current Diabetes Reviews*. 2020;16(9):984–1001. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399816666200324152517>
18. Varacallo M, Seaman TJ, Jandu JS, Pizzutillo P. Osteopenia. 2023 Aug 4. StatPearls [Internet]. *StatPearls Publishing; Treasure Island (FL)*: 2024 Jan. (In English). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763053/>
19. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7–16. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
20. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521–37. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40137>
21. Chotiyamwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437–47. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
22. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Calcified Tissue International*. 2017;101(1):17–23. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0253-8>
23. Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(10):2603–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>
24. Tanaka Y, Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;40:110–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.006>
25. Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;33(3):270–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000789>
26. Barbulescu A, Vreju FA, Criveanu C, Rosu A, Ciurea P. Osteoporosis in Systemic Lupus Erythematosus – Correlations with Disease Activity and Organ Damage. *Current Health Sciences Journal*. 2015;41(2):109–14. (In English). DOI: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.41.02.04>
27. Wu F, Huang Y, Hu J, Shao Z. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density. *BMC Medicine*. 2020;18(1):312. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01778-5>
28. Yang YJ, Kim DJ. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2604. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052604>
29. Stellan AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease. *Quarterly Journal of Medicine*. 1985;57(223):783–90. (In English). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2934760/>
30. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporosis International*. 2020;31(4):637–46. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05234-w>
31. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrología (English Edition)*. 2019;39(3):227–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.008>
32. Nador G, Ramasamy K, Panitsas F, Pratt G, Sadler R, Javaid MK. Testing and management for monoclonal gammopathy of uncertain significance and myeloma patients presenting with osteoporosis and fragility fractures. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1142–53 (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez127>
33. Kovvuru K, Kanduri SR, Vaitla P, Marathi R, Gosi S, Garcia Anton DF et al. Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6). (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56060302>
34. Chen YW, Ramsok AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092–110. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036>
35. Hung C, Muñoz M, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2022;110(5):562–75. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00826-3>
36. Rattray C. Idiopathic osteoporosis, Ehlers-Danlos syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and mast cell activation disorder in a 27-year-old male patient: A unique case presentation. *Clinical Case Reports Journal*. 2022;10(5):e05887. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5887>

37. Процайло М.Д., Чорномидз І.Б., Горішний І.М., Воронцова Т.О. Синдром дисплазії сполучної тканини в системі диспансерного спостереження сімейного лікаря. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022. № 1. С. 95–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/24116-4944.2022.1.13258>
38. Цимбаліста О.Л., Гаврилюк О.І. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію. *Здоров'я дитини*. 2011. № 3(30). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21919>
39. Воловар О.С. Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба. *Український медичний часопис*. 2013. № 2(94). С. 188–192. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2013_2_36
40. Weaver C.M., Gordon C.M., Janz K.F., Kalkwarf H. J., Lappe J.M., Lewis R. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*. 2016. № 27(4). P. 1281–1386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
41. Lewiecki E.M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018. № 10(11). P. 209–223. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X18805759>
42. Lorentzon M., Branco J., Brandi M. L., Bruyère O., Chapurlat R., Cooper C. et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in Therapy*. 2019. № 36(10). P. 2811–2824. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
37. Protsaylo MD, Chornomydz IB, Horishnyy IM, Vorontsova TO. Connective Tissue Dysplasia Syndrome in the Dispensary Observation System of the Family Doctor. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2022;1:95–8. (in Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/24116-4944.2022.1.13258>
38. Tsybalyista OL, Havrylyuk OL. Syndrome of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children With Complicated Out-of-Hospital Pneumonia. *Child's Health*. 2011;3(30). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21919>
39. Volovar OS. Phenotype signs of connective tissue dysplasia in patients with diseases of the temporomandibular joint. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;2(94):188–92 (in Ukrainian).
40. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*. 2016;27(4):1281–386. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
41. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018;10(11):209–23. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X18805759>
42. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in Therapy*. 2019;36(10):2811–24. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Матеріал, наданий в статті, обґрунтовує необхідність подальших досліджень щодо етіопатогенетичних чинників та особливостей клінічного перебігу остеопорозу в осіб різних вікових груп.

The material presented in the article justifies the need for further research on etiopathogenetic factors and features of the clinical course of osteoporosis in people of different age groups.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Це дослідження не фінансувалося.
Стаття є самостійним дослідженням, яке не пов'язане з НДР кафедри внутрішньої медицини.

This study was not funded.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Барабаш Надія Євгенівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; площа Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: n.barabash@karazin.ua
тел. +38 (057) 340-73-25

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Barabash Nadiya Yevgenivna – MD, PhD, associate professor, Department of Internal Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: n.barabash@karazin.ua
tel.: +38 (057) 340-73-25

Author's contribution: research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Костіна Тетяна Віталіївна – лікар-інтерн загального терапевтичного відділення, Комунальне некомерційне підприємство «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області; Таранівське шосе, буд. 1Б, м. Зміїв, Харківська область, Україна, 63404;

e-mail: murkishna@gmail.com

тел. +38 (057) 473-33-78

Внесок автора: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті.

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; площа Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: tmttykhonova@karazin.ua

тел. +38 (057) 704-21-89

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Kostina Tetyana Vitaliyivna – intern doctor of the General Therapeutic Department, Communal non-profit enterprise «Zmiyiv Central District Hospital» of Zmiyiv District Council of Kharkiv Region; 1B Taranyvske road, Zmiyiv, Kharkiv region, Ukraine, 63404;

e-mail: murkishna@gmail.com

tel.: +38 (057) 473-33-78

Author's contribution: data analysis and interpretation, critical revision of the article.

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of the Department of Internal Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: tmttykhonova@karazin.ua

tel.: +38 (057) 704-21-89

Author's contribution: research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
01.03.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
13.03.2024

Опубліковано
Published
29.03.2024

**Щоквартальне науково-практичне
видання**

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ «МЕДИЦИНА»**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвієєнко*
Редактор випуску *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
М.Р. Спужак
Технічний редактор та комп'ютерна верстка
Л.Ю. Світайло

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
тел.: +38 (057) 705-12-36,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 14,99.
Наклад 100 пр. Зам. № _____

**Віддруковано у типографії видавництва
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, 4, м. Харків, Україна, 61022,
Тел.: +38 (057) 705-24-32**
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

Research and practice edition

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES «MEDICINE»**

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *TO.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
M.R. Spuzyak
Technical Editor & Computer layout
L.Yu. Svietailo

**The mock-up made
the School of Medicine
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
tel.: +38 (057) 705-24-32,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 14,99.
An edition of one hundred copies. Order № _____

**Printed by The Publishing House
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
tel.: +38 (057) 705-24-32
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2020.