



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)
УДК 61



Вісник Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Серія **МЕДИЦИНА**



The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University

Series
MEDICINE

No. 4(51)
Том 32 (2024)
Volume 32 (2024)



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXII
4(51) | 2024

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

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол №24 від 25.11.2024 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

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

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



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

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 theses 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
4(51) | 2024

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

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record No 24 of 25/11/2024)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

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

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 of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of 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 of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of 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 Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of 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 the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of 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 Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, 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 the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of 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. Клінічна 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 Інституту, завідувач відділу ургентної психіатрії та наркології 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 of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of 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 Albertovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yurii Hrihorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of 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 of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Linskyi Igor Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Institute, Head of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

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

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

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)

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

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

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Ошлянська О.А., Дзюблик І.В., Меланчук Н.А.**
Вплив інтерлейкіну-17
на перебіг ювенільних ідіопатичних артритів
Хасхачих Д.А.
Здобутки і перспективи терапії
гіперплазії ендометрія без атипії
у жінок репродуктивного віку
- Погорілий В.В., Коноплицький В.С.,
Михальчук Т.І., Димчина Ю.А., Коробко Ю.Є.**
Особливості ендоскопічного лікування
міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей
- Попов М.М., Огнівенко О.В., Самусенко Д.С.**
Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз
- Винниченко О.І., Москаленко Ю.В., Москаленко Р.А.**
Прогностичне значення експресії FOXP3 у пацієнтів
з метастатичним HER2-позитивним раком грудної залози
- Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С.,
Головко Т.О., Дем'яненко М.В.**
Кардіопульмональні взаємозв'язки
у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом
- Гладких Ф.В., Лядова Т.І.**
Оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки,
а також кондиціонованого середовища
мезенхімальних стовбурових клітин
на синтез тиреоїдних гормонів
при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті
- Волобуєва О.В.**
Цитокіновий профіль у хворих на оперізувальний герпес

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Ротшильд-Варібрус В.З., Савіна М.В., Фріцше Л.М.**
Відсутність продовольчої безпеки,
як мішень превенції суїциду (огляд літератури)
- Златкіна В.В., Тихонова Т.М., Богун Л.В.**
Показники ФНП-α
у гіпертензивних хворих із цукровим діабетом 2-го типу
з наявним ожирінням і без нього

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Мартим'янова Л.О., Каменська Е.П.,
Булига А.О., Сердюк К.О.**
Фібриляція передсердь з тромботичними ускладненнями.
Обґрунтування діагнозу та схема лікування
у відповідності до доказової медицини
(клінічний випадок)
- Лук'яненко Т.В., Лядова Т.І., Волобуєва О.В.**
Клінічний випадок реактивного артриту,
асоційованого із Y. enterocolitica

ORIGINAL RESEARCH

- Oshlyanska O.A., Dzyublyk I.V., Melanchuk N.A.**
The effect of interleukin-17
on the course of juvenile idiopathic arthritis
- Khaskhachykh D.A.**
Achievements and prospects of therapy
for non-atypical endometrial hyperplasia
in reproductive-aged women
- Pohoriliy V.V., Konopliyskyi V.S.,
Mikhalchuk T.I., Dymchyna Yu.A., Korobko Yu.Ye.**
Peculiarities of endoscopic treatment
of vesicoureteral reflux in children
- Popov M.M., Ohnivenko O.V., Samusenko D.S.**
State of local immunity in patients with furunculosis
- Vynnychenko O.I., Moskalenko Yu.V., Moskalenko R.A.**
The prognostic significance of FOXP3 expression in patients
with metastatic HER2-positive breast cancer
- Bohmat L.F., Shevchenko N.S.,
Holovko T.O., Demyanenko M.V.**
Cardiopulmonary interactions
in patients with juvenile idiopathic arthritis
- Hladkykh F.V., Liadova T.I.**
Evaluation of the effect of placental and spleen cryoextracts,
and conditioned medium
of mesenchymal stem cells,
on thyroid hormone synthesis
in experimental autoimmune thyroiditis
- Volobueva O.V.**
Cytokine profile in patients with Herpes Zoster

LITERATURE REVIEW

- Rothschild-Varibrus V.Z., Savina M.V., Fritzsche L.M.**
Food insecurity
as a target for suicide prevention (literature review)
- Zlatkina V.V., Tykhonova T.M., Bogun L.V.**
TNF-α levels
in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus
with and without obesity

A CASE FROM PRACTICE

- Martymianova L.O., Kamenska E.P.,
Bulyha A.O., Serdyuk K.O.**
Atrial fibrillation with thrombotic complications.
Justification of the diagnosis and treatment
regimen according to evidence-based medicine
(clinical case)
- Lukianenko T.V., Liadova T.I., Volobueva O.V.**
Clinical case of reactive arthritis
associated with Y. enterocolitica

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-01>
УДК: 616.72-002-053.6:613.956



Вплив інтерлейкіну-17 на перебіг ювенільних ідіопатичних артритів

Ошлянська О.А., <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>, e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

Дзюблик І.В., <https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>, e-mail: idzyublyk@ukr.net

Меланчук Н.А., <https://orcid.org/0000-0001-5977-3620>, e-mail: goditismyhope@gmail.com

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

The effect of interleukin-17 on the course of juvenile idiopathic arthritis

Oshlyanska O.A., <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>, e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

Dzyublyk I.V., <https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>, e-mail: idzyublyk@ukr.net

Melanchuk N.A., <https://orcid.org/0000-0001-5977-3620>, e-mail: goditismyhope@gmail.com

Shupyk National Healthcare University of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

діти, ювенільний артрит, перебіг, інтерлейкін-17, запалення, суглоби.

Для кореспонденції:

Меланчук Надія Адамівна

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: goditismyhope@gmail.com

© Ошлянська О.А., Дзюблик І.В.,
Меланчук Н.А., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є гетерогенною групою хронічних захворювань суглобів у дітей, які мають різний перебіг та прогноз, тому вони продовжують досліджуватись. У представленій частині дослідження визначався вміст розчинного IL-17-рецептора (TL-17R), IL-1 та γ -інтерферону в сироватці крові для оцінки ролі їх співвідношень та кооперації в перебігу захворювання при різних субваріантах ЮІА. Це дасть можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання та обрати правильну тактику лікування.

Мета роботи – визначення вмісту розчинного IL-17-рецептора, IL-1 та γ -інтерферону в сироватці крові для оцінки ролі їх співвідношень та кооперації в перебігу захворювання при різних субваріантах ЮІА.

Матеріали та методи. Проведений статистичний аналіз імунологічного обстеження, яке включало оцінку вмісту інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β та рецептора до IL-17 в сироватці крові за допомогою багатофакторного кореляційного та лінійного дисперсного аналізу даних. Проведений аналіз медичної документації 40 хворих на ЮІА, які протягом 2017–2019 рр. лікувались на клінічній базі кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Науково-практичного центру дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної Академії медичних наук України».

Результати та їх обговорення. Проведений аналіз вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА залежно від субваріанту показав, що вміст IL-1 β в сироватці крові був значно підвищений лише при системному сЮІА, що було достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж при інших ЮІА. Підвищення його вмісту виявлене у 2/3 пацієнтів, причому він був вище ($p < 0,05$) у підлітків, порівняно з дітьми 4–12 років.

У ході аналізу залежності від віку найвищі значення IL-17R були у середній віковій групі. Отримані дані свідчать про компенсаторну цінність підвищення IL-17R та одночасну ініціацію запальних і протизапальних процесів при загостренні ЮІА. Рівень IL-17R у сироватці крові був найвищим більшою мірою у хворих на пЮІА та ентезис еЮІА, у цих групах також відзначена найбільша частота виявлення підвищення IL-17R. Аналогічної закономірності при сЮІА не спостерігали. Отримані дані свідчать про компенсаторну роль його підвищення та одночасної ініціації запальних та протизапальних процесів при активному запальному процесі на тлі ЮІА.

Оцінка співвідношення стимулюючих та інгібуючих цитокінів показала, що у пацієнтів з увеїтом співвідношення IFN- γ /IL-1 β ($4379,29 \pm 476,83$) було вищим, ніж при інших ЮІА (від $60,84 \pm 14,92$ при оЮІА до $105,20 \pm 66,01$ при пЮІА) та IFN- γ /IL-17R ($4474,01 \pm 3899,19$ проти $20,14 \pm 11,48$ при оЮІА до $934,55 \pm 931,37$ при сЮІА). Зростання співвідношення IL-1 β /IL-17R було характерне лише для сЮІА ($34,12 \pm 26,17$).

Висновки. Баланс цитокінів визначає спрямованість запального процесу при ЮІА. Найбільш несприятлива наявність підвищення IL-1 β /IL-17R. Співвідношення IFN- γ /IL-1 β та IFN- γ /IL-17R можна розглядати як потенційні маркери увеїту та IL-1 β /IL-17R – сЮІА.

Для цитування:

Ошлянська О.А., Дзюблик І.В., Меланчук Н.А. Вплив інтерлейкіну-17 на перебіг ювенільних ідіопатичних артритів. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 4(51). С. 453–463. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-01>

Key words:

children, juvenile arthritis, course, interleukin-17, inflammation, joints.

For correspondence:

Melanchuk Nadiya Adamivna
Shupyk National Healthcare University
of Ukraine of the Ministry of Health of
Ukraine, Department of Pediatrics, Child-
ren's Infectious Diseases, Immunology
and Allergology;
9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: goditismyhope@gmail.com

© Oshlyanska O.A., Dzyublyk I.V.,
Melanchuk N.A., 2024

ABSTRACT

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of chronic joint diseases in children who have different course and prognosis, so they continue to be investigated. In the presented part of the study, the content of soluble IL-17-receptor, IL-1 and γ -interferon in blood serum was determined to assess the role of their ratios and cooperation in the course of the disease in various subvariants of JIA. This will make it possible to predict the further course of the disease and choose the right treatment tactics.

Purpose. The aim is to study the influence of interleukin 17 on the course of idiopathic arthritis.

Materials and Methods. A statistical analysis of the immunological examination was carried out, which included the assessment of the content of interferon- γ , interleukin-1 β and IL-17 receptor in blood serum using multivariate correlation and linear dispersion analysis of data. An analysis of the medical documentation of 40 patients with JIA, who during 2017–2019 at the clinical base of the Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Immunology and Allergology of P.L. Shupyk Scientific and Practical Center for Pediatric Rheumatology and Transitional Support of Children and Adolescents with Rheumatic Diseases State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Results. The analysis of the content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with JIA, depending on the subvariant, showed that the content of IL-1 β in the blood serum was significantly increased only in sJIA, which was significantly ($p < 0.05$) higher than in other JIA. An increase in its content was found in 2/3 of patients, and it was also higher ($p < 0.05$) in teenagers compared to children aged 4–12 years.

And when analyzing depending on age, the highest values of IL-17R were in the middle age group. The obtained data indicate the compensatory value of the increase of IL-17R and the simultaneous initiation of inflammatory and anti-inflammatory processes in the exacerbation of JIA.

The level of IL-17R in blood serum was the highest to a greater extent in patients with pJIA and eJIA, in these groups the highest frequency of detection of increased IL-17R was also noted. A similar regularity was not observed in sJIA. The obtained data indicate the compensatory role of its increase and the simultaneous initiation of inflammatory and anti-inflammatory processes during an active inflammatory process against the background of JIA.

The assessment of the ratio of stimulating and inhibitory cytokines showed that in patients with uveitis the ratio of IFN- γ /IL-1 β (4379.29 ± 476.83) was higher than in other JIA (from 60.84 ± 14.92 in oJIA to 105.20 ± 66.01 in pJIA) and IFN- γ /IL-17R (4474.01 ± 3899.19 vs. 20.14 ± 11.48 in pJIA to 934.55 ± 931.37 in sJIA). An increase in the IL-1 β /IL-17R ratio was characteristic only for sJIA (34.12 ± 26.17).

Conclusions. The balance of cytokines determines the directionality of the inflammatory process in JIA. The most unfavorable is the presence of increased IL-1 β /IL-17R. The ratio of IFN- γ /IL-1 β and IFN- γ /IL-17R can be considered as potential markers of uveitis and IL-1 β /IL-17R – cJIA.

For citation:

Oshlyanska OA, Dzyublyk IV, Melanchuk NA. The effect of interleukin-17 on the course of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):453–463. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-01>

ВСТУП

Відтоді, як у 1993 році був винайдений цей гомологічний із тропними до Т-клітин вірусами цитокінів, розпочалася ера вивчення ролі інтерлейкіну-17 (ІЛ-17)

INTRODUCTION

Since this homology to T-cell tropic cytokine viruses was invented in 1993, the era of studying the role of interleukin-17 (IL-17) in various physiological and patho-

в різноманітних фізіологічних та патологічних процесах в організмі людини. Після відкриття субпопуляції синтезуючих його Т-лімфоцитів – так званих Т-хелперів-17 (Th17) – розуміння властивостей цього цитокіну отримало значний подальший розвиток.

Молекулярний аналіз показав, що ІЛ-17 не схожий за будовою з іншими відомими цитокінами, оскільки характеризується незвичайною складчастою структурою цистеїнового вузла. Зрештою були відкриті ще кілька цитокінів, структурно подібні до першого винайденого інтерлейкіну-17А(ІЛ-17А). Усі ці молекули були згруповані в сімейство ІЛ-17, яке включає шість членів від ІЛ-17А до інтерлейкіну-17F (ІЛ-17F). ІЛ-17А та ІЛ-17F можуть утворювати як гомодимери, так і гетеродимери (ІЛ-17А/Ф), тоді як інтерлейкін-17В(ІЛ-17В), інтерлейкін-17С (ІЛ-17С), інтерлейкін-17D (ІЛ-17D) та інтерлейкін-17Е (ІЛ-17Е) існують лише в гомодимерному стані [2, 11].

Активовані Th17 продукують ІЛ-17А, ІЛ17F, інтерлейкін-21(ІЛ-21), інтерлейкін-22(ІЛ-22) і гранулоцитарно-макрофагальний фактор росту (GM-CSF). Водночас Th17 експресують рецептор для інтерлейкіну-23 (ІЛ-23) (ІЛ-23R), який зв'язує ІЛ-23, необхідний для виживання та проліферації цієї субпопуляції лімфоцитів. Сформульований пізніше термін «вісь ІЛ-23/ІЛ-17» підкреслює залежність синтезу ІЛ-17 від індукції лімфоцитів під впливом ІЛ-23 [5]. Згідно з оновленою парадигмою Th1/Th2, Tregs та Th17 диференціюються в певному цитокіновому середовищі. Для диференціації клітини в Th17 необхідна наявність у ньому фактора росту пухлини-β, ІЛ-6 та ІЛ-21, тоді як сам по собі фактор росту пухлини-β пригнічує розвиток Th17, і ініціює її диференціацію регуляторний Т-лімфоцит (Tregs). Як відомо, наївні CD4+Т-лімфоцити можуть диференціюватися в патогенний або непатогенний фенотип Th17 залежно від присутності в їх мікрооточенні певного підтипу фактора росту пухлини-β. За наявності фактора росту пухлини-β1 та ІЛ-6 Th17 здатні синтезувати ІЛ-17, але не можуть викликати автоімунну патологію (для цього необхідна коstimуляція ІЛ-23). На відміну від цього, під дією фактора росту пухлини-β3 з ІЛ-6 Th17 провокують автоімунне запалення [1]. Сьогодні ідентифікована ще одна підгрупа регуляторних Th17 (rTh17) з експресією протизапального цитокіну ІЛ-10, які винайдені при автоімунних захворюваннях, і зумовлюють можливість розвитку у Th17 і протизапальних властивостей [5]. Крім того, протизапальний ефект досягається при зворотній диференціації Treg у фенотип Th17 за умови їх індукції FoxP3, також Th17 можуть набувати функціональних характеристик клітин Th1, синтезуючи інтерферон-γ.

Нещодавно було показано, що крім Th17, ІЛ-17 також може вироблятися іншими клітинами: цитотоксичними Т-лімфоцитами, γδТ-клітинами, вродженими лімфоїдними клітинами-3 (ІЛС3), інваріантними природними Т-кілерами (iNKT), природними кілерами (NK), нейтрофілами, макрофагами [5]. До того ж певні різновиди ІЛ-17 синтезуються і неімунними клітинами: ІЛ-17В – епітеліоцитами шлунково-кишкового тракту та клітинами підшлункової залози, ІЛ-17D – міоцитами та епітеліоцитами, ІЛ-17Е – тучними клітинами, ІЛ-17С – клітинами тимуса та селезінки [10].

logical processes in the human body has begun. After the discovery of a subpopulation of T-lymphocytes synthesizing it – the so-called T-helper-17 (Th17) – the understanding of the properties of this cytokine received a significant further impetus.

Molecular analysis showed that the IL-17 is not similar in structure to other known cytokines, since it is characterized by an unusual folded structure of the cysteine node, in the end several more cytokines were discovered, structurally similar to the first invented interleukin-17A (IL-17A). All these molecules were grouped into the IL-17 family, which includes six members from IL-17A to interleukin-17F (IL-17F). IL-17A and IL-17F can form both homodimers and heterodimers (IL-17A/F), while interleukin-17B (IL-17B), interleukin-17C (IL-17C), interleukin-17D (IL-17D) and interleukin-17E (IL-17E) exist only in the homodimeric state [2, 11].

Activated Th17 produces IL-17A, IL17F, interleukin-21 (IL-21), interleukin-22 (IL-22), and granulocyte-macrophage growth factor (GM-CSF). At the same time, Th17 expresses the receptor for interleukin-23 (IL-23) (IL-23R), which binds the IL-23 necessary for the survival and proliferation of this subpopulation of lymphocytes. The term «IL-23/IL-17 axis» formulated later emphasizes the dependence of IL-17 synthesis on the induction of lymphocytes under the influence of IL-23 [5]. According to the updated Th1/Th2 paradigm, Tregs and Th17 differentiate in a specific cytokine environment. To differentiate a cell in Th17, it is necessary to have a tumor growth factor – β, IL-6 and IL-21, while the tumor growth factor itself – β inhibits the development of Th17 and initiates its differentiation regulatory T-lymphocyte (Tregs). As is known, naive CD4+ T-lymphocytes can differentiate into pathogenic or non-pathogenic phenotype Th17 depending on the presence in their microenvironment of a certain subtype of tumor growth factor-β. In the presence of a tumor growth factor, β1 and IL-6 Th17 are able to synthesize IL-17, but cannot cause autoimmune pathology (this requires IL-23 costimulation). In contrast, under the influence of tumor growth factor, β3 of the Th17 IL-6 provoke autoimmune inflammation [1]. Today, another subgroup of regulatory Th17 (rTh17) has been identified with the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10, which are invented in autoimmune diseases, and determine the possibility of development of Th17 and anti-inflammatory properties [5]. In addition, the anti-inflammatory effect is achieved by the reverse differentiation of Treg into the Th17 phenotype, provided they are induced by FoxP3, and Th17 can acquire the functional characteristics of Th1 cells by synthesizing interferon-γ.

It has recently been shown that, in addition to Th17, IL-17 can also be produced by other cells: cytotoxic T-lymphocytes, γδ T-cells, innate lymphoid cells-3 (ILC3), invariant natural T-killers (iNKT), natural killers (NK), neutrophils, macrophages [5]. In addition, certain types of IL-17 are synthesized by non-immune cells: IL-17V – epitheliocytes of the gastrointestinal tract and pancreatic cells, IL-17D – myocytes and epitheliocytes, IL-17E – mast cells, IL-17S – cells of the thymus and spleen [10].

Biological effects IL-17 mediated by its binding to the IL-17 receptor (IL-17R) [6]. Five receptors for IL-17 have been identified, all containing a common part of SEFIR (SEF/IL-17R), which binds to the Act1 adapter,

Біологічні ефекти ІЛ-17 опосередковані зв'язуванням його з рецептором до ІЛ-17 (ІЛ-17R) [6]. Ідентифіковано п'ять рецепторів для ІЛ-17, усі вони містять спільну частину SEFIR (SEF/IL-17R), яка зв'язується з адаптером Act1, далі з убіквітином E3, після чого відбувається рекрутування фактора 6 [2]. Після зв'язування ліганду рецептори до ІЛ-17 утворюють димери, за винятком рецептора ІЛ-17D (CD93). ІЛ-17A/A, ІЛ-17A/F та ІЛ-17F/F можуть індукувати утворення ІЛ-17RA/RC та ІЛ-17RC/RC. Крім того, ІЛ-17A/A зв'язує ІЛ-17RA/RD. Утворення димерів рецепторів індукуює трансдукцію сигналу [11]. ІЛ-17 та ІЛ-17F передають сигнали через спільний рецептор [1].

Відрізняється профіль експресії рецепторів до різних ІЛ-17 в тканинах організму людини: ІЛ-17RC переважно експресується в епітеліальних клітинах передміхурової залози, нирок і суглобів, ІЛ-17RA – на гемопоетичних клітинах, фібробластах, остеокластах, остеобластах, моноцитах та синовіоцитах [5]. Різний розподіл рецепторів у тканинах та різна афінність зв'язування кожної субодиниці ліганду забезпечує тканинспецифічну передачу сигналу.

Основна фізіологічна активність ІЛ-17A, найбільш вивченого представника сімейства ІЛ-17, полягає в протиінфекційному [5]. ІЛ-17 діє в організмі частіше як прозапальний цитокін, який може індукувати вивільнення певних хемокинів (CXCL1, -5, -8, -9 і -10 і CCL2 і -20), факторів гранулопоезу (колонієстимулюючий фактор гранулоцитів), цитокінів (ІЛ-6, фактор некрозу пухлин та ІЛ-1), індукувати дендритні клітини і моноцити, стимулювати остеокласти, активізувати матриксні металопротеїнази і антимікробні пептиди мезенхімальних клітин. Це призводить до накопичення нейтрофілів і моноцитів у тканині та пов'язує вроджений і адаптивний імунітет [8]. Макрофаги та нейтрофіли синтезують b-дефензини, ліпокаліни, білки S100, лактоферини та регенеруючі білки, що необхідно для лізису патогенів і ремоделювання запалених тканин [10].

Мішенями ІЛ-17 є не тільки імунні клітини, але й епітеліальні, ендотеліальні та інші стромальні клітини (фібробласти, остеобласти, хондроцити та синовіоцити) [1]. У 1999 р. було визначено, що ІЛ-17 здатний стимулювати кератиноцити, диференціацію дендритних клітин, проліферацію В-лімфоцитів, що синтезують автоантитіла [10]. Активація нейтрофілів ІЛ-17 призводить до вироблення цитотоксичних медіаторів, таких як вільні кисневі радикали та еластаза, що призводить до пошкодження тканин і також індукуює автозапалення [6]. Трансдукція сигналу від ІЛ-17A до ядерного фактора NF-κB не тільки сприяє синтезу ІЛ-1, але й водночас активує цикл зворотного зв'язку, що припиняє надмірну активацію каскаду NF-κB [10]. Проте ефекти ІЛ-17 недостатні для персистенції запальної відповіді, для цього включаються синергічні цитокіни, в першу чергу, фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-1β, тому вивчення їх взаємодії є вкрай цікавим питанням.

Генетичні дослідження показали, що сім алельних варіантів генів сімейства ІЛ-17 мали значні зв'язки з ризиком розвитку 18 захворювань людини, з них 4 варіанти (ІЛ-17A rs2275913, ІЛ-17A rs8193037, ІЛ-17F rs1889570, ІЛ-17F rs763780) були найбільш тісно пов'язані зі схильністю до 6 захворювань

then to ubiquitin E3, after which factor 6 is recruited [2]. After ligand binding, receptors for IL-17 form dimers, with the exception of the IL-17D receptor (CD93). IL-17A/A, IL-17A/F and IL-17F/F can induce the formation of IL-17RA/RC and IL-17RC/RC. In addition, IL-17A/A binds the IL-17RA/RD. The formation of receptor dimers induces signal transduction [11]. IL-17 and IL-17F transmit signals through a common receptor [1].

The expression profile of receptors for various IL-17 in the tissues of the human body differs: IL-17RC is mainly expressed in epithelial cells of the prostate gland, kidneys and joints, IL-17RA on hematopoietic cells, fibroblasts, osteoclasts, osteoblasts, monocytes and synovocytes [5]. Different distribution of receptors in tissues and different binding affinity of each ligand subunit provides tissue-specific signal transmission.

The main physiological activity of IL-17A, the most studied representative of the IL-17 family, is anti-infective [5]. IL-17 acts in the body more often as a pro-inflammatory cytokine, which can induce the release of certain chemokines (CXCL1, -5, -8, -9 and -10 and CCL2 and -20), granulopoiesis factors (granulocyte colony-stimulating factor), cytokines (IL-6, tumor necrosis factor and IL-1), induce dendritic cells and monocytes, stimulate osteoclasts, activate matrix metalloproteinases and antimicrobial peptides of mesenchymal cells. This leads to the accumulation of neutrophils and monocytes in the tissue and binds innate and adaptive immunity [8]. Macrophages and neutrophils synthesize b-defensins, lipocalins, S100 proteins, lactoferrin and regenerating proteins, which is necessary for pathogen lysis and remodeling of inflamed tissues [10].

The targets of IL-17 are not only immune cells, but also epithelial, endothelial and other stromal cells (fibroblasts, osteoblasts, chondrocytes and synovocytes) [1]. 1999 was marked by the discovery that IL-17 is able to stimulate keratinocytes, differentiation of dendritic cells, proliferation of B-lymphocytes synthesizing autoantibodies [10]. Activation of neutrophils IL-17 leads to the production of cytotoxic mediators, such as free oxygen radicals and elastase, which leads to tissue damage and also induces autoinflammation [6]. Transduction of the signal from the IL-17A to the NF-κB nuclear factor not only promotes IL-1 synthesis, but at the same time activates the feedback cycle, which stops the excessive activation of the NF-κB cascade [10]. However, the effects of IL-17 are insufficient for the persistence of the inflammatory response, for this synergistic cytokines are included, primarily tumor necrosis factor and interleukin-1β, so the study of their interaction is an extremely interesting question.

Genetic studies have shown that seven allelic variants of the genes of the IL-17 family had significant associations with the risk of developing 18 human diseases, of which 4 variants (IL-17A rs2275913, IL-17A rs8193037, IL-17F rs1889570, IL-17F rs763780) were most densely associated with predisposition to 6 human diseases, including rheumatoid arthritis [9]. Features of the IL-17S and -D receptor genes did not demonstrate a causal effect on the development of autoimmune diseases, while the allelic polymorphism of the IL-17A receptor gene was associated with an increased risk of their development [3]. There is also a connection between the features of IL-23 receptor genes with the

людини, зокрема, з ревматоїдним артритом [9]. Особливості генів рецепторів до ІЛ-17С та -D не продемонстрували причинного впливу на розвиток аутоімунних хвороб, тоді як алельний поліморфізм гена рецептора до ІЛ-17А асоціювався з підвищенням ризиком їх розвитку [3]. Також виявлений зв'язок між особливостями генів рецептора до ІЛ-23 з виявленням HLA-B27 у пацієнтів з псоріатичним артритом [11]. Генетичні дослідження свідчили і про тісний зв'язок між алелями 7488A/G і 7383A/G гена ІЛ-17F з високим ризиком розвитку тяжких форм ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) [5].

На основі зазначених досліджень, які показали роль вісі ІЛ-23/ІЛ-17 у патогенезі ЮІА, були проведені клінічні дослідження для оцінки ефекту анти-ІЛ-23-імунобіологічних препаратів у лікуванні цього захворювання. Зокрема, доведено, що устекінумаб (людське моноклональне антитіло, яке блокує субодиницю p40 ІЛ-12 та ІЛ-23, запобігаючи їх зв'язуванню з мембранними рецепторами) ефективний при псоріазі, псоріатичному артриті і хворобі Крона у дорослих [2]. Сьогодні у дорослих зареєстровані вже декілька блокувачів ІЛ-23 (устекінумаб, гузелькінумаб, тилдракізумаб, ризанкізумаб) при псоріатичному артриті, та блокувачів ІЛ-17 та його рецепторів (секукінумаб, іксекізумаб, бродалумаб) при псоріатичному артриті та спондилоартриті [2]. Дослідження JUNIPER у дітей показало, що секукінумаб можна успішно використовувати у дітей при псоріатичному артриті та ентезит-артриті, оскільки його застосування приводило до швидкого покращення стану при артриті, дактиліті і ентезиті, зменшення ризику спалахів хвороби. За його результатами секукінумаб схвалений як FDA, так і EMA для їх лікування [5].

Доведено, що генетично високе співвідношення ІЛ-17А/ІЛ-17РА може збільшити ризик ревматоїдного артриту у дорослих, показано вплив цієї ланки на активацію неспецифічної імунної відповіді та зростання вмісту ІЛ-17 у крові дітей з ЮІА [5, 7], відмічена роль поляризації субпопуляцій регуляторних клітин при системному ЮІА (сЮІА) під впливом надмірної кількості ІЛ-17 [12, 13], проте оцінка вмісту рецептора до ІЛ-1 та можливостей його кооперації із іншими прозапальними цитокінами при ЮІА ще не проводилася.

Мета роботи – визначення вмісту розчинного ІЛ-17-рецептора, ІЛ-1 та γ -інтерферону в сироватці крові для оцінки ролі їх співвідношень та кооперації в перебігу захворювання при різних субваріантах ЮІА.

detection of HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis [11]. Genetic studies also showed a tight relationship between the alleles of the 7488A/G and 7383A/G gene IL-17F with a high risk of developing severe forms of juvenile idiopathic arthritis (JIA) [5].

Based on these studies, which showed the role of the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of JIA, clinical studies were conducted to assess the effect of anti-IL-23-immunobiological drugs in the treatment of this disease. In particular, ustekinumab (a human monoclonal antibody that blocks the subunit p40 IL-12 and IL-23, preventing their binding to membrane receptors) has been proven to be effective in psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease in adults [2]. Today, several IL-23 blockers (ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab) for psoriatic arthritis and IL-17 blockers and its receptors (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) for psoriatic arthritis and spondyloarthritis have already been registered in adults [2]. The JUNIPER study in children showed that secukinumab can be successfully used in children with psoriatic arthritis and enthesitis arthritis, since its use led to a rapid improvement in arthritis, dactylitis and enthesitis, reducing the risk of outbreaks of the disease. According to its results, secukinumab is approved by both FDA and EMA for their treatment [5].

It is proved that a genetically high IL-17A/IL-17RA ratio can increase the risk of rheumatoid arthritis in adults, the influence of this link on the activation of a nonspecific immune response and an increase in the blood IL-17 content of children with JIA is shown [5, 7], the role of polarization of subpopulations of regulatory cells in systemic JIA is noted (sJIA) under the influence of an excessive amount of IL-17 [12, 13], however, the content of the IL-1 receptor and the possibilities of its cooperation with other pro-inflammatory cytokines in JIA have not yet been evaluated.

Objective – determination of the content of soluble IL-17-receptor, IL-1 and γ -interferon in blood serum to assess the role of their ratios and cooperation in the course of the disease in various subvariants of JIA.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2017–2019 рр. на клінічній базі кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Науково-практичного центру дитячої ревматології та токсико-інфекційної дитячої та підліткової респіраторної захворюваності Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» обстежено 40 хворих на ювенільний

MATERIALS AND METHODS

During 2017–2019 40 patients with JIA were examined at the clinical base of the Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology of the P.L. Shupyk National HealthCare University of Ukraine. The clinical study was conducted with the permission of the Ethical Commission on Ethics of the of the P.L. Shupyk National HealthCare University of Ukraine (dated 20.11.2017).

All children underwent a general clinical examination, immunological examination which included an assess-

ідіопатичний артрит. Клінічне дослідження було проведене з дозволу етичної комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. (від 20.11.2017 р.).

Всім дітям проведено загальноклінічне обстеження, імунологічне обстеження, яке включало оцінку вмісту інтерферону- γ , інтерлейкіну 1β та рецептора до ІЛ-17 у сироватці крові.

Прозапальні цитокіни у сироватці крові визначені за допомогою методу сендвіч-варіанту зв'язаного імуносорбентного тесту.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою пакета програм Microsoft Excel з використанням багатфакторного кореляційного та лінійного дисперсного методів аналізу.

ment of the content of interferon- γ , interleukin 1β and a receptor for IL-17 in blood serum.

Serum proinflammatory cytokines are determined by the sandwich variant method of the bound immunosorbent test.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the Microsoft Excel software package using multi-factor correlation and linear disperse analysis methods.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Основна клінічна характеристика обстежених хворих на ЮІА наведена в таблиці 1.

The main clinical characteristics of the examined patients with JIA are given in Table 1.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з ЮІА
Table 1. Clinical characteristics of examined patients with JIA

Клінічні особливості / Clinical features		Кількість хворих Number of patients, n (%)	M $\pm$ SD (ранг / rank)
Стать / Gender	Дівчатка / female	72,5	
	Хлопчики / male	27,5	
Вік / Age			9,86 (2–17)
Тривалість хвороби Duration of illness			4,21 (0–13)
Субваріант ЮІА Subvariant JIA	Олігоартрит (оЮІА) / Oligoarthritis (oJIA)	27,5	
	Серопозитивний поліартрит (пЮІА РФ+) / Seropositive polyarthritis (pJIA RF+)	5	
	Серонегативний поліартрит (пЮІА РФ-) / Seronegative polyarthritis (pJIA RF-)	37,5	
	Системний (сЮІА) / Systemic arthritis (sJIA)	15	
	Ентезит-артрити (еЮІА) / enthesitic arthritis (eJIA)	12,5	
	Псоріатичний артрит (псА) / Psoriatic arthritis (PsA)	2,5	
Коморбідність / Comorbidity	Увеїт / uveitis	12,5	
	затримка росту / growth retardation	12,5	
	функціональна недостатність / growth retardation	80	1,55 (0–3)
Лікування / Treatment	Системні глюкокортикостероїди (сГК) / Systemic glucocorticosteroids (SGCs)	30	
	Інтраартикулярні глюкокортикостероїди (іаГК) / intra-articular corticosteroid (IAST)	50	
	Метотрексат / Methotrexate	82,5	
	Інші базової хворобо-модифікувальної терапії (БХМТ) / other basic disease-modifying therapy (dmts)	22,5	
	Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	55	
	Інгібітори фактора некрозу пухлин (іФНП) / Tumor necrosis factor inhibitors (TNF inhibitor)	55	
	Інтерлейкін-6 (іІЛ-6) / Interleukin-6 (iIL-6)	22,5	

Проаналізовано вміст досліджуваних прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА залежно від віку (табл. 2). Найвищі значення ІЛ-17R були у середній віковій групі. Отримані дані свідчать

Analyzed the content of studied proinflammatory cytokines in the serum of patients with JIA depending on age (Table 2). The highest IL-17R values were in the middle age group. The obtained data indicate the

про компенсаторну цінність підвищення IL-17R та одночасну ініціацію запальних і протизапальних процесів при загостренні ЮІА.

compensatory value of increasing IL-17R and the simultaneous initiation of inflammatory and anti-inflammatory processes during exacerbation of JIA.

Таблиця 2. Вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-17R, IFN- γ у хворих на ЮІА залежно від віку
Table 2. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17R, IFN- γ in patients with JIA depending on age

Показник, пг/мл Indicator pg/mL		Значення показника у відповідній віковій групі The value of the indicator in the corresponding age group			Всі хвор на ЮІА All JIA (n=40)	Нормальні значення Normal values
		1–3 р. (n=6)	4–12 р. (n=19)	13–17 р. (n=15)		
IL-1 β	абс.знач. пг/мл absolute value pg/mL	10,75 $\pm$ 2,89	6,69 $\pm$ 0,86	16,69 $\pm$ 8,32*	10,91 $\pm$ 3,16	0–5,0
	% підвищ. знач. increased value pg/mL	4 (66,6)	12 (63,15)	11 (73,33)	29 (72,5)	
IL-17R	абс.знач. пг/мл absolute value pg/mL	84,76 $\pm$ 50,61	1849836,4 $\pm$ 176751	35153,46 $\pm$ 28455	890990,83 $\pm$ 840350	23,8 –97,9
	% підвищ. знач. increased value pg/mL	2 (33,3)	6 (31,57)	9 (60)*	17 (42,5)	
IFN- γ	абс.знач. пг/мл absolute value pg/mL	1239,143 $\pm$ 533,87**	1933 $\pm$ 1504,44	656,5 $\pm$ 295,4	1364,8 $\pm$ 736	0–50,0
	% підвищ. знач. increased value pg/mL	6 (100)	19 (100)	15 (100)	40 (100)	

Примітки:

- *різниця вірогідна у порівнянні з показником дітей середнього віку;
**Різниця вірогідна у порівнянні з показником у підлітків.

Notes:

- *significant difference compared to middle-aged children;
**significant difference compared to adolescents.

Проведений аналіз вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА залежно від субваріанту (табл. 3) показав, що вміст IL-1 β у сироватці крові був значно підвищений лише при системному сЮІА, що було достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж при інших ЮІА. Підвищення його вмісту виявлене у 2/3 пацієнтів, причому також був вище ($p < 0,05$) у підлітків, порівняно з дітьми 4–12 років.

The analysis of the content of pro-inflammatory cytokines in serum in patients with JIA depending on the subvariant (Table 3) showed that the content of IL-1 β in serum was significantly increased only with SJIA, which was significantly ($p < 0.05$) higher than with other JIA. An increase in its content was found in 2/3 of patients, and was also higher ($p < 0.05$) in adolescents compared to children 4–12 years old.

Таблиця 3. Вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-17R, IFN- γ у хворих на ЮІА залежно від субваріанту
Table 3. Content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17R, IFN- γ in patients with JIA depending on the subvariant

Показник Indicator	Значення показника у хворих з різними субваріантами ЮІА The value of the indicator in patients with different subvariants of JIA				
	сЮІА sJIA	Спондилоартропатії (еА+ПсА) Spondyloarthropathies (eA+PsA)	пЮІА pJIA	оЮІА oJIA	пацієнти з ЮІА-асоційованим увеїтом Patients with JIA-associated uveitis
IL-1 β	30,15 $\pm$ 17,09	6,27 $\pm$ 1,11*	8,6 $\pm$ 0,87*	6,71 $\pm$ 0,91*	7,89 $\pm$
IL-17R	7,52 $\pm$ 7,12	22723,66 $\pm$ 16022,54	2058936,0 $\pm$ 35,21	41778,51 $\pm$ 3456,18	4832,71 $\pm$ 6,71
IFN- γ	1273,33 $\pm$ 78,98	439,83 $\pm$ 206,21	495,19 $\pm$ 65,46*	3096,5 $\pm$ 876,76	7029,2 $\pm$ 78,60

Примітка:

- * різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на сЮІА ($p < 0,05$).

Note:

- * the difference is significant compared to the indicator in patients with sJIA ($p < 0.05$).

Як видно з таблиці 3, вміст IFN- γ був вище норми абсолютно в усіх випадках з ЮІА, можливо, це відображало його провідну роль у ініціації загострення хвороби. Максимальні показники спостерігалися при олігоартриті оЮІА, особливо у випадках наявності увеїту у дітей молодшого віку. IL-17R був максимальним у хворих на пЮІА та на ентезит еЮІА, а при сЮІА такої закономірності не відмічено.

Отримані дані показали, що рівень IL-1 β достовірно підвищений тільки при сЮІА. Це виявлено у 2/3 хворих, вище ($p < 0,05$) у підлітків (19,09 $\pm$ 3,32 пг/мл).

As can be seen from Table 3, the content of IFN- γ was increased above normal in absolutely all cases with JIA, perhaps this reflected its leading role in initiating an exacerbation of the disease. Maximum values were observed in oJIA, especially in cases of uveitis in young children. IL-17R was maximal in patients with pJIA and eJIA, and such a pattern was not noted in SJIA.

The data obtained showed that the level of IL-1 β significantly increased only in SJIA. This was found in 2/3 of patients, higher ($p < 0.05$) in adolescents (19.09 $\pm$ 3.32 pg/ml).

Існують повідомлення в літературі, що при олиго-артикулярних та поліартікулярних варіантах ЮІА підвищується вміст ІЛ-17, порівняно зі здоровими дітьми [5, 7] в більшій мірі, у пацієнтів з більшою кількістю уражених суглобів [4], при ураженні кульшових суглобів та в активній стадії хвороби (пропорційно ШОЕ та СРБ) [7]. Відзначено збільшення в периферичній крові пацієнтів із системним ЮІА кількості Th17 з одночасним підвищенням вмісту Treg, що експресують ІЛ-17, які втратили пригнічувальну функцію під впливом ІЛ-1 [2].

Отримані результати підтвердили проаналізовані дані з наукових джерел. Рівень ІЛ-17R у сироватці крові був найвищим в більшій мірі у хворих на пЮІА та еЮІА, у цих групах також відзначена найбільша частота виявлення підвищення ІЛ-17R. Аналогічної закономірності при сЮІА не спостережено. Отримані дані свідчать про компенсаторну роль його підвищення та одночасної ініціації запальних та протизапальних процесів при активному запальному процесі на тлі ЮІА.

Проаналізовано потенційний вплив вмісту зазначених цитокінів у сироватці крові на активність ЮІА. Основні показники, що відображають активність системного запалення при аутоімунному процесі та основний маркер активності ЮІА (JADAS 27) наведені в таблиці 4.

There are reports in the literature that with oligo-articular and polyarticular variants of JIA, the IL-17 content increases, compared with healthy children [5, 7], to a greater extent, in patients with a large number of affected joints [4], with damage to the hip joints and in the active stage of the disease (in proportion to ESR and CRP) [7]. There was an increase in the peripheral blood of patients with systemic JIA in the amount of Th17 with a simultaneous increase in the content of Treg expressing IL-17 that lost their inhibitory function under the influence of IL-1 [2].

The results obtained confirmed the analyzed data from scientific sources. Serum IL-17R levels were highest to a greater extent in patients with pJIA and eJIA; these groups also showed the highest incidence of increased IL-17R. No similar pattern was observed in SJIA. The obtained data indicate the compensatory role of its increase and the simultaneous initiation of inflammatory and anti-inflammatory processes with an active inflammatory process against the background of JIA.

The potential impact of these serum cytokines on JIA activity was analyzed. The main indicators reflecting the activity of systemic inflammation in the autoimmune process and the main marker of JIA activity (JADAS 27) are given in Table 4.

Таблиця 4. Основні маркери активності ЮІА
Table 4. Main markers of JIA activity

Субваріант ЮІА Subvariant JIA	Показники активності, М±SD Activity indicators, M±SD				
	ШОЕ, мм/г ESR mm/g	кількість активних синовітів Number of active synovitis	JADAS 27, бали // points	тромбоцитоз, × 10 ⁹ /л thrombocytosis ×10 ⁹ cells/μL	лейкоцитоз, × 10 ⁹ /л leukocytosis ×10 ⁹ cells/μL
оЮІА / oJIA	7,1±1,47	1,8±0,48	2,5±0,66	244,0±15,4	7,0±0,58
пЮІА / pJIA	10,5±3,81	8,3±1,28	5,7±1,05	378,3±41,5	8,3±1,12
Спондилоартропатії (ПсА+еА) Spondyloarthropathies (eA+PsA)	12,0±7,89	5,2±0,73	6,7±0,79	346,0±65,7	11,9±6,99
сЮІА / sJIA	29,0±3,5	4,2±1,38	4,7±0,64	273,3±80,62	12,4±1,6
Хворі на увеїт Patients with uveitis	8,2±4,32	0,9±0,51	5,2±1,98	234±34,71	6,7±2,11
Всі ЮІА / All JIA	13,7±1,38	6,2±0,74	4,7±0,83	316,2±17,27	8,8±0,56

Тісної кореляції вмісту прозапальних цитокінів з показниками активності ЮІА (ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, кількість уражених суглобів, виразність анемії) не спостережено. JADAS максимально корелював з вмістом ІЛ-1β ($r = 0,29$), ІЛ-17R ($r = 0,37$), ІFN-γ ($r = 0,27$) в сироватці крові хворих на ЮІА.

Оцінка співвідношення стимулюючих та інгібуючих цитокінів показала, що у пацієнтів з увеїтом співвідношення ІFN-γ/ІЛ-1β ($4379,29 \pm 476,83$) було вищим, ніж при інших ЮІА (від $60,84 \pm 14,92$ при оЮІА до $105,20 \pm 66,01$ при пЮІА) та ІFN-γ/ІЛ-17R ($4474,01 \pm 3899,19$ проти $20,14 \pm 11,48$ при оЮІА до $934,55 \pm 931,37$ при сЮІА) (рис. 1). Зростання співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-17R було характерне лише для сЮІА ($34,12 \pm 26,17$).

Проведений кореляційний аналіз показав наявність множинних взаємозв'язків між зазначеними співвідношеннями досліджуваних прозапальних цитокінів та провідними ознаками активності ЮІА (табл. 5).

Dense correlations of proinflammatory cytokine content with JIA activity parameters (ESR, CRP, leukocytosis, thrombocytosis, number of affected joints, anemia severity) were not observed. JADAS maximally correlated with the content of IL-1β ($r = 0.29$), IL-17R ($r = 0.37$), IFN-γ ($r = 0.27$) in the serum of patients with JIA.

Evaluation of the ratio of stimulating and inhibitory cytokines showed that in patients with uveitis, the ratio of IFN-γ/IL-1β (4379.29 ± 476.83) was higher than in other JIA (from 60.84 ± 14.92 with oJIA to 105.20 ± 66.01 with pJIA) and IFN-γ/IL-17R (4474.01 ± 3899.19 versus 20.14 ± 11.48 with oJIA to 934.55 ± 931.37 in SJIA) (Figure 1). The increase in the IL-1β/IL-17R ratio was typical only for SJIA (34.12 ± 26.17).

The correlation analysis showed the presence of multiple relationships between these ratios of the studied proinflammatory cytokines and the leading signs of JIA activity (Table 5).

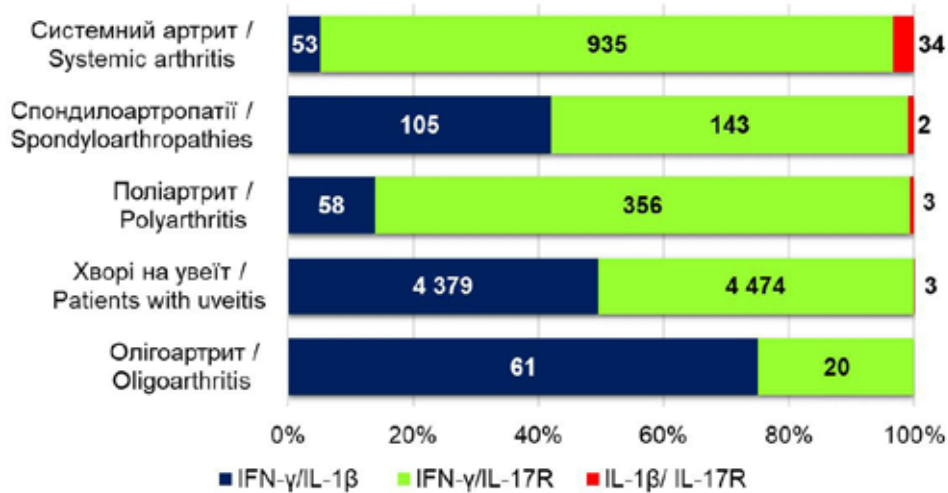


Рис. 1. Співвідношення цитокінів при ЮІА
Fig. 1. Cytokine ratios in JIA

Таблиця 5. Показники кореляції співвідношень прозапальних цитокінів IL-1β, IL-17R, IFN-γ з маркерами активності ЮІА
Table 5. Correlation indices of the ratios of pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-17R, IFN-γ with markers of JIA activity

Показник кореляції (r) показників співвідношення цитокінів з показниками активності ЮІА Correlation coefficient (r) of cytokine ratios with JIA activity indicators		Значення показника у хворих з різними субваріантами ЮІА The value of the indicator in patients with different subvariants of JIA					
		всі ЮІА All JIA	сЮІА sJIA	Спондилоартропатії (eA+ПсА) Spondyloarthropathies (eA+PsA)	пЮІА pJIA	оЮІА oJIA	Всі пацієнти з ЮІА-асоційованим увеїтом All patients with JIA-associated uveitis
IFN-γ / IL-1β	JADAS 27	0,21	-0,54	0,24	0,27	-0,70	-0,04
	ШОЕ / ESR	-0,11	-0,29	-0,02	0,25	-0,73	-0,24
	кількість активних синовітів number of active synovitis	-0,04	-0,69	-0,50	-0,01	-0,11	0,17
IFN-γ / IL-17R	JADAS 27	0,22	-0,34	-0,39	-0,17	-0,66	-0,11
	ШОЕ / ESR	-0,11	-0,69	-0,45	-0,27	-0,57	-0,32
	кількість активних синовітів number of active synovitis	-0,05	-0,23	0,67	0,06	-0,05	0,11
IL-1β / IL-17R	JADAS 27	0,26	-0,34	-0,37	-0,19	-0,62	-0,37
	ШОЕ / ESR	0,23	-0,68	-0,44	-0,31	-0,48	-0,36
	кількість активних синовітів number of active synovitis	0,12	-0,23	0,68	0,01	-0,01	-0,32

Як видно з таблиці 5, найбільш чутливою щодо зміни співвідношень провідних прозапальних цитокінів при ЮІА була узагальнена активність хвороби за JADAS 27. Усі співвідношення в різному ступені корелювали з активністю захворювання, але жодний коефіцієнт не відображав його несприятливий перебіг.

As can be seen from Table 5, the most sensitive to changes in the ratios of leading pro-inflammatory cytokines in JIA was the generalized disease activity according to JADAS 27. All ratios correlated in varying degrees with disease activity, but no coefficient reflected its unfavorable course.

ВИСНОВКИ

Баланс цитокінів визначає спрямованість запального процесу при ЮІА. Найбільш несприятлива наявність підвищення IL-1β/IL-17R. Співвідношення IFN-γ/IL-1β та IFN-γ/IL-17R можна розглядати як потенційні маркери увеїту та IL-1β/IL-17R – сЮІА.

CONCLUSIONS

Cytokine balance determines the focus of the inflammatory process in JIA. The most unfavorable is the presence of increased IL-1β/IL-17R. The ratio of IFN-γ/IL-1β and IFN-γ/IL-17R can be considered as potential markers of uveitis and IL-1β/IL-17R – sJIA.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Zenobia C., Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology*. 2015. T. 69, № 1. P. 142–159. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12083>
- Paroli M., Spadea L., Caccavale R., Spadea L., Paroli M.P., Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2022. T. 58, № 11. 1552 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58111552>
- Zhao R., Zhang Y.W., Yao J.Y., Qiao J., Song S., Zhang S.X., Wang C.H., Li X.F. Genetic association between interleukin-17 and susceptibility to rheumatoid arthritis. *BMC Medical Genomics*. 2023. T. 16, № 1. 277 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01713-6>
- Karimdzhanov I., Madaminova M. Role of interleukin-17 in juvenile idiopathic arthritis. *Child's Health*. 2024. T. 19, № 3. P. 134–139. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1691>
- Paroli M., Spadea L., Caccavale R., Spadea L., Paroli M.P., Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina*. 2022. T. 58. 1552 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58111552>
- Hamid Q., Lajoie-Kadoch S., Létuvé S., Müller Z. Interleukins | IL-17. *Arthritis: Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006. P. 395–400. DOI: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00486-5>
- Vijatov-Djuric G., Doronjski A., Mitic I., Brkic S., Barisic N. Interleukin-17A Levels Increase in Serum of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Archives of Rheumatology*. 2017. T. 32, № 3. P. 234–243. DOI: <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2017.6067>
- Xu S., Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cellular & Molecular Immunology*. 2010. T. 7, № 3. P. 164–174. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.21>
- Liu T., Yang L., Lv X., Zuo C., Jia C., Yang Z., Fan C., Chen H. Cumulative evidence for associations between genetic variants in interleukin 17 family gene and risk of human diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022. T. 13. 1008184 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1008184>
- Ge Y., Huang M., Yao Y.M. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020. T. 11. 1558 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0155>
- Chung S.H., Ye X.Q., Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. *International Immunology*. 2021. T. 33, № 12. P. 723–729. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab075>
- Zhao R., Zhang Y.W., Yao J.Y., et al. Genetic association between interleukin-17 and susceptibility to rheumatoid arthritis. *BMC Medical Genomics*. 2023. T. 16. 277 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01713-6>
- Henderson L.A., Hoyt K.J., Lee P.Y., Rao D.A., Jonsson A.H., Nguyen J.P., et al. Th17 reprogramming of T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis. *JCI Insight*. 2020. T. 5, № 6. e132508 p. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132508>
- Zenobia C., Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology*. 2015;69(1):142–59. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12083>
- Paroli M., Spadea L., Caccavale R., Spadea L., Paroli MP, Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1552. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58111552>
- Zhao R, Zhang YW, Yao JY, Qiao J, Song S, Zhang SX, Wang CH, Li XF. Genetic association between interleukin-17 and susceptibility to rheumatoid arthritis. *BMC Medical Genomics*. 2023;16(1):277. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01713-6>
- Karimdzhanov I, Madaminova M. Role of interleukin-17 in juvenile idiopathic arthritis. *Child's Health*. 2024;19(3):134–9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1691>
- Paroli M, Spadea L, Caccavale R, Spadea L, Paroli MP, Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina*. 2022;58:1552. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58111552>
- Hamid Q, Lajoie-Kadoch S, Létuvé S, Müller Z. Interleukins | IL-17. *Arthritis: Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006;395–400. DOI: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00486-5>
- Vijatov-Djuric G, Doronjski A, Mitic I, Brkic S, Barisic N. Interleukin-17A Levels Increase in Serum of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Archives of Rheumatology*. 2017;32(3):234–43. DOI: <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2017.6067>
- Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cellular & Molecular Immunology*. 2010;7(3):164–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.21>
- Liu T, Yang L, Lv X, Zuo C, Jia C, Yang Z, Fan C, Chen H. Cumulative evidence for associations between genetic variants in interleukin 17 family gene and risk of human diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1008184. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1008184>
- Ge Y, Huang M, Yao YM. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1558. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0155>
- Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. *International Immunology*. 2021;33(12):723–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab075>
- Zhao R, Zhang YW, Yao JY, et al. Genetic association between interleukin-17 and susceptibility to rheumatoid arthritis. *BMC Medical Genomics*. 2023;16:277. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01713-6>
- Henderson LA, Hoyt KJ, Lee PY, Rao DA, Jonsson AH, Nguyen JP, et al. Th17 reprogramming of T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis. *JCI Insight*. 2020;5(6):e132508. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132508>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективою подальших досліджень є удосконалення алгоритму ранньої діагностики ювенільних артритів.

The prospect of further research is to improve the algorithm for early diagnosis of juvenile arthritis.

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

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України» «Оптимізація ранньої діагностики ювенільних артритів шляхом вивчення особливостей неспецифічної імунної відповіді в залежності від віку та варіанту перебігу», дисертаційна робота на здобуття наукового

Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned research work of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine «Optimization of early diagnosis of juvenile arthritis by studying the features of the non-specific immune response depending on the age and the variant of the course» dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Science / Doctor of Philosophy in the specialty

ступеня доктора наук / доктора філософії (кандидата наук) за спеціальністю 14.01.08 педіатрія. Термін виконання: 2017–2025 рр, керівник – доцент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології, доктор медичних наук, професор О.А. Ошлянська.

14.01.08 pediatrics. Implementation period: 2017–2025, supervisor – Associate Professor of the Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Immunology and Allergology, Doctor of Medical Sciences, Professor O.A. Oshlyanska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ошлянська Олена Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, доцент кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

моб.: +38(067)398-64-90

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Дзюблик Ірина Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри вірусології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: idzyublyk@ukr.net

моб.: +38(067)140-90-14

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень.

Меланчук Надія Адамівна – здобувач освітньо-наукового ступеня доктора філософії у галузі охорони здоров'я кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: goditismyhope@gmail.com

моб.: +38(063)634-44-54

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, аналіз та їх статистична обробка, інтерпретація даних, написання статті.

Oshlyanska Olena Anatoliyivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate professor of the Department of the Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Immunology and Allergology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

tel.: +38(067)398-64-90

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, concept and design of the study, analysis of the obtained data and their statistical processing, editing of the article, final approval of the article.

Dzyublyk Iryna Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Virology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: idzyublyk@ukr.net

tel.: +38(067)140-90-14

Author's contribution: participation in experimental research/

Melanchuk Nadiya Adamivna – Recipient of the educational and scientific degree of doctor of philosophy in the field of health care at the Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Immunology and Allergology Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: goditismyhope@gmail.com

tel.: +38(063)634-44-54

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, data collection, analysis and statistical processing, data interpretation, article writing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
15.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-02>
УДК: 618.14-002.28



Здобутки і перспективи терапії гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку

Хасхачих Д.А., <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>, e-mail: docdhas@gmail.com

Дніпровський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Дніпро, Україна

Achievements and prospects of therapy for non-atypical endometrial hyperplasia in reproductive-aged women

Khaskhachykh D.A., <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>, e-mail: docdhas@gmail.com

Dnipro State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Ключові слова:

ендометрій, гіперплазія ендометрія, гіперплазія ендометрія без атипії, резистентність до прогестерону, прогестини, внутрішньоматкова спіраль з левоноргестрелом, медроксипрогестерону ацетат, аналоги релізінг гормонів, лікування.

Для кореспонденції:

Хасхачих Дмитро Анатолійович
Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра акушерства та гінекології;
вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com

© Хасхачих Д.А., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Гіперплазія ендометрія без атипії (НГЕ) є поширеним захворюванням серед жінок репродуктивного віку. Хоча воно не несе прямої загрози життю, вагінальні кровотечі, що супроводжують НГЕ, можуть суттєво впливати на якість життя і викликати інші патології, такі як анемія. НГЕ також підвищує ризик розвитку раку ендометрія, тому питання ранньої діагностики, лікування і профілактики рецидиву є надзвичайно актуальними.

Мета роботи – аналіз організаційних заходів щодо профілактики рецидиву або прогресування НГЕ серед жінок репродуктивного віку з метою визначення головних факторів ризику захворювання та ефективності різних підходів до лікування.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз 1226 патоморфологічних зразків ендометріальної тканини та вивчення архівних даних медичної документації за 2018–2023 роки. Проведено клінічне спостереження за 554 жінками, які отримували різні методи лікування НГЕ. Ефективність лікування оцінювалась за результатами морфологічних досліджень біоптатів ендометрія.

Результати та їх обговорення. Найнижча частота рецидивів була виявлена у групі пацієнок, які використовували внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), тоді як найвищий показник рецидивів спостерігався у жінок, які не отримували лікування. Прогресія захворювання спостерігалась лише у 0,5% жінок з ЛНГ-ВМС, тоді як без лікування цей показник становив 9,4%. Найвищу частоту регресії захворювання (92,3%) зафіксовано у групі ЛНГ-ВМС.

Висновки. Дослідження показало, що ЛНГ-ВМС є найбільш ефективним методом лікування НГЕ, оскільки він забезпечує найнижчу частоту рецидивів і прогресії та найвищу частоту регресії. Традиційні методи гормонотерапії демонструють знижену ефективність з часом, що вимагає перегляду лікувальних стратегій та їх систематизації.

Для цитування:

Хасхачих Д.А. Здобутки і перспективи терапії гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 464–476. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-02>

Key words:

endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia without atypia, progesterone resistance, progestins, levonorgestrel-releasing intrauterine system, medroxyprogesterone acetate, gonadotropin-releasing hormone analogs, treatment.

ABSTRACT

Background. Endometrial hyperplasia without atypia (EH) is a common condition among women of reproductive age. Although it does not pose a direct threat to life, the vaginal bleeding that accompanies EH can significantly affect the quality of life and lead to other pathologies such as anemia. EH also increases the risk of developing endometrial cancer, making the issues of early diagnosis, treatment, and recurrence prevention highly relevant.

For correspondence:

Khaskhachykh Dmytro Anatoliyovych
Dnipro State Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Obstetrics and Gynecology;
9 Volodimira Vernadskoho Str., Dnipro,
Ukraine, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com

© *Khaskhachykh D.A.*, 2024

Purpose. The study aimed to analyze organizational measures to prevent recurrence or progression of EH in women of reproductive age, with a focus on identifying the main risk factors and evaluating the effectiveness of different treatment approaches.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 1,226 histopathological samples of endometrial tissue was conducted, along with an examination of archived medical documentation from 2018 to 2023. Clinical follow-up was performed for 554 women who received various treatments for EH. Treatment effectiveness was evaluated based on the results of morphological studies of endometrial biopsies.

Results. The lowest recurrence rate was observed in the group of patients who used the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), while the highest recurrence rate was found in women who received no treatment. Disease progression was recorded in only 0.5% of women using LNG-IUS, whereas in untreated women, the rate was 9.4%. The highest rate of disease regression (92.3%) was also recorded in the LNG-IUS group.

Conclusions. The study demonstrated that LNG-IUS is the most effective treatment for EH, as it provides the lowest recurrence and progression rates and the highest rate of disease regression. Traditional hormonal therapies showed reduced efficacy over time, indicating a need for revision and systematization of treatment strategies.

For citation:

Khaskhachykh DA. Achievements and prospects of therapy for non-atypical endometrial hyperplasia in reproductive-aged women. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):464–476. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-02>

ВСТУП

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – патологія матки, що представляє собою спектр морфологічних змін ендометрія, та характеризується збільшенням співвідношення ендометріальних залоз до стромы, порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. В багатьох випадках ГЕ без атипії (НГЕ) не несе загрози життю жінки, але такі симптоми, як вагінальна кровотеча, можуть знижувати якість життя жінок і бути причиною інших патологій, таких як анемія та ін. За даними багатьох досліджень, ризик малігнізації НГЕ є досить низьким і складає 1,5–5,0% всіх випадків, тоді як ГЕ з атипією (АГ) є досить загрозливим станом і за статистичними даними в 60% випадків перетворюється на рак ендометрія (РЕ) [1]. Також існують дані, що при морфологічному дослідженні операційних препаратів у 40% жінок з АГ знаходять рак ендометрія [2]. Треба визнати, що клінічне значення ГЕ полягає в пов'язаному ризику прогресування до ендометріоїдного раку ендометрія, а «атипові» форми ГЕ розглядаються як передракові ураження. Традиційні системи гістопатологічної класифікації ГЕ демонструють широкий і різний ступінь діагностичної відтворюваності, і, як наслідок, стандартизоване лікування пацієнтів може бути складним завданням. Профілактика рецидивування і запобігання прогресії НГЕ з розвитком онкологічної патології є одним з головних завдань у всьому світі, оскільки рак ендометрія й досі займає одне з провідних місць у структурі смертності жінок у всьому світі [3]. Аналіз національних керівництв провідних країн світу за останні 5 років і публікацій PUBMED за останні 10 років показав, що у жінок з НГЕ в репродуктивному віці для запобігання рецидивування і персистенції ГЕ рекомендовується використання трьох основних стратегій [4]. Перша стратегія включає модифікацію образу життя, зниження маси тіла і спостереження без використання медикаментів. Друга стратегія, базується на використанні гормональних препаратів

INTRODUCTION

Endometrial hyperplasia (HE) is a pathology of the uterus, which is a spectrum of morphological changes of the endometrium, and is characterized by an increase in the ratio of endometrial glands to stroma compared to normal proliferative endometrium. In many cases, HE without atypia (HE) does not threaten a woman's life, but symptoms such as vaginal bleeding can reduce the quality of life of women and be the cause of other pathologies, such as anemia, etc. According to many studies, the risk of malignancy of HE is quite high, is low and is from 1.5–5.0% of all cases, while HE with atypia (AG) is a rather threatening condition and, according to statistics, in 60% of cases turns into endometrial cancer (RE) [1]. There is also evidence that endometrial cancer is found in 40% of women with hypertension during morphological examination of surgical preparations [2]. It must be recognized that the clinical significance of HE lies in the associated risk of progression to endometrioid endometrial cancer, and «atypical» forms of GE are considered precancerous lesions. Traditional histopathological classification systems for HE show wide and varying degrees of diagnostic reproducibility, and as a result, standardized patient management can be challenging. Prevention of recurrence and prevention of progression of NHE with the development of oncological pathology is one of the main tasks worldwide, because endometrial cancer still occupies one of the leading places in the structure of women's mortality worldwide [3]. An analysis of the national guidelines of the leading countries of the world over the last 5 years and PUBMED publications over the last 10 years showed that in women with NGE of reproductive age, the use of three main strategies is recommended to prevent the recurrence and persistence of HE [4]. The first strategy includes lifestyle modification, weight loss, and observation without medication. The second strategy is based on the use of hormonal preparations based on progestins with different

на основі прогестинів з різним режимом їх використання (пероральних, ін'єкційних, ЛНГ-ВМС, ГнРг), і третя – хірургічна тактика лікування у жінок, які відмовляються від консервативного лікування або мають супутню патологію. Одним з основних організаційних засобів з метою контролю перебігу захворювання і ефективності лікування є періодичні (кожні 6 міс.) біопсії ендометрія з гістологічним дослідженням біоптату. Але такий режим лікування і спостереження дотримується не завжди і це може впливати на розвиток захворювання [2]. На сьогодні циклічна прогестинова терапія в пролонгованому режимі є доволі ефективним методом лікування при ГЕ без атиpii, що значно покращує ефективність реверсії ендометрія порівняно з очікуваною тактикою [2, 5, 7, 8]. Прогестеронова терапія націлена на пригнічення рецепторів естрогену, рецепторів фактора росту та шляхів передачі сигналу, і ймовірно, є оптимальним підходом до лікування НГЕ [1, 6, 9]. Утім, остаточні стандарти лікування НГЕ ще належить встановити. Це, пов'язано з тим, що все частіше з'являються повідомлення про певний відсоток невдач лікування НГЕ з використанням патогенетично зумовленої терапії з використанням прогестинів. Такий відсоток може перевищувати 20%, що призводить до рецидивів, або навіть до прогресування захворювання [8–12]. Не вирішеним питанням на даний час є те, чому іноді призначена патогенетична терапія НГЕ є не ефективною.

Зважаючи на перелічені вище фактори, можна дійти висновку, що для лікування даної патології має використовуватися диференційований, а не уніфікований підхід, оскільки саме він може дати очікувано позитивний ефект. Розробка диференційованого підходу має ґрунтуватися на вивченні наявних стратегій і аналізі перспективних розробок, щоб визначити ефективні підходи до лікування НГЕ. Вивченню цих стратегій була присвячена дана робота.

Мета роботи – аналіз організаційних заходів щодо профілактики рецидиву або прогресування НГЕ серед жінок репродуктивного віку з метою визначення головних факторів ризику захворювання та ефективності різних підходів до лікування.

modes of their use (oral, injectable, LNG-IUD, GnRg) and the third – surgical tactics of treatment in women who refuse conservative treatment or have concomitant pathology. Periodic (every 6 months) endometrial biopsies with histological examination of the endometrial biopsy are one of the main organizational tools aimed at monitoring the course of the disease and the effectiveness of treatment. However, this regimen of treatment and observation is not always followed and it can affect the development of the disease [2]. Currently, cyclic progestin therapy in a prolonged regimen is a fairly effective method of treatment for HE without atypia, which significantly improves the effectiveness of endometrial reversion compared to expectant tactics [2, 5, 7, 8]. Progesterone therapy targeting inhibition of estrogen receptors, growth factor receptors, and signaling pathways is likely to be the optimal approach for the treatment of NHE [1, 6, 9]. However, definitive standards for the treatment of NHE remain to be established. This is due to the fact that there are increasingly reports of a certain percentage of failure of NHE treatment using pathogenetically determined therapy using progestins. Such a percentage can exceed 20%, which leads to relapses or even to the progression of the disease [8–12]. An unsolved question at the moment is why sometimes prescribed pathogenetic therapy for NGE is not effective.

Taking into account the factors listed above, we can come to the conclusion that a differentiated rather than a unified approach should be used for the treatment of this pathology, because it can give the expected positive effect. The development of a differentiated approach should be based on the study of already existing strategies and the analysis of promising developments to determine effective approaches to the treatment of NHE. This work was devoted to the study of these strategies.

Objective – analysis of organizational measures for the prevention of recurrence or progression of endometrial hyperplasia (NHE) without atypia among women of reproductive age with primary diagnosed NHE in domestic medical institutions, as well as determination of the main risk factors of the disease in women of reproductive age.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Був проведений ретроспективний аналіз гістологічних даних, документації патологоанатомічного відділення і гінекологічного відділення та вивчення архівних даних медичних заключень протягом 2018–2023 рр. у жінок з клінічними проявами ГЕ, більшою мірою з проявами тяжких аномальних кровотеч.

Дизайн дослідження та всі діагностично-лікувальні методики використані в дослідженні, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (Протокол № 1 від 16.01.2017 р.) та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

A retrospective analysis of histological findings, documentation of the pathology department and gynecology department, and the study of archival data of medical reports during 2018–2023 in women with clinical manifestations of HE, to a greater extent with manifestations of severe abnormal bleeding, was carried out.

The research design and all the diagnostic and treatment methods used in the study were approved by the commission on biomedical ethics of the State Medical University (Protocol № 1 dated 16.01.2017) and were conducted in accordance with the written consent of the participants and in accordance with the principles of bioethics set forth in the Helsinki Declaration «Ethical principles of medical research involving human subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)».

Було проаналізовано 1226 патоморфологічних зразків ендометріальної тканини, 1170 (95,4%) з яких були отримані шляхом біопсії ендометрія, 56 (5,6%) при операціях тотального або субтотального вида-лення матки з приводу рецидивуючої гіперплазії ендометрія. В 24 (4,4%) випадках НГЕ поєднувалася з лейо-міомою матки, у 16 (1,3%) випадках – з аденоміозом.

Були проаналізовані результати клінічного спосте-реження за 554 пацієнтками з НГЕ, до яких були застосовані різні підходи до терапії (рис. 1).

1226 pathomorphological samples of endometrial tissue were analyzed, 1170 (95.4%) of which were obtained by endometrial biopsy, 56 (5.6%) during total or subtotal hysterectomy for recurrent endometrial hyperplasia. In 24 (4.4%) cases, NHE was combined with uterine leiomyoma, in 16 (1.3%) cases with adenomyosis.

The results of the clinical observation of 554 women with NHE were analyzed, to whom different approaches to therapy were prescribed (Fig. 1).

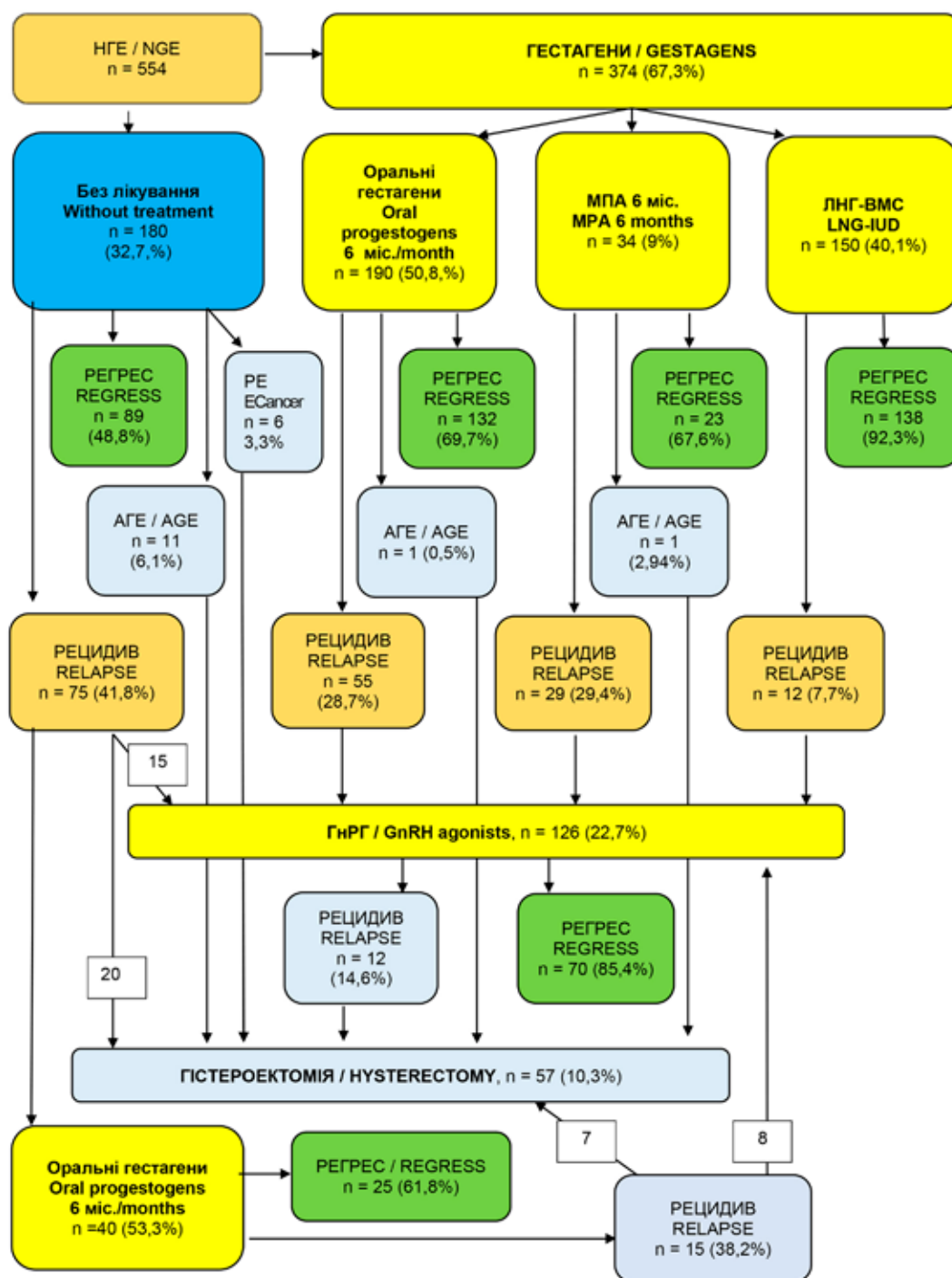


Рис.1. Ретроспективний аналіз заходів лікування ГЕ різних типів у жінок репродуктивного віку в залежності від ефективності терапевтичних засобів
Fig. 1. Retrospective analysis of treatment measures for HE of different types in women of reproductive age, depending on the effectiveness of therapeutic agents

Ефективність лікування оцінювалася на основі морфологічного дослідження з порожнини матки шляхом пайпель-біопсії, діагностичної гістероскопії з біопсією або діагностичного вишкрібу ендометрія. Періодичність застосування контрольної біопсії була дотримана з періодичністю $6,3 \pm 1,7$ міс. Період спостереження верифікованих груп склав 3 роки, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 869 від 05.05.2021 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги гіперплазія ендометрія».

Ехографію органів малого таза проводили за допомогою апарата Voluson E8, GE Healthcare (Protech Solution Ukraine).

Застосований кореляційний аналіз для змінних шкали відношень. Для нормального розподілу показників проводили аналіз за Пірсоном, для інших випадків – за Спірменом. Для зіставлення бінарних показників з показниками шкали відношень використовували розрахунок точково-бісеріальної кореляції.

Регресійний аналіз проводився для лінійної моделі. Для формування прогностичної моделі використовували технології *machine learning* у середовищі Python 3.9.

Альтернативна гіпотеза з відхиленням нульової приймалася при $p < 0,05$ (відповідає 95% ймовірності події).

The effectiveness of the treatment was evaluated on the basis of a morphological examination of the uterine cavity by papilloma biopsy, diagnostic hysteroscopy with biopsy or diagnostic endometrial scraping. The periodicity of the use of the control biopsy was observed with a periodicity of 6.3 ± 1.7 months. The observation period of the verified groups was 3 years, according to the Order of the Ministry of Health No. 869 dated 05.05.2021 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care for endometrial hyperplasia».

Pelvic ultrasound was performed using a Voluson E8 device, GE Healthcare (Protech Solution Ukraine).

Applied correlation analysis for the variables of the relationship scale. For normal distribution of indicators, Pearson's analysis was performed, for other cases – Spearman's analysis. To compare the binary indicators with the indicators of the ratio scale, the point-biserial correlation calculation was used.

Regression analysis was performed for the linear model. Machine learning technologies were used in the Python 3.9 environment for the needs of forming a prognostic model.

An alternative hypothesis with a deviation of zero was accepted at $p < 0.05$ (corresponds to a 95% probability of the event).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Згідно з вивченою медичною документацією і результатами проведеного анкетування 554 пацієнок з НГЕ в репродуктивному віці було з'ясовано, що консервативне лікування після інструментального видалення ендометрія з приводу аномальної маткової кровотечі (АМК) було проведено у 374 (67,3%) жінок, в тому числі з застосуванням оральних гестагенів у 190 (50,8%) у безперервному режимі протягом 6 місяців. 34 (32%) пацієнтки отримували медроксипрогестерону ацетат (МПА) у дозі 150 мг кожні 3 міс, в/м ін'єкція. У 26 (8,2%) жінок з лікувальною метою у порожнину матки було введено левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) 52 мг (рис. 1).

При вивченні катамнезу за даними медичної документації 138 жінок, які отримали лікування НГЕ, було з'ясовано, що протягом наступних трьох років у жінок, які отримували оральні форми гестагенів ($n = 190$), біопсія ендометрія була здійснена у 71 (63,4%) випадку, у тому числі в перший рік після закінчення лікування – у 42 (37,5%), на другому році – у 21 (18,8%), і на третьому році спостереження – у 8 (7,1%). Серед 26 пацієнок, яким з лікувальною метою було введено в порожнину матки ЛНГ-ВМС, цитоморфологічне дослідження пайпель-біоптатів ендометрія було здійснено протягом 3-х років в 19 (73,1%) випадках. Контроль за ефективністю лікування у жінок з НГЕ здійснювався в основному за результатами ультразвукового вимірювання товщини ендометрія, а біопсія ендометрія проводилася не за рекомендованим графіком кожні 6 міс., а головним чином при появі у пацієнок скарг на відновлення АМК. За отриманими даними проведеного аналізу 169 результатів гістологічної діагностики

According to the studied medical documentation and the results of a questionnaire conducted on 554 women with NHE in the reproductive age, it was found that conservative treatment after instrumental endometrial removal due to AMC was carried out in 374 (67.3%) women, including with the use of oral progestogens in 190 (50.8%) continuously for 6 months. 34 (32%) women received MPA at a dose of 150 mg every 3 months, intravenous injection. In 26 (8.2%) women, an LNG IUD (levonorgestrel 52 mg) was inserted into the uterine cavity for therapeutic purposes (Fig. 1).

When studying the catamnesis according to the medical records of 138 women who received NHE treatment, it was found that during the next 3 years, in women who received oral forms of progestogens ($n = 190$), endometrial biopsy was performed in 71 (63.4%) cases, including in the first year after the end of treatment – in 42 (37.5%), in the second year – in 21 (18.8%) and in the third year of observation – in 8 (7.1%). Among 26 patients who were treated with an LNG-IUD inserted into the uterine cavity, cytomorphological examination of endometrial papilloma biopsies was carried out over a period of 3 years in 19 (73.1%) cases. Control of the effectiveness of treatment in women with NHE was carried out mainly based on the results of ultrasound measurement of endometrial thickness, and endometrial biopsy was not performed according to the recommended schedule every 6 months, but mainly when patients complained about the recovery of AMB. According to the data obtained from the analysis of 169 results of histological diagnosis of the state of the endometrium and ultrasound, we found in 24 (12.2%) cases inconsistency with the morphological

стану ендометрія і УЗД, нами було виявлено в 24 (12,2%) випадках невідповідність морфологічному діагнозу висновків УЗД. Отже УЗД не може бути альтернативою гістологічного дослідження ендометрія при вирішенні питання одужання хворих на НГЕ або пролонгації хвороби.

Результати аналізу висновків патоморфологічного дослідження контрольних зразків ендометрія, отриманих у різні періоди спостереження за пацієнтами з НГЕ після лікування подано на рис. 2.

diagnosis of the ultrasound findings. Therefore, ultrasound cannot be an alternative to histological examination of the endometrium when solving the issue of recovery of patients with NHE or prolongation of the disease.

The results of the analysis of the findings of the pathomorphological examination of control samples of the endometrium obtained in different periods of observation of women with NHE after treatment are presented in Fig. 2.

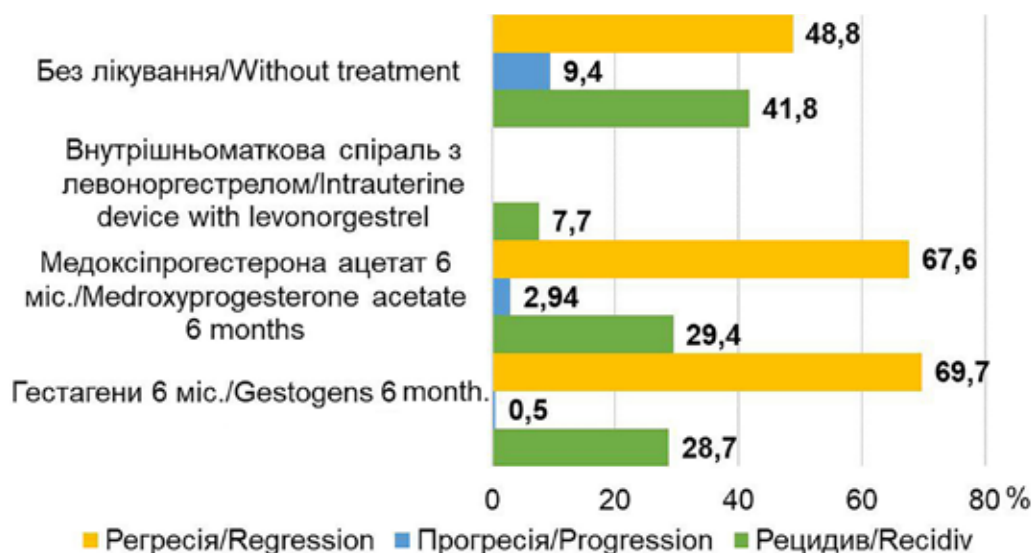


Рис. 2. Частота випадків персистенції, рецидиву і прогресії НГЕ у досліджуваних жінок (%)
Fig. 2. Frequency of cases of persistence, relapse and progression of NGE in the studied women (%)

Дослідження було проведене з метою оцінки ефективності різних методів лікування неіперпластичних ендометріальних (НГЕ) змін у жінок, зокрема використання гестагенів протягом 6 міс., медоксіпрогестерону ацетату (МПА), внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), а також порівняння з жінками, які не отримували лікування.

Оцінюючи частоту рецидивів, як одну з найважливіших характеристик ефективності лікування, можна зробити висновок, що найнижча частота рецидивів була відзначена у групі, яка використовувала ЛНГ-ВМС (7,7%), тоді як найвищий показник був у жінок без лікування (41,8%). Ці результати підкреслюють значну ефективність ЛНГ-ВМС у зниженні ризику рецидиву.

Прогресія захворювання є важливим негативним наслідком, якого прагнуть уникнути при лікуванні НГЕ. Група ЛНГ-ВМС мала найкращі результати – жодного випадку прогресії. Навпаки, у жінок без лікування прогресія спостерігалась у 9,4% випадків.

Регресія показує успішність лікування у подоланні хвороби. Найвищу частоту регресії (92,3%) було зафіксовано у групі ЛНГ-ВМС, що ще раз підтверджує ефективність цього методу. Жінки, які не отримували лікування, мали значно нижчий показник регресії – лише 48,8%.

Аналіз варіацій (ANOVA) підтвердив наявність статистично значущих відмінностей між групами (p -value = 0,0002), це свідчить, що метод лікування дійсно впливає на результати. Кореляційний аналіз також показав, що існує сильний негативний зв'язок між частотою рецидивів та регресією, а також між

The study was conducted in order to evaluate the effectiveness of various methods of treatment of non-hyperplastic endometrial (NHE) changes in women, in particular the use of progestogens for 6 months, medroxyprogesterone acetate (MPA), intrauterine system with levonorgestrel (LNG-IUD), as well as comparison with women who did not received treatment.

Evaluating the recurrence rate as one of the most important characteristics of treatment effectiveness, it can be concluded that the lowest recurrence rate was noted in the group that used the LNG-IUD (7.7%), while the highest rate was in women without treatment (41.8%). These results emphasize the significant effectiveness of LNG-IUD in reducing the risk of recurrence.

Disease progression is an important negative consequence that is sought to be avoided in the treatment of NHE. The LNG-IUD group had the best results, with no cases of progression. On the contrary, in untreated women, progression was observed in 9.4% of cases.

Regression shows the success of treatment in overcoming the disease. The highest frequency of regression (92.3%) was recorded in the LNG-IUD group, which once again confirms the effectiveness of this method. Women who did not receive treatment had a significantly lower regression rate of only 48.8%.

Analysis of variance (ANOVA) confirmed the presence of statistically significant differences between groups (p -value = 0.0002), indicating that the method of treatment does affect the results. Correlation analysis also showed that there was a strong negative relationship between the rate of relapse and regression, and between the rate

частотою прогресії та регресією. Це означає, що ефективні методи лікування значно знижують ризик рецидиву та прогресії і підвищують шанси на регресію.

Дослідження чітко показує, що ЛНГ-ВМС є найефективнішим методом лікування НГЕ. Він забезпечує найнижчу частоту рецидивів та прогресії та найвищу частоту регресії захворювання. Порівняно з іншими методами, або взагалі без лікування, ЛНГ-ВМС демонструє значну перевагу. Ці результати підкреслюють важливість вибору оптимального методу лікування для досягнення найкращих результатів у лікуванні НГЕ.

Зі збільшенням часу, що минав після закінчення лікування оральними гестагенами, кожного року кумулятивна частота рецидивів зростала у лінійній прогресії, а отже, зменшувався і їх протекторний ефект щодо проліферації ендометрія.

Кількість рецидивів НГЕ у продовж трьох років після лікування більша в групі жінок, які отримували гестагени у вигляді пероральної форми і МПА, і була практично зіставляювана – 28,7 і 29,4% відповідно. При побудові кореляційної матриці показників лікування НГЕ, була вирахована сила і напрямок зв'язку між рецидивами, прогресією та регресією. Сильна негативна кореляція між рецидивами і регресією (–0,99) та між прогресією і регресією (–0,87) підкреслює, що ефективне лікування знижує частоту рецидивів і прогресії, підвищуючи шанси на регресію захворювання.

of progression and regression. This means that effective treatments significantly reduce the risk of relapse and progression and increase the chances of regression.

The study clearly shows that LNG-IUD is the most effective method of treating NHE among those studied. It provides the lowest rate of relapse and progression and the highest rate of disease regression. In comparison with other methods, or without treatment at all, LNG-IUD shows a significant advantage. These results emphasize the importance of choosing the optimal treatment method to achieve the best results in the treatment of NHE in women.

With the increase in the time that passed after the end of treatment with oral progestogens, each year the cumulative frequency of relapses increased in a linear progression, and therefore, their protective effect on endometrial proliferation also decreased.

The number of recurrences of NHE within three years after treatment was higher in the group of women who received progestogens in oral form and MPA were almost comparable, 28.7 and 29.4%, respectively. correlation matrix for various indicators of NHE treatment. When constructing a correlation matrix of NHE treatment indicators, the strength and direction of the relationship between relapses, progression, and regression was calculated. The strong negative correlation between relapses and regression (–0.99) and between progression and regression (–0.87) emphasizes that effective treatment reduces the frequency of relapses and progressions, increasing the chances of disease regression.

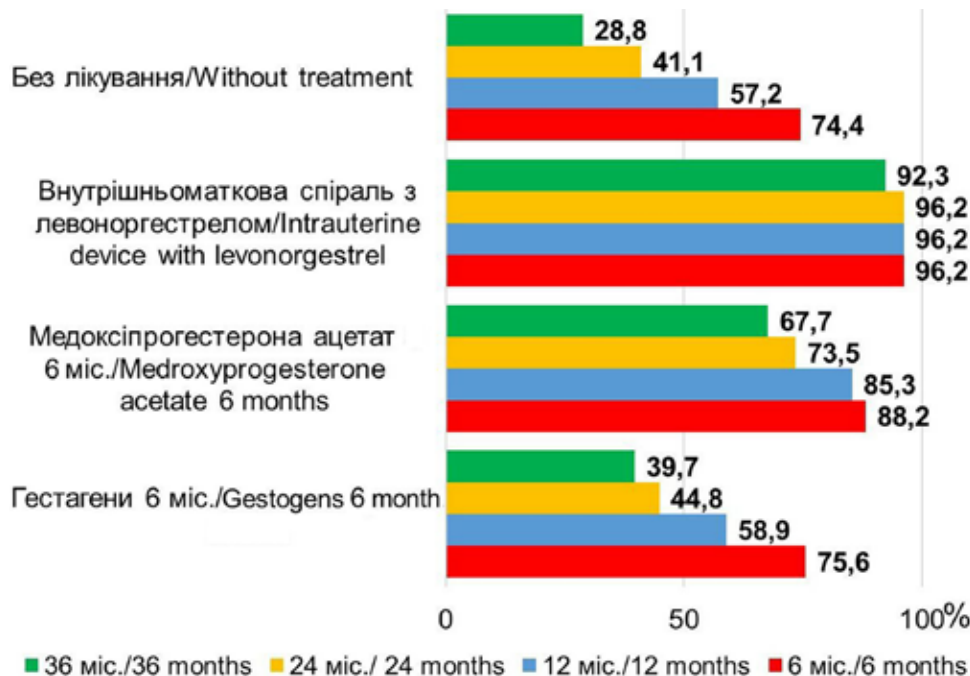


Рис. 3. Частота позитивних результатів лікування НГЕ у жінок залежно від форми та терміну застосування гестагенів (%)

Fig. 3. The frequency of positive results of NGE treatment in women depending on the form and duration of progestagen use (%)

Після лікування гестагенами АГ було виявлено протягом наступних трьох років у двох (2,6%) і одному (2,9%) випадках у жінок, які приймали гестагени і МПА впродовж 6 міс. Підводячи підсумок цієї частини дослід-

After treatment with progestogens, hypertension was detected during the next 3 years in 2 (2.6%) and 1 (2.9%) cases in women who took progestogens and MPA for 6 months. Summarizing this part of the study,

ження, можна зробити висновок, що за результатами трирічного спостереження, терапія НГЕ була успішною в 92,3% випадків у пацієнтів, які отримували ЛНГ-ВМС, і в 67,7% хворих, які отримували гестагени.

На рис. 3. показана частота позитивних результатів лікування НГЕ у жінок залежно від форми та терміну застосування гестагенів. Оцінка проводилася для чотирьох груп пацієнток: що отримували гестагени протягом 6 місяців, що отримували медроксипрогестерону ацетат (МПА), яким проводили внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), і контрольну групу, яка не отримувала лікування. Результати подано для чотирьох періодів: 6, 12, 24 і 36 міс.

У пацієнток, що отримували прогестини протягом 6 міс., позитивний результат відзначено у 75,59% випадках. Однак, з часом ефективність знижувалася, досягаючи 39,7% через 36 міс. Це свідчить, що ефективність лікування з часом знижується, і для підтримки результатів може знадобитися продовження терапії або інші лікувальні заходи. Має дуже високу позитивну кореляцію з групою без лікування (0,99), що вказує на схожі тенденції у зниженні ефективності з часом. Також високий коефіцієнт кореляції з МПА (0,95) свідчить, що ці два методи мають схожий патерн зниження ефективності.

МПА демонструє високу ефективність від самого початку з показником 88,2% через 6 міс. З часом цей показник поступово знижується до 67,7% через 36 міс. МПА показав кращі результати порівняно з гестагенами, однак також спостерігається зниження ефективності з часом, хоча й не таке виражене. Високий рівень кореляції з групою без лікування (0,97) і з гестагенами (0,95), вказує на подібність змін у часі. Кореляція з ЛНГ-ВМС (0,75) є помірною, що свідчить про різницю в довгостроковій ефективності.

Найбільш стабільні та високі результати спостерігаються в групі ЛНГ-ВМС. Через 6 міс. частота позитивних результатів досягає 96,2% і залишається на тому самому рівні через 12 і 24 міс., знижуючись лише до 92,3% через 36 міс. Цей метод лікування демонструє виняткову стабільність і тривалий ефект, що робить його найефективнішим серед досліджених варіантів. Найнижча кореляція з гестагенами (0,62) підтверджує відмінність у стабільності результатів лікування. Має помірну кореляцію з групою без лікування (0,72), це вказує на те, що ЛНГ-ВМС ефективніший у довгостроковій перспективі.

Група, яка не отримувала лікування, показала різке зниження позитивних результатів з 74,4% через 6 міс. до 28,8% через 36 міс. Це свідчить, що відсутність лікування призводить до погіршення стану з часом, і підкреслює важливість активного лікування для запобігання прогресуванню хвороби. Висока кореляція з гестагенами (0,99) і МПА (0,97) демонструє, що відсутність лікування призводить до подібного зниження ефективності, як і короткострокові методи.

Як висновок, можна додати, що ЛНГ-ВМС є найбільш ефективним методом лікування, це підтверджується меншою кореляцією з іншими методами, які показують зниження ефективності з часом. Інші методи мають високі коефіцієнти кореляції, що свідчить про подібність у зниженні їх ефективності. Контрольна група без лікування має дуже високу кореляцію з гестагенами та МПА, що підкреслює

it can be concluded that according to the results of a 3-year follow-up in women who used LNG-IUDs, NHE therapy was successful in 92.3% of cases that received LNG-IUDs, in 69.7% of women who received progestogens.

In fig. 3. the frequency of positive results of NHE treatment changes in women depending on the form and duration of use of progestogens is presented. Four groups of patients were evaluated: those treated with progestogens for 6 months, medroxyprogesterone acetate (MPA), levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUD), and a control group that received no treatment. The results are presented for four periods: 6, 12, 24 and 36 months.

Women who received progestins for 6 months received a positive result in 75.59% of cases. However, the effectiveness decreased over time, reaching 39.7% after 36 months. This indicates that the effectiveness of treatment decreases over time, and continued therapy or other treatment interventions may be required to maintain results. Has a very high positive correlation with the no-treatment group (0.99), indicating similar trends in performance decline over time. Also, the high correlation coefficient with MPA (0.95) indicates that these two methods have a similar pattern of decreasing efficiency.

MPA shows high efficiency from the start with a rate of 88.2% after 6 months. Over time, this indicator gradually decreases to 67.7% after 36 months. MPA has shown better results compared to progestogens, but there is also a decrease in effectiveness over time, although not as pronounced. A high level of correlation with the untreated group (0.97) and with progestogens (0.95), indicating similar changes over time. The correlation with LNG-IUD (0.75) is moderate, suggesting a difference in long-term efficacy.

The most stable and high results are observed in the LNG-IUD group. After 6 months, the rate of positive results reaches 96.2% and remains at the same level after 12 and 24 months, decreasing only to 92.3% after 36 months. This treatment method demonstrates exceptional stability and long-lasting effects, making it the most effective of the options studied. The lowest correlation with progestogens (0.62), confirming the difference in the stability of treatment results. It has a moderate correlation with the untreated group (0.72), indicating that LNG-IUD is more effective in the long term.

The untreated group showed a dramatic decrease in positive results from 74.4% at 6 months to 28.8% at 36 months. This suggests that the absence of treatment leads to worsening of the condition over time and highlights the importance of active treatment to prevent disease progression. The high correlation with progestogens (0.99) and MPA (0.97) demonstrates that no treatment leads to a similar reduction in efficacy as short-term methods.

As a conclusion, we can add that LNG-IUD is the most effective method of treatment, which is confirmed by a lower correlation with other methods, which show a decrease in effectiveness over time. Other methods have high correlation coefficients, which indicates a similarity in their reduction in efficiency. The control group without treatment has a very high correlation with progestogens and MPA, which emphasizes the

необхідність активного лікування для запобігання рецидиву і прогресії захворювання.

Оцінюючі загальні тенденції використання різноманітних методів лікування можна дійти висновку, що найбільшим фактором який впливає на ефективність лікування є саме тривалість лікування: дані дослідження показують, що ефективність лікування має тенденцію до зниження з часом у всіх групах, за винятком ЛНГ-ВМС, яка демонструє найбільшу стабільність.

Порівнюючи методи лікування можна зробити висновок, що ЛНГ-ВМС є найефективнішим методом з найвищими і стабільними показниками позитивних результатів. МПА також показує хороші результати, хоча й менш стабільні. Гестагени, призначені на 6 міс., демонструють найнижчу ефективність серед лікувальних методів. Контрольна група без лікування показала значне зниження позитивних результатів, що підкреслює важливість активного лікування.

Стан персистенції і рецидив НГЕ у жінок, які не отримували лікування і знаходилися лише під спостереженням, було відзначено у 111 (61,7%) випадках. У зв'язку з цим у різний період часу 76 (43,3%) жінкам цієї групи було призначено гестагени на 6 міс. Позитивний результат, тобто регресія НГЕ, була досягнута у 47 (61,8%) з них. У 29 (38,2%) пацієнток результат був незадовільний, внаслідок чого 10 (9%) жінкам було призначено агоністи ГнРГ на 6 міс. і 19 (17,1%) жінок було прооперовано в обсязі гістероектомії. Гістероектомія також була виконана у 15 (13,5%) хворих ще на етапі діагностики рецидиву НГЕ за побажанням жінки при обговоренні питання варіанту подальшої терапії, а також у 11 (6,1%) жінок з прогресією захворювання до АГЕ і у 6 (3,3%) жінок, у яких було діагностовано рак ендометрія (РЕ) за результатами гістологічного дослідження біоптатів ендометрія, отриманих у різний час після первинного скринінгу на НГЕ.

Таким чином, аналізуючи наслідки спостереження без застосування гормональної терапії у жінок з НГЕ, можна констатувати, що у 28,8% з цих жінок відбувся спонтанний регрес НГЕ, у 61,7% – знайдено рецидив захворювання, у 6,1% – прогресію до АГЕ і у 3,3% діагностовано РЕ (рис. 3 та 4).

Регрес НГЕ та рецидив НГЕ показав сильну негативну кореляцію ($-0,996$) свідчить про те, що зростання показників регресу НГЕ пов'язане зі зниженням рецидивів НГЕ. Регрес НГЕ та атипової гіперплазії (АГ): помірна позитивна кореляція ($0,391$) вказує на те, що зростання регресу НГЕ може бути пов'язане з незначним збільшенням показника АГ. Регрес НГЕ та РЕ: негативна кореляція ($-0,660$) вказує на те, що зі зростанням регресу НГЕ спостерігається зниження показників РЕ. Рецидив НГЕ та АГ: помірна негативна кореляція ($-0,444$) вказує на зменшення показника АГ при збільшенні рецидивів НГЕ. Рецидив НГЕ та РЕ: Позитивна кореляція ($0,592$) свідчить про те, що збільшення рецидивів НГЕ може бути пов'язане зі зростанням показника РЕ. АГ та РЕ: помірна позитивна кореляція ($0,342$) показує, що зростання показника АГ супроводжується підвищенням РЕ.

Агоністи ГнРГ було призначено 82 (25,8%) жінкам від загальної їх кількості, включеної у ретроспективне дослідження другого етапу ($n = 318$), у тому числі 67 (21,1%) – з рецидивом захворювання після

need for active treatment to prevent relapse and progression of the disease.

Evaluating the general trends in the use of various treatment methods, it can be concluded that the greatest factor affecting the effectiveness of treatment is the duration of treatment itself: The data show that the effectiveness of treatment has a tendency to decrease over time in all groups, with the exception of LNG-IUD, which shows the greatest stability.

When comparing treatment methods, it can be concluded that LNG-IUD is the most effective method with the highest and stable indicators of positive results. MPA also shows good results, although less stable. Progestogens, prescribed for 6 months, demonstrate the lowest effectiveness among treatment methods. The no-treatment control group showed a significant decrease in positive outcomes, underscoring the importance of active treatment.

The state of persistence and recurrence of NHE in women who did not receive treatment and were only under observation was documented in 111 (61.7%) cases. In this regard, 76 (43.3%) women of this group were prescribed progestogens for 6 months at various times. A positive result, i.e. NHE regression, was achieved in 47 (61.8%) of them. In 29 (38.2%) patients, the result was unsatisfactory, as a result of which 10 (9%) women were prescribed GnRH agonists for 6 months, and 19 (17.1%) women underwent hysterectomy. Hysterectomy was also performed in 15 (13.5%) patients at the stage of diagnosis of NHE recurrence at the request of the woman when discussing the option of further therapy, as well as in 11 (6.1%) women with progression of the disease to AGE and in 6 (3.3%) of women who were diagnosed with RE based on the results of histological examination of endometrial biopsies obtained at different times after the initial screening for NHE.

Thus, analyzing the results of observation without the use of hormonal therapy in women with NHE, it can be stated that spontaneous regression of NHE occurred in 28.8% of these women, relapse of the disease was found in 61.7%, and progression to AHE and 3.3% were diagnosed with PE (Figs. 3 and 4).

NGE regression and NHE recurrence showed a strong negative correlation (-0.996) indicating that the increase in NHE regression rates is associated with a decrease in NHE recurrences. Regression of NHE and hypertension: A moderate positive correlation (0.391) indicates that an increase in regression of NHE may be associated with a slight increase in the index of hypertension. Regression of NHE and RE: The negative correlation (-0.660) indicates that as the regression of NHE increases, there is a decrease in indicators of RE. Recurrence of NHE and AH: A moderate negative correlation (-0.444) indicates a decrease in the AH index with an increase in NHE recurrences. Recurrence of NGE and PE: A positive correlation (0.592) suggests that an increase in recurrence of NGE may be associated with an increase in the rate of PE. AH and PE: A moderate positive correlation (0.342) shows that an increase in the AH indicator is accompanied by an increase in PE.

GnRH agonists were prescribed to 82 (25.8%) women from the total number of women included in the retrospective study of the second stage ($n = 318$), including 67 (21.1%) with disease recurrence after

попереднього застосування різних форм гестагенів. Позитивний результат після застосування агоністів ГнРГ протягом 6 міс. у 70 (85,4%) хворих було підтверджено двома послідовними негативними результатами гістологічного дослідження зразків ендометрія, у інших 12 (14,6%) хворих протягом року після закінчення лікування агоністами ГнРГ було виявлено рецидив НГЕ.

previous use of various forms of progestins. A positive result after the use of GnRH agonists for 6 months in 70 (85.4%) patients was confirmed by two consecutive negative results of histological examination of endometrial samples, in the other 12 (14.6%) patients, within a year after the end of treatment with GnRH agonists, a recurrence of NGE was detected.

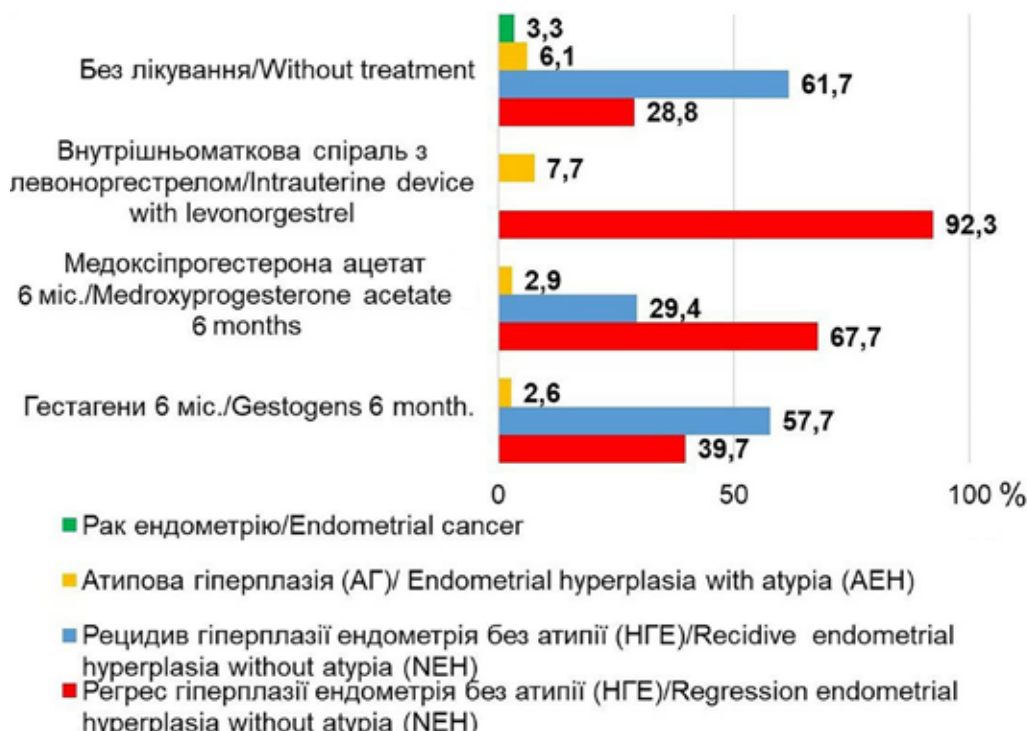


Рис. 4. Частота виявлення рецидиву ГЕ, АГЕ та РЕ в контрольних біоптатах ендометрія у досліджених жінок з ГЕ (%)
Fig. 4. The frequency of detection of recurrence of GE, AGE and RE in controls endometrial biopsies in studied women with GE (%)

Прооперовано 57 (10,3%) жінок в обсязі гістеректомії, в тому числі з приводу прогресії захворювання до АГ у 13 (2,35%) і РЕ у 6 (1,08%) жінок, рецидиву НГЕ після терапії з послідовним застосуванням гестагенів і агоністів ГнРГ у 12 (2,16%) жінок, після монотерапії гестагенами в подовженому режимі протягом одного року у 7 (1,26%) жінок.

За результатами проведеного ретроспективного дослідження можна заключити, що репродуктивний період має відповідні ризики появи різних патологічних станів ендометрія, перш за все НГЕ, але і прогресія захворювання з проявом АГ і РЕ є також досить поширеною патологією. За даними морфологічного дослідження біоптатів ендометрія, виконаних з діагностичною метою в трьох медичних регіональних центрах м. Дніпро протягом двох років у жінок, які перебували в репродуктивному періоді, АГ і РЕ було виявлено відповідно в 9,54 і 3,3%, але домінуючою формою патологічних станів ендометрія була НГЕ, яку було діагностовано в 87,16% серед усіх форм ГЕ в біоптатах ендометрія.

Підходи до терапії НГЕ у жінок в різних медичних центрах різняться, але їх об'єднує одне – відсутність систематизації лікування і чіткої стратегії подальшого спостереження за перебігом захворювання. У 24,5% хворих лікування НГЕ препаратами гестагенів, які є першою лінією терапії згідно з міжнародними

There is 57 (10.3%) women underwent hysterectomy, including due to progression of the disease to hyperplasia in 13 (2.35%) and RE in 6 (1.08%) women, recurrence of NGE after therapy with sequential use of progestogens and GnRH agonists in 12 (2.16%) women, after progestogen monotherapy in an extended regimen for 1 year in 7 (1.26%) women.

According to the results of the retrospective study, it can be concluded that the reproductive period has corresponding risks of the appearance of various pathological conditions of the endometrium, first of all, NGE, but the progression of the disease with the manifestation of hypertension and RE is also a fairly common pathology. According to the morphological study of endometrial biopsies performed for diagnostic purposes in three regional medical centers in the cities of the Dnipro for two years, in women who were in the reproductive period, AH and RE were detected in 9.54% and 3.3%, respectively, but the dominant form of pathological conditions of the endometrium was NGE, which was diagnosed in 87.16% of all forms of GE in endometrial biopsies.

Approaches to the therapy of NGE in women in different researched centers differ, but they have one thing in common – the lack of systematization of treatment and a clear strategy for further monitoring of the course of the disease. In 24.5% of patients, the treatment

стандартами, було короткотривалим з ефективністю у 39,7% у регресії ГЕ. Більш тривале застосування гестагенів при лікуванні НГЕ у 10,7% пацієнтів сприяло підвищенню частоти регресу зміненого ендометрія до 67,7%. Найкращі результати були отримані при застосуванні в лікуванні ЛНГ-ВМС (ефективність 92,3%), але вона була проведена лише у 8,2% жінок, в той час, як гістероектомія була здійснена у 22,5% жінок з приводу рецидиву або прогресії захворювання при недостатній ефективності консервативного лікування.

Значна кількість хворих з ГЕ (56,6%) перебувала лише на спостереженні у зв'язку з відмовою від лікування або відсутністю його призначення, контрольні біопсії ендометрія у них здійснювалися нерегулярно, переважно у зв'язку зі скаргами жінок на відновлення епізодів АМК, причиною яких стало в 6,1% випадках АГ, в 3,3% – РЕ, а в 61,7% – персистенція НГЕ або її рецидив. Але спонтанний регрес НГЕ у 52 (28,9%) жінок, які не отримували лікування, тобто майже у кожній четвертій жінки, заслуговує на увагу, як з наукової, так і практичної точки зору.

Таким чином, неоднозначні результати обсерваційного спостереження, а також, недостатній проти-рецидивний ефект від епізодичного використання в терапії НГЕ гестагенів, безсумнівно дають підставу для подальших ретельних досліджень щодо вдосконалення стратегії спостереження за пацієнтками з НГЕ і уточненню молекулярно-генетичних особливостей механізмів її виникнення, а також канцероматозної трансформації клітин ендометрія.

of NGE with progestogen drugs, which are the first line of therapy according to international standards, was short-term with an effectiveness of 39.7% in the regression of GE. Longer use of progestogens in the treatment of NGE in 10.7% of patients contributed to an increase in the frequency of regression of the altered endometrium to 67.7%. The best results were obtained in the treatment of LNG-IUD (effectiveness 92.3%), but it was offered to only 8.2% of women, while hysterectomy was performed in 22.5% of women for recurrence or progression disease with insufficient effectiveness of conservative treatment.

A significant number of patients with HE (56.6%) were only under observation in connection with the refusal of treatment or the lack of its appointment, but control biopsies of the endometrium were carried out irregularly, mainly in connection with women's complaints about the renewal of episodes of AMK, the cause of which was hypertension in 6.1% of cases, PE in 3.3%, and persistence of NHE or its recurrence in 61.7%. But the spontaneous regression of NHE in 52 (28.9%) women who did not receive treatment, that is, in almost every fourth woman, deserves attention, both from a scientific and practical point of view.

Thus, the ambiguous results of observational monitoring, as well as the insufficient anti-relapse effect from the episodic use of progestogens in the therapy of NHE, undoubtedly provide a basis for further thorough research on improving the strategy of monitoring women with NHE and clarifying the molecular genetic features of the mechanisms of its occurrence, as well as cancer transformation of endometrial cells.

ВИСНОВКИ

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом виявилася найбільш ефективним методом лікування гіперплазії ендометрія без атипії (НГЕ) у жінок репродуктивного віку. Частота рецидивів у цій групі становила лише 7,7%, і жодного випадку прогресії захворювання до атипової гіперплазії або раку ендометрія не було зафіксовано. Регресія захворювання відбулася у 92,3% пацієнток, що значно перевищує результати інших методів лікування.

Терапія пероральними прогестинами та медроксипрогестероном ацетатом продемонструвала тенденцію до зниження ефективності через кілька років після лікування. У перші шість місяців після початку терапії регресія спостерігалась у 67,7% пацієнток, які отримували МПА, але цей показник знижувався до 39,7% через три роки. Це свідчить про необхідність довготривалого моніторингу стану пацієнток і можливого перегляду лікувальної стратегії.

Недотримання рекомендованих графіків біопсій ендометрія ускладнює своєчасне виявлення рецидивів і прогресії захворювання. У дослідженні виявлено, що пацієнтки, які не проходили контрольні біопсії через кожні 6 місяців, мали вищий ризик рецидиву і прогресії захворювання. Зокрема, серед жінок, які не отримували лікування, рецидив захворювання спостерігався у 41,8% випадків, а прогресія до АГ – у 9,4%.

CONCLUSIONS

Intrauterine system with levonorgestrel (LNG-IUD) proved to be the most effective method of treatment of endometrial hyperplasia without atypia (NHE) in women of reproductive age. The recurrence rate in this group was only 7.7%, and no cases of disease progression to atypical hyperplasia (AG) or endometrial cancer (EC) were recorded. Regression of the disease occurred in 92.3% of patients, which significantly exceeds the results of other treatment methods.

Therapy with oral progestins and medroxyprogesterone acetate (MPA) has shown a tendency to decrease in efficacy several years after treatment. In the first six months after the start of therapy, regression was observed in 67.7% of patients treated with MPA, but this rate decreased to 39.7% after three years. This indicates the need for long-term monitoring of the patient's condition and a possible revision of the treatment strategy.

Non-compliance with the recommended schedules of endometrial biopsies makes it difficult to detect relapses and progression of the disease in a timely manner. The study found that patients who did not undergo control biopsies every 6 months had a higher risk of disease recurrence and progression. In particular, among women who did not receive treatment, recurrence of the disease was observed in 41.8% of cases, and progression to hypertension – in 9.4%.

Тривалість гормональної терапії значно впливає на результати лікування. Пацієнтки, які отримували гормонотерапію лише протягом 6 місяців, показали меншу частоту регресії захворювання і вищу частоту рецидивів, порівняно з тими, хто проходив лікування довший час. Це підтверджує необхідність подовження лікування для досягнення стабільного результату.

Жінки, які не отримували активного лікування, мали найвищі показники прогресії захворювання. Прогресія до АГ спостерігалась у 6,1% випадків, а до раку ендометрія – у 3,3%. Ці результати підкреслюють важливість активного лікування і регулярного спостереження для запобігання серйозним ускладненням.

The duration of hormone therapy significantly affects the results of treatment. Patients who received hormone therapy for only 6 months showed a lower frequency of disease regression and a higher frequency of relapses, compared to those who underwent treatment for a longer time. This confirms the need to extend the treatment to achieve a stable result.

Women who did not receive active treatment had the highest rates of disease progression. Progression to hypertension was observed in 6.1% of cases, and to endometrial cancer (PE) in 3.3%. These results emphasize the importance of active treatment and regular follow-up to prevent serious complications.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. De Silva P.M., Gallos I.D. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019. T. 126, № 7. 944 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15671>
2. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022. T. 140, № 6. P. 1061–1075. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
3. Gallos I.D., Krishnan N., Tang T., Clarke M., et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013. T. 208, № 3. P. 205.e1–205.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.037>
4. Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006. T. 106, № 4. P. 812–819. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21650>
5. Khaskhachykh D., Potapov V., Kukina G., Garagulya I. Prospective study of the effectiveness of differentiated therapy of endometrium hyperplasia without atypia in women in reproductive age. *Graal of Science*. 2021. № 9. P. 406–412. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.22.10.2021.73>
6. Gromova O.L., Potapov V.O., Khaskhachykh D.A., Haponova O.V., Kukina H.O. Analysis of the causes of ineffective hormone therapy for endometrial hyperplasia without atypia in women in perimenopause. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2020. T. 24, № 4. P. 625–631. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5>
7. Kim J., Cho K., Lee Y., Kim J., Kim Y. Endometrial hyperplasia: Molecular pathogenesis and new therapeutic opportunities. *Korean Journal of Medical Science*. 2020. T. 35, № 4. DOI: <https://doi.org/10.3346/kjms.2020.35.e37>
8. Хасхачих Д.А., Потапов В.О., Кукіна Г.О. Лікування гіперплазії ендометрія без атипії мікронізованим прогестероном: очікувані та реальні результати. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022. № 2. С. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12425>
9. Sakai K., Yoshida T. Mechanisms of progesterone resistance in endometrial hyperplasia and their impact on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. T. 1, № 3. P. 44–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.104535>
10. Xu L., Hu C., Qiu C., Yang Z., Xu Q. Progesterone resistance and endometrial hyperplasia: Latest research and treatment prospects. *Journal of Medical Science*. 2021. T. 41, № 2. P. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/JMS.2021.041203>
11. Zhang Y., Guo H., Cui X., Song X., Wang Y. Molecular mechanisms of progesterone resistance and their clinical significance in endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022. T. 1, № 1. P. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.01.015>
12. Progesterone resistance and endometrial abnormalities. *Journal of Medical Research and Practice*. n.d. T. 3, № 2. С. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242987>
1. De Silva PM, Gallos ID. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;126(7):944. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15671>
2. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;140(6):1061–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
3. Gallos ID, Krishnan N, Tang T, Clarke M, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(3):205.e1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.037>
4. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21650>
5. Khaskhachykh D, Potapov V, Kukina G, Garagulya I. Prospective study of the effectiveness of differentiated therapy of endometrium hyperplasia without atypia in women in reproductive age. *Graal of Science*. 2021;9:406–12. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.22.10.2021.73>
6. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachykh DA, Haponova OV, Kukina HO. Analysis of the causes of ineffective hormone therapy for endometrial hyperplasia without atypia in women in perimenopause. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2020;24(4):625–31. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5>
7. Kim J, Cho K, Lee Y, Kim J, Kim Y. Endometrial hyperplasia: Molecular pathogenesis and new therapeutic opportunities. *Korean Journal of Medical Science*. 2020;35(4). DOI: <https://doi.org/10.3346/kjms.2020.35.e37>
8. Khaskhachykh DA, Potapov VO, Kukina GO. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia with micronized progesterone: expected and real results. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2022;2:125–30. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12425>
9. Sakai K, Yoshida T. Mechanisms of progesterone resistance in endometrial hyperplasia and their impact on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;1(3):44–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.104535>
10. Xu L, Hu C, Qiu C, Yang Z, Xu Q. Progesterone resistance and endometrial hyperplasia: Latest research and treatment prospects. *Journal of Medical Science*. 2021;41(2):41–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/JMS.2021.041203>
11. Zhang Y, Guo H, Cui X, Song X, Wang Y. Molecular mechanisms of progesterone resistance and their clinical significance in endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;1(1):15–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.01.015>
12. Progesterone resistance and endometrial abnormalities. *Journal of Medical Research and Practice*. n.d. 3(2):31–6. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242987>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Отримані результати демонструють недостатню систематизацію лікувальних підходів щодо гіперплазій ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку в різних лікувальних установах. Важливо запровадити стандартизовані методи лікування та спостереження, особливо для жінок з високим

The obtained results demonstrate insufficient systematization of treatment approaches for the treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age in various medical institutions. It is important to implement standardized treatment and follow-up methods, especially for

ризиком рецидиву чи прогресії захворювання. Це включає довготривалу гормональну терапію і обов'язкові регулярні біопсії ендометрія.

Недостатній протирецидивний ефект короткострокової гормональної терапії та неоднозначні результати обсерваційного спостереження свідчать про необхідність додаткових досліджень для покращення лікування. Зокрема, варто вивчити молекулярно-генетичні механізми розвитку НГЕ та її прогресії, а також шляхи покращення довгострокових результатів лікування.

women at high risk of disease recurrence or progression. This includes long-term hormone therapy and mandatory regular endometrial biopsies.

The insufficient anti-relapse effect of short-term hormonal therapy and the ambiguous results of observation indicate the need for additional research to improve treatment approaches. In particular, it is worth studying the molecular genetic mechanisms of NHE development and its progression, as well as ways to improve long-term treatment results.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує 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 author of the manuscript certifies that there is no actual or potential conflict 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

Робота виконана за власні кошти.

The work was done at my own expense.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Хасхачих Дмитро Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
е-mail: docdhas@gmail.com
моб.: +38 (050) 453-00-55

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Khaskhachykh Dmytro Anatoliyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Volodymyr Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
е-mail: docdhas@gmail.com
tel: +38 (050) 453-00-55

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, conducting experimental research, analysis of the obtained data and their statistical processing, selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
07.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-03>
УДК: 616.62:616-072.1:616-053.2



Особливості ендоскопічного лікування міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей

Погорілий В.В., <https://orcid.org/0000-0001-5317-5216>, e-mail: pogoriliy@vnmu.edu.ua
Коноплицький В.С., <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
Михальчук Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Димчина Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-7055-0866>, e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
Коробко Ю.Є., <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна

Peculiarities of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children

Pohoriliy V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5317-5216>, e-mail: pogoriliy@vnmu.edu.ua
Konoplytskyi V.S., <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
Mikhalchuk T.I., <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Dymchyna Yu.A., <https://orcid.org/0000-0001-7055-0866>, e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
Korobko Yu.Ye., <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com

National Pirogov Memorial Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine

Ключові слова:

міхурово-сечовідний рефлюкс, ендоскопічна корекція, сечовід, сечовий міхур, лікування.

Для кореспонденції:

Коробко Юрій Євгенійович
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, кафедра дитячої хірургії; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018; e-mail: lundqist@gmail.com

© Погорілий В.В., Коноплицький В.С.,
Михальчук Т.І., Димчина Ю.А.,
Коробко Ю.Є., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) – захворювання міхурово-сечовідного з'єднання, спричинене порушенням механізму замикання нижніх відділів сечовивідних шляхів, внаслідок чого певна кількість сечі надходить по сечоводу у сечовий міхур під впливом внутрішньоміхурового тиску, постійно або періодично повертається (регрутація) до верхніх сечових шляхів у напрямку до нирки. За даними літератури, міхурово-сечовідний рефлюкс уражує приблизно 1% дітей.

Мета роботи – висвітлити важливість патології міхурово-сечовідного рефлюксу на основі джерел літератури та власного досвіду.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 31 пацієнта з діагнозом міхурово-сечовідний рефлюкс. Попередньо ці діти були обстежені в умовах соматичних відділень Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Пацієнтам проводили ендоскопічну корекцію міхурово-сечовідного рефлюксу гелями (Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dextral) за методом STING.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз медичних карт 31 стаціонарного хворого, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 2019 по 2023 рік. Під час перебування в стаціонарі хворим проведено діагностичне обстеження (збір анамнезу, загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня сечовини та креатиніну; УЗД нирок, мікційна цистоуретерографія, за необхідності – екскреторна урографія, ехокардіографія). Проведено ендоскопічне лікування – ендовезичне введення об'ємно-утворюючого гелю в підслизову частину рефлюксного сечоводу (над сечоводом, у стінку сечового міхура) – варіант STING (Subureteric Teflon Injection).

Висновки. Міхурово-сечовідний рефлюкс – досить поширена патологія серед дітей, яка має мультифакторний характер. Різноманітність проявів, висока поширеність даної патології та тяжкість ускладнень вимагають ранньої діагностики та визначення тактики лікування. Щодо гендерного розподілу патології, то слід зазначити, що дівчатка хворіють частіше, ніж хлопчики. З однаковою частотою зустрічається одно- та двобічний МСР, при цьому рефлюкс II–III стадії зустрічається найчастіше. Максимальна захворюваність відмічена у віці від 6 до 9 років, від 0 до 3 років. У 35–60% випадків рефлюкс викликає склеротичні зміни нирки, вторинне зморщування нирки. За даними літератури, нефросклероз на тлі хронічного пієлонефриту при міхурово-сечовідному рефлюксі формується у 30 – 60% випадків, що призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% хворих, внаслідок зниження функціонального ниркового резерву, як показника компенсаторних можливостей

нирок. Більшість досліджень показує, що ендоскопічне та хірургічне втручання є найкращими методами лікування міхурово-сечовідного рефлюксу із частими проявами інфекції.

Для цитування:

Погорілий В.В., Коноплицький В.С., Михальчук Т.І., Димчина Ю.А., Коробко Ю.Є. Особливості ендоскопічного лікування міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 477–486. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-03>

Key words:

vesicoureteral reflux, endoscopic correction, ureter, bladder, treatment.

For correspondence:

Korobko Yuriy Yevgenievich
National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Department of Pediatric Surgery;
56 Pyrohova Str., Vinnytsia, Ukraine,
21018;
e-mail: lundqist@gmail.com

© Pohoriliy V.V., Konopliyskiy V.S.,
Mikhalechuk T.I., Dymchyna Yu.A.,
Korobko Yu.Ye., 2024

ABSTRACT

Background. Vesicoureteral reflux is a disease of the bladder-ureter joint, caused by a violation of the closing mechanism of the lower part of the urinary tract, as a result of which a certain amount of urine transported through the ureter into the bladder, under the influence of intravesical pressure, constantly or periodically returns (regurgitation) to the upper urinary tract in the direction of the kidney. According to the literature, vesicoureteral reflux affects approximately 1% of all children, according to various sources.

Purpose – is to highlight the importance of the pathology of vesicoureteral reflux using data from the literature and own observations.

Materials and Methods. 31 patients who were diagnosed with VUR were included in the study. Previously, these children were examined in the conditions of somatic departments of Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital. Patients underwent endoscopic correction of VUR using gels (Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dexell) according to the STING method.

Results. An analysis of the medical records of 31 inpatients who were treated in the surgical department of the Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital from 2019 to 2023 was conducted. During the stay in the hospital, the patient underwent a diagnostic examination (taking an anamnesis, general blood and urine tests, determining the level of urea and creatinine; ultrasound of the kidneys, micturition cystoureterography, if necessary – excretory urography, echocardiography). Endoscopic treatment was performed – endovesical injection of a volume-forming gel into the submucosal part of the refluxing ureter (above the ureter, into the bladder wall) – the STING (Subureteric Teflon Injection) variant.

Conclusions. VUR is a fairly common pathology among children, which has a multifactorial nature. The variety of manifestations, the high prevalence of this pathology and the severity of complications require early diagnosis and determination of treatment tactics. Regarding the gender distribution of the pathology, it should be noted that girls are sick more often than boys. Unilateral and bilateral VUR occurs with the same frequency, while reflux of the II–III stages occurs most often. The maximum morbidity was observed at the age of 6 to 9 years, and from 0 to 3 years. In 35–60% of cases, reflux causes sclerotic changes in the kidney, secondary shrinkage of the kidney. According to the literature, nephrosclerosis due to chronic pyelonephritis in VUR is formed in 30–60% of cases, which leads to the development of the terminal stage of chronic renal failure in 25–60% of patients, due to a decrease in the functional renal reserve, as an indicator of the compensatory capabilities of the kidneys. Most research suggests that endoscopic and surgical intervention are the best treatment methods for VUR with frequent manifestations of infection.

For citation:

Pohoriliy VV, Konopliyskiy VS, Mikhalechuk TI, Dymchyna YuA, Korobko YuYe. Peculiarities of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):477–486. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-03>

ВСТУП

Міхурово-сечовідний рефлюкс (МЧР) – захворювання міхурово-сечовідного з'єднання, спричинене порушенням механізму замикання нижнього відділу сечовивідних шляхів, внаслідок якого певна кількість сечі надходить по сечоводу у сечовий міхур, під впливом внутрішньоміхурового тиску постійно або періодично повертається (регургітація) у верхні сечовивідні шляхи у напрямку до нирки. За даними літератури,

INTRODUCTION

Vesicoureteral reflux (VUR) is a disease of the bladder-ureter joint, caused by a violation of the closing mechanism of the lower part of the urinary tract, as a result of which a certain amount of urine transported through the ureter into the bladder, under the influence of intravesical pressure, constantly or periodically returns (regurgitation) to the upper urinary tract in the direction of the kidney. According to the literature,

міхурово-сечовідний рефлюкс, уражу приблизно 1% дітей [1].

Мета роботи – висвітлити важливість патології міхурово-сечовідного рефлюксу на основі джерел літератури та власного досвіду.

vesicoureteral reflux (VUR), according to various sources, affects approximately 1% of all children [1].

Objective – is to highlight the importance of the pathology of vesicoureteral reflux using data from the literature and own observations.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Міхурово-сечовідний рефлюкс найчастіше діагностують у дітей з інфекцією сечовивідних шляхів при диспансерному обстеженні. У 35–60% випадків рефлюкс викликає склеротичні зміни нирки, вторинне зморщування нирки [2]. У разі недостатності замикального механізму міхурово-сечовідного сегмента або окремих його відділів внаслідок чого під впливом внутрішньоміхурового тиску певна кількість сечі, що надходить по сечоводах до сечового міхура, повертається у верхні сечовивідні шляхи в напрямку нирки (рис. 1) [3, 4].

Vesicoureteral reflux is most often diagnosed in children with a urinary tract infection during follow-up examination. In 35–60% of cases, reflux causes sclerotic changes in the kidney, secondary shrinkage of the kidney [2]. In case of insufficiency of the closing mechanism of the vesico-ureteral segment or its individual parts, as a result, under the influence of intravesical pressure, a certain amount of urine transported along the ureters to the bladder returns to the upper urinary tract, in the direction of the kidney (Fig. 1) [3, 4].

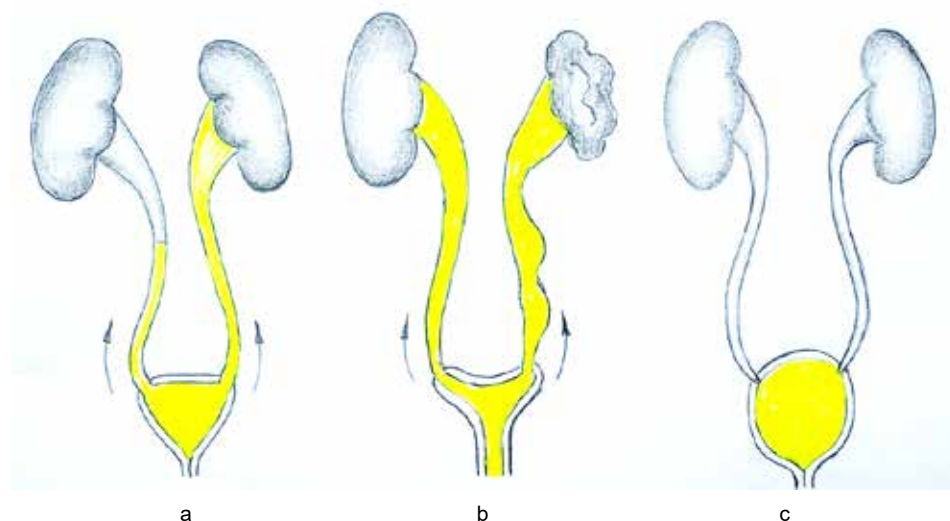


Рис. 1. Схематичне зображення видів міхурово-сечовідного рефлюксу:

- a) двобічний пасивний рефлюкс: справа – I стадія, зліва – II стадія;
b) двобічний активний рефлюкс: справа – III стадія, зліва – IV стадія, вторинно зморщена нирка; c) нормальний стан
Fig. 1. Schematic representation of the types of vesicoureteral reflux:
a) bilateral passive reflux: on the right – the I stage, on the left – the II stage;
b) bilateral active reflux: on the right – III stage, on the left – IV stage, secondary shrunken kidney; c) normal condition

При тривалому існуванні МСР, коли відбувається функціональна декомпенсація сечоводу, останній не здатний повністю випорожнитися від сечі. Явища уростазу поступово поширюються на мискову систему, зумовлюють підвищення внутрішньониркового тиску та призводять до розвитку гідронефротичної трансформації [3].

У випадку поєднання МСР із запальним процесом при пієлонефриті часто виникає рубцювання паренхіми нирки, особливо в ранньому віці. За даними літератури, у 30–60% випадків при МСР формується нефросклероз, що призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% хворих внаслідок зниження функціонального резерву нирок, що є показником компенсаторних можливостей нирок [5, 2]. Міхурово-сечовідний рефлюкс може сформуватися в зв'язку з тривалою наявністю інфекції сечовивідних шляхів, травмою або

With long-term existence of VUR, when functional decompensation of the ureter occurs, the latter is unable to completely empty itself of urine. The phenomena of urostasis gradually spread to the caliceal system, cause an increase in intrarenal pressure, and lead to the development of hydronephrotic transformation [3].

When VUR is combined with an inflammatory process, scarring of the kidney parenchyma often occurs in pyelonephritis, especially at an early age. According to the literature, nephrosclerosis is formed in 30–60% of cases with MSD, which leads to the development of the terminal stage of chronic renal failure in 25–60% of patients, due to a decrease in the functional renal reserve, as an indicator of the compensatory capabilities of the kidneys [5, 2]. Bladder-ureteral reflux can be formed in connection with the long-term presence of urinary tract infection, trauma or tumor of the bladder. Neurogenic disorders of the bladder function are found

пухлиною сечового міхура. У 69% причин, що сприяють виникненню та прогресуванню МСР, виявляють нейrogenні порушення функції сечового міхура [6, 7].

Сучасні дослідження стверджують, що патогенез МСР у дітей має багатофакторну схему процесів, на відміну від існуючих раніше уявлень, які враховували суто механічні фактори пошкодження антирефлюксного механізму на фоні запалення в ділянці міхурово-сечовідного сегмента (МСС). Вродженими передумовами МСР вважають недорозвинення фіброзно-м'язової частини сечовода, зяяння отворів сечовода, різні форми їх ектопії, вкорочення внутрішньоміхурового сегмента сечовода, гіоплазію сечовідного трикутника, порушення прохідності міхурово-уретрального сегмента (МУС), переднього відділу уретри та гіоплазії нижнього відділу сечовода [7–9].

МУС у хлопчиків представлений трикутником і шийкою сечового міхура, внутрішнім вічком уретри, простатичною частиною уретри, внутрішнім сфінктером уретри, а у дівчаток – трикутником і шийкою сечового міхура, внутрішнім сфінктером уретри. МСР є певною анатомо-функціональною межею між верхніми сечовивідними шляхами, які характеризуються низьким тиском, і нижніми сечовими шляхами, які характеризуються високим тиском, завдяки чому верхні шляхи захищені від рефлюксу дією активних і пасивних антирефлюксних механізмів [9, 10].

Важливою складовою нормального функціонування МСС є щільність і еластичність м'язового тунелю в детрузорі, який відіграє роль функціонального каналу, що дозволяє сечоводу виконувати свою антирефлюксну функцію. Гіпертрофія м'язових волокон сечоводу, що спостерігається в поєднанні з інфравезикальною обструкцією, розглядається як компенсаторний фактор профілактики МСР, що підтримує цей активний механізм [11–13].

Взаємодія між компонентами м'язової і сполучної тканини визначає функціонування більшості фізіологічних процесів. МСС – це структура, яка утворюється в результаті злиття сечоводу і детрузора, і відповідає певним функціональним вимогам. МСР утворює межу між низьким тиском верхніх сечових шляхів і нижніх сечових шляхів, які характеризуються великими змінами тиску сечі. Крім того, МСР забезпечує сечовий болюс з антеградним напрямком струму. Це стає можливим завдяки виключно поздовжньому напрямку м'язових волокон сечоводу інтрамурального відділу, що не сприяє його перистальтичній активності, а прогресивно сприяє скороченню його довжини за принципом телескопічного механізму, при якому укорочений відділ інтрамуральної частини сечоводу, потовщуючись, частково закриває його просвіт лише в напрямку поточного сечового болюсу, перекиваючи його ретроградний відтік. Після проходження перистальтичної хвилі, яка поширюється на поверхневий трикутник, укорочені інтрамуральний і підслизовий сегменти сечоводу підтягуються його тригональним розширенням м'язових волокон у положення спокою, тим самим тимчасово збільшуючи довжину підслизової частини. Такий гідродинамічний принцип антирефлюксного механізму забезпечує антиградусний потік сечі навіть за умов підвищеного тиску в сечовому міхурі.

in 69% of the causes contributing to the occurrence and progression of VUR [6, 7].

Modern studies claim that the pathogenesis of VUR in children has a multifactorial scheme of processes, in contrast to the previously existing ideas, which took into account purely mechanical factors of damage to the antireflux mechanism against the background of inflammation in the area of the vesicoureteric segment (VUS). Congenital prerequisites of VUR are considered to be underdevelopment of the fibromuscular part of the ureter, gaping of the ureteral openings, various forms of their ectopy, shortening of the intravesical segment of the ureter, hypoplasia of the ureteral triangle, impaired patency of the vesico-urethral segment, the anterior part of the urethra, and hypoplasia of the lower part of the ureter [7–9].

The VUS in boys is represented by the triangle and neck of the urinary bladder, the internal eye of the urethra, the prostatic part of the urethra, the internal sphincter of the urethra, and in girls by the triangle and the neck of the urinary bladder, the internal sphincter of the urethra. The VUS represents a certain anatomical and functional border between the upper urinary tract, which is characterized by low pressure and the lower urinary tract, which is characterized by high pressure, thanks to which the upper tract is protected from reflux, due to active and passive antireflux mechanisms [9, 10].

An important component of the normal functioning of the MSS is the density and elasticity of the muscle tunnel in the detrusor, which plays the role of a functional channel that allows the ureter to perform its antireflux function. Hypertrophy of muscle fibers of the ureter, observed in combination with infravesical obstruction, is considered as a compensatory factor in the prevention of MSD, which supports this active mechanism [11–13].

The interaction between the components of muscle and connective tissue determines the functioning of most physiological processes. VUS is a structure that is formed as a result of the fusion of the ureter and the detrusor, and which meets certain functional requirements. The VUS forms the boundary between the low pressure of the upper urinary tract and the lower urinary tract, which are characterized by large changes in urine pressure. Also, the VUS provides the urinary bolus with an antegrade current direction. This becomes possible thanks to the exclusively longitudinal direction of the muscle fibers of the ureter of the intramural section, which does not contribute to its peristaltic activity, but progressively contributes to the reduction of its length according to the principle of a telescopic mechanism, in which the shortened section of the intramural part of the ureter, thickening, partially closes its lumen only in the direction of the current urinary bolus, while blocking its retrograde outflow. After the passage of the peristaltic wave, which spreads to the surface triangle, the shortened intramural and submucosal segments of the ureter are pulled by its trigonal expansion of muscle fibers to a resting position, thereby temporarily increasing the length of the submucosal part. Such a hydrodynamic principle of the anti-reflux mechanism provides an anti-grade flow of urine even under conditions of higher pressure in the bladder.

Дослідження науковців свідчать, що сечовід не має м'язових зв'язків (з'єднань) з детрузором, а оточений періуретральною сполучнотканиною оболонкою по всій інтрамуральній частині. Така м'язова (скоротлива) «незалежність» дозволяє сечоводу відносно вільно переміщатися в його трансміхуровому каналі [14, 15].

Для діагностики патології використовують УЗД нирок і сечового міхура з сечогінним навантаженням, доплерографію судин нирок, екскреторну урографію з відстроченою рентгенограмою, мікційну цистографію, визначення функції нижніх сечових шляхів (ритм мимовільного сечовипускання з визначенням залишкової сечі, урофлоуметрію) сечоводів.

Важливе значення в діагностиці МСР має цистоскопія (оцінюється стан отворів сечоводу, наявність дефектів розвитку сечового трикутника, гіпертрофія або атонія шийки сечового міхура, подвоєння верхніх сечових шляхів). При виявленні рефлюксу під час діагностики проводять реносцинтиграфію для оцінки стану паренхіми нирки [15].

Клінічні прояви МСР можуть виникати у внутрішньоутробному періоді, коли розширення верхніх сечових шляхів відзначається разом із спороженням сечового міхура, якщо обстеження проводиться на пізніх термінах вагітності (> 28 тижнів). Близько 10% новонароджених, у яких пренатально діагностовано дилатацію верхніх сечових шляхів, мають діагноз постнатальний рефлюкс [9, 13].

Лікування МСР може бути консервативним, ендоскопічним і хірургічним. Вибір того чи іншого методу залежить від ступеня МСР, наявності ускладнень (рецидивуючого пієлонефриту, прогресуючої нефропатії та ін.). Головне в лікуванні – попередження порушення функції нирок, відновлення функції міхурово-сечовідного сегмента, усунення запального процесу. Своєчасне консервативне лікування МСР (антибактеріальна терапія) дозволяє запобігти незворотному процесу змін у нирках і розвитку ХХН. Метою консервативного лікування є підтримання стерильності сечі та очікування спонтанного зникнення рефлюксу під час спостереження. Для підтвердження спонтанного розсмоктування може бути проведено звичайне контрольне обстеження за допомогою УЗД нирок цистографії. Спонтанному зникненню інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) можна запобігти щоденним прийомом низьких доз протимікробних препаратів (50% або 30% від терапевтичної дози). У науковій літературі на цю тему можна знайти дві протилежні думки. Кілька авторів вважають, що антибіотикопрофілактика може запобігти інфекції сечовивідних шляхів і, як наслідок, пошкодженню нирок; з іншого боку, деякі дослідження вказують на відсутність користі взагалі [1].

При неефективності консервативної терапії хворим необхідна ендоскопічна корекція МСР із введенням біосумісного наповнювача в м'які тканини міхурово-сечовідного сегмента та/або з використанням інших хірургічних методів. Ендоскопічний метод простий у виконанні, менш травматичний для дитини та досить ефективний [6]. Перші дослідження з використання ендоскопічного введення наповнювачів для лікування МСР були проведені в 1980-х роках [16]. Процедура виконується цистоскопічно шляхом під-

Research by scientists indicates that the ureter does not have muscle connections (connections) with the detrusor, but is surrounded by a periurethral connective tissue membrane along the entire intramural part. Such muscular (contractile) «independence» allows the ureter to move relatively freely in its transvesical channel [14, 15].

Ultrasound of the kidneys and bladder with diuretic load, dopplerography of kidney vessels, excretory urography with delayed radiographs, micturition cystography, determination of the function of the lower urinary tract (spontaneous urination rhythm with determination of residual urine, uroflowmetry) are used to diagnose pathology of the ureters.

Cystoscopy is also important in the diagnosis of VUR (the condition of the ureter openings, the presence of defects in the development of the urinary triangle, hypertrophy or atony of the bladder neck, doubling of the upper urinary tract is assessed). If reflux is detected during diagnosis, renoscintigraphy is performed to assess the state of the kidney parenchyma [15].

Clinical manifestations of VUR may occur in utero, when dilatation of the upper urinary tract is noted along with bladder emptying when the examination is performed late in pregnancy (> 28 weeks). About 10% of newborns diagnosed prenatally with dilatation of the upper urinary tract are diagnosed with postnatal reflux [9, 13].

Treatment of VUR can be conservative, endoscopic and surgical. The choice of one or another method depends on the degree of VUR, the presence of complications (recurrent pyelonephritis, progressive nephropathy, etc.). The main thing in the treatment is the prevention of renal dysfunction, the restoration of the function of the vesicoureteral segment, and the elimination of the inflammatory process. Timely conservative treatment of VUR (antibacterial therapy) can prevent the irreversible process of changes in the kidneys. The goal of conservative treatment is to maintain the sterility of the urine and wait for the spontaneous disappearance of reflux during observation. Routine follow-up imaging with renal ultrasound and nuclear cystography may be performed to verify spontaneous resolution. Spontaneous resolution of UTI (urinary tract infection) can be prevented by daily administration of low doses of antimicrobial drugs (50% or 30% of the therapeutic dose). Two opposing positions can be found in the literature on this topic. Several authors believe that antibiotic prophylaxis can prevent urinary tract infection and, as a result, kidney damage; on the other hand, some studies indicate no benefit at all [1].

If conservative therapy is ineffective, patients need endoscopic correction of the VUR with the introduction of a biocompatible filler into the soft tissues of the vesicoureteral segment and/or the use of other surgical techniques. The endoscopic method is easy to perform, less traumatic for the child and quite effective [6]. The first studies on the use of endoscopic injection of fillers for the treatment of VUR were carried out in the 1980s [16]. The procedure is performed cystoscopically by submucosal injection of a biocompatible filler under the intravesical part of the ureter, which ensures antegrade flow of urine and prevents retrograde passage by elevating and narrowing the distal part of the ureter. Although endoscopic correction of MSP is not as effective as open

слизової ін'єкції біосумісного наповнювача під внутрішньоміхурову частину сечоводу, що забезпечує антеградний потік сечі та запобігає ретроградному пасажу шляхом підйому та звуження дистальної частини сечоводу. Хоча ендоскопічна корекція MCP не така ефективна, як відкрита реімплантація сечоводу, навіть сьогодні це досить поширена маніпуляція з низьким ризиком ускладнень [17].

Стосовно інших методів корекції MCP слід зазначити, що найпоширенішим у світовій практиці є метод, запропонований Джозефом Коеном у 1975 р., при якому вхід сечоводу залишається незмінним, а сечовід вставляється в транстригонально підслизовий тунель («транстригональна уретеронеоцистостомія») з дуже високим рівнем успішності інфрахіатальної реімплантації Гленна–Андерсона, і супрахіатальний підхід Politano–Leadbetter [18, 19].

У разі використання позаміхурового підходу Ліча та Грегуара м'яз сечового міхура проходить позаду сечоводу та зшивається для створення довшого підслизового тунелю. Це створює менший післяопераційний дискомфорт, але може спричинити незначну дисфункцію сечового міхура та затримку сечі, особливо якщо процедура виконується двобічно.

На думку більшості дослідників, ефективність лікування залежить від ступеня MCP. Тобто для MCP III–V ст. результати відкритої операції будуть кращими, ніж ендоскопічна корекція. Більшість дослідників сходяться на думці, що ендоскопічне та хірургічне втручання є найкращим методом лікування MCP із частими проявами інфекції. Проте висока ефективність будь-якого хірургічного лікування MCP не завжди захищає від повторних загострень пієлонефриту і, зрозуміло, різноманітних ускладнень [1, 3, 4].

У дослідженні, яке проводилося на базі клініки дитячої хірургії Національного медичного університету імені Пирогова, брали участь 31 пацієнт, у яких виявлено MCP. Попередньо ці діти були обстежені в умовах соматичних відділень Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Пацієнтам проводили ендоскопічну корекцію гелями (Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dexell) за методикою STING. Перед ендоскопічною корекцією хворим проводили діагностичне обстеження (збір анамнезу, загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня сечовини та креатиніну; УЗД нирок, сечовидільна цистоуретерографія, екскреторна урографія, при необхідності ЕхоКГ).

Зазвичай при низьких ступенях MCP і гідродилатації сечоводу проводять традиційну методику STING, при більш високих ступенях застосовують методи HIT і DoubleHIT. Критерієм є повне та ефективне закриття петлі сечоводу.

Суть ендоскопічного лікування MCP полягає в оптимізації клапанного механізму, який утримує сечу від закиду в уретру. Підслизову ін'єкцію засобу проводять під петлю сечоводу або в сечоводний тунель. Ін'єкція триває доти, доки не з'явиться видима опуклість, яка охоплює як вушко сечоводу, так і сечоводний тунель. Обсяг імплантата залежить від конфігурації «вулканічного» виступу. Використовується полімер, що містить акрил. Після ендовезикального втручання рекомендується часте самостійне сечовипускання. Три дні призначають антибактеріальну терапію для попередження запальних ускладнень.

reimplantation of the ureter, it is a fairly common manipulation even today with a low risk of complications [17].

With regard to other methods of correction of VUR, it should be noted that the most common methods of world practice are the method proposed by Joseph Cohen in 1975, in which the entrance of the ureter remains unchanged, and the ureter is inserted into the trans-trigonal submucosal tunnel («transtrigonal ureteroneocystostomy») with a very high success rate infrahiatal reimplantation of Glenn-Anderson., and the suprahial approach of Politano-Leadbetter [18–20].

When using the Leach and Gregoire extravesical approach, the bladder muscle passes behind the ureter and is sutured to create a longer submucosal tunnel. This creates less postoperative discomfort, but may cause minor bladder dysfunction and urinary retention, especially if the procedure is performed bilaterally.

According to most researchers, the effectiveness of treatment depends on the degree of VUR. That is, for the VUR III–V st. the results of open surgery will be better than endoscopic correction. Most researchers agree that endoscopic and surgical intervention are the best methods of treatment for VUR with frequent manifestations of infection. However, the high efficiency of any surgical treatment of VUR does not always protect against repeated exacerbations of pyelonephritis and, clearly, various complications [1, 3, 4].

In the study, which was conducted on the basis of the children's surgery clinic of the National Pirogov Memorial Medical University, 31 patients were involved in whom VUR was detected. Previously, these children were examined in the conditions of somatic departments of Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital. Patients underwent endoscopic correction of MSP using gels (Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dexell) according to the STING method. Before endoscopic correction, the patients underwent a diagnostic examination (taking an anamnesis, general blood and urine tests, determining the level of urea and creatinine; ultrasound of the kidneys, voiding cystoureterography, excretory urography, echocardiography if necessary).

Usually, with low degrees of MSP and hydrodilation of the ureter, the traditional STING technique is performed, with higher degrees, HIT and DoubleHIT methods are used. The criterion is the complete and effective closure of the ureteral loop.

The essence of endoscopic treatment of VUR is to optimize the valve mechanism that keeps urine from being thrown into the urethra. A submucosal injection of the agent is performed under the ureteral loop or within the ureteral tunnel. The injection continues until a visible bulge appears, it covers both the eye of the ureter and the ureteral tunnel. The volume of the implant depends on the configuration of the «volcanic» protrusion. An acrylic-containing polymer is used. After endovesical intervention, frequent independent urination is recommended. Antibacterial therapy is prescribed for three days to prevent inflammatory complications.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

За даними літератури, ендоскопічна корекція показана: при МСР I–II ступенів при неефективності консервативної терапії, яка проводилася протягом року; з МСР III–IV ступенів і рецидивами після хірургічного втручання; при рефлюксі в ектопічне вічко сечоводу, а також при МСР, що супроводжується частими загостреннями пієлонефриту, прогресуванням явищ нефропатії (вторинне зморщення нирки), зниженням функції нирок, вираженими розладами уродинаміки.

Обов'язковою умовою ендоскопічної корекції є відсутність гострого запалення сечового міхура [3]. Речовини, які частіше використовуються для ендоскопічної корекції: тефлонова паста, поліакриламідні гідрогелі (ПАГ) – «Інтерфал», «Естеформ», «Нубіплант» і «Дефлюкс».

Аналіз медичних карт 31 стаціонарного пацієнта, які перебували на лікуванні в клініці дитячої хірургії Національного медичного університету імені Пирогова з 2019 по 2023 рік, показав, що серед пацієнтів 20 дівчат (вдвічі більше, ніж хлопчиків – 11). Жителів міст і сіл було майже порівну (15 і 16 відповідно).

Найбільша захворюваність відмічена у віці від 6 до 9 років – 13 випадків та від 0 до 3 років – 12 хворих, від 13 до 16 років – 3 хворих, від 10 до 12 років – 2 хворих, і від 4 до 5 років – 1 дитина (рис. 2).

According to the literature, endoscopic correction is indicated: for VUR of I–II degrees with unsuccessful conservative therapy, which was carried out for one year; with VUR III–IV degrees and relapses after surgical intervention; with reflux into the ectopic eye of the ureter, as well as with VUR accompanied by frequent exacerbations of pyelonephritis, progression of nephropathy phenomena (secondarily shrunken kidney), decreased kidney function, severe urodynamic disorders.

A mandatory condition for endoscopic correction is the absence of acute inflammation of the bladder [3]. Substances that are more often used for endoscopic correction: Teflon paste, polyacrylamide hydrogels (PAG) – «Interfal», «Esteform», «Nubiplant» and «Deflux».

An analysis of the medical records of 31 inpatients who were treated in the pediatric surgery clinic of the National Pirogov Memorial Medical University from 2019 to 2023. There were 20 girls among the patients (twice as many as boys – 11). There were almost equal numbers of city and village residents (15 and 16, respectively).

The highest morbidity was observed at the age of 6 to 9 years – 13 cases and from 0 to 3 years – 12 patients. From the age of 13 up to 16 – 3 patients, from 10 years old up to 12 – 2 patients and from 4 years old. up to 5 years – 1 child (Fig. 2).

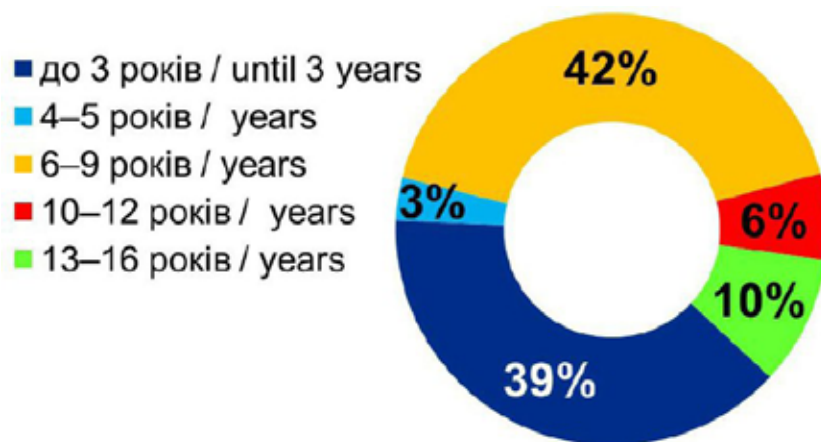


Рис. 2. Віковий розподіл хворих на міхурово-сечовідний рефлюкс
Fig. 2. Age distribution of patients with vesicoureteral reflux

З двобічним МСР було 16 дітей, з однобічним – 15 дітей. Серед них 9 дітей з активним рефлюксом, 22 – з активно-пасивним рефлюксом. За ступенем рефлюксу I стадії – 5 хворих, II–III ст. – 21 хворий, III–IV ст. – 8 пацієнтів. У 100% хворих відзначено пієлонефрит. У стаціонарі хворі перебували від 2 до 11 ліжко-днів.

Ендоскопічна корекція вперше виконана у 24 пацієнтів (77,4%), повторно у 7 пацієнтів (22,6%). Серед останніх четверо дітей проходили ендоскопічне лікування двічі, троє дітей – тричі. Одному з пацієнтів після операції виконана ендоскопічна корекція (операція Ліча–Грегуара з обох боків).

За нашими дослідженнями під час ендоскопічної корекції методом STING використовувалися гелі Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dexell.

There were 16 children with bilateral VUR, 15 with unilateral VUR. Among them, there were 9 children with active reflux, 22 with active-passive reflux. According to the degree of reflux, I stage – 5 patients, II–III stages – 21 patients, III–IV stage – 8 patients. Pyelonephritis was noted in 100% of patients. Patients spent 2 to 11 bed-days in the hospital.

Endoscopic correction was performed for the first time in 24 patients (77.4%), again in 7 patients (22.6%). Among the latter, four children underwent endoscopic treatment twice, three children – three times. One of the patients underwent endoscopic correction after surgery (Lich–Gregoire operation on both sides).

According to our research, gels (Nubiplant, Vantrix, Deflux, Dexell) were used during endoscopic correction using the STING method.

ВИСНОВКИ

МСР – досить поширена патологія серед дітей, яка має мультифакторний характер. Різноманітність проявів, висока поширеність даної патології та тяжкість ускладнень вимагають ранньої діагностики та визначення тактики лікування. Щодо гендерного розподілу патології, то слід зазначити, що дівчатка хворіють частіше, ніж хлопчики. З однаковою частотою зустрічається одно- та двобічний МСР, при цьому рефлюкс II–III стадії зустрічається найчастіше. Максимальна захворюваність відмічена у віці від 6 до 9 років та від 0 до 3 років. У 35–60% випадків рефлюкс викликає склеротичні зміни нирки, вторинне зморщування нирки. За даними літератури, нефросклероз на тлі хронічного пієлонефриту при ВУР формується в 30–60% випадків, що призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% хворих внаслідок зниження функціонального ниркового резерву, як показника компенсаторних можливостей нирок. Більшість досліджень показує, що ендоскопічне та хірургічне втручання є найкращими методами лікування МСР із частими проявами інфекції. Проте, висока ефективність будь-якого хірургічного лікування МСР не завжди захищає від повторних загострень пієлонефриту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. На опис клінічного випадку отримано інформовану згоду батьків дитини.

CONCLUSIONS

VUR is a fairly common pathology among children, which has a multifactorial nature. The variety of manifestations, the high prevalence of this pathology and the severity of complications require early diagnosis and determination of treatment tactics. Regarding the gender distribution of the pathology, it should be noted that girls are sick more often than boys. Unilateral and bilateral VUR occurs with the same frequency, while reflux of the II–III stages occurs most often. The maximum morbidity was observed at the age of 6 to 9 years and from 0 to 3 years. In 35–60% of cases, reflux causes sclerotic changes in the kidney, secondary shrinkage of the kidney. According to the literature, nephrosclerosis due to chronic pyelonephritis in VUR is formed in 30–60% of cases, which leads to the development of the terminal stage of chronic renal failure in 25–60% of patients, due to a decrease in the functional renal reserve, as an indicator of the compensatory capabilities of the kidneys. Most research suggests that endoscopic and surgical intervention are the best treatment methods for VUR with frequent manifestations of infection. However, the high efficiency of any surgical treatment of VUR does not always protect against repeated exacerbations of pyelonephritis.

The authors declare no conflict of interest. Informed consent was obtained from the child's parents for the description of the clinical case.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Nguyen H.T., Bauer S.B., Peters C.A., Connolly L.P., Gobet R., Borer J.G., Retik A.B. 99mTechnetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high-grade vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 2000. T. 164, № 5. P. 1674–1679. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005392-200011000-00076>
2. Colceriu M.C., Aldea P.L., Răcișan A.L., Clichici S., Sevastre-Berghian A., Mocan T. Vesicoureteral reflux and innate immune system: Physiology, physiopathology, and clinical aspects. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. T. 12, № 6. 2380 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12062380>
3. Dihtiar V.A., Kharytoniuk L.M., Boiko M.V., Khytryk O.L., Obertynskyi A.V., Ostrovska O.A. Особливості лікування дітей із вродженою патологією сечоводу. *Хірургія дитячого віку*. 2019. № 3. С. 22–27. DOI: <https://doi.org/10.15574/ps.2019.64.22>
4. Nakonechnyi R.A., Prytula V.P., Nakonechnyi A.I. Ускладнення ендовезикальної корекції міхурово-сечовідного рефлюксу у дітей. *Pediatric Surgery*. 2017. T. 4, № 57. С. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.15574/ps.2017.57.72>
5. Politano V.A., Leadbetter W.F. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 1958. T. 79, № 6. P. 932–941. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66369-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66369-9)
6. Ylinen E., Ala-Houhala M., Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology*. 2023. T. 61, № 6. P. 1238–1242. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00229-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00229-2)
7. Läckgren G., Cooper C.S., Neveus T., Kirsch A.J. Management of vesicoureteral reflux: what have we learned over the last 20 years? *Frontiers in Pediatrics*. 2021. № 9. 650326 p.
8. Hewitt I., Montini G. Vesicoureteral reflux: is it important to find? *Pediatric Nephrology*. 2021. T. 36, № 4. P. 1011–1017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04573-9>
9. Miyakita H., Hayashi Y., Mitsui T., Okawada M., Kinoshita Y., Kimata T., Kubota M. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *International Journal of Urology*. 2021. T. 27, № 6. P. 480–490. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.14223>
10. Chirico V., Tripodi F., Lacquaniti A., Monardo P., Conti G., Ascenti G., Chimenz R. Therapeutic Management of Children with Vesicoureteral Reflux. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. T. 13, № 1. 244 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13010244>

REFERENCES

1. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, Retik AB. 99mTechnetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high-grade vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 2000;164(5):1674–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005392-200011000-00076>
2. Colceriu MC, Aldea PL, Răcișan AL, Clichici S, Sevastre-Berghian A, Mocan T. Vesicoureteral reflux and innate immune system: Physiology, physiopathology, and clinical aspects. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(6):2380. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12062380>
3. Dihtiar VA, Kharytoniuk LM, Boiko MV, Khytryk OL, Obertynskyi AV, Ostrovska OA. Features of treatment of children with congenital pathology of the ureter. *Pediatric surgery*. 2019;3:22–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/ps.2019.64.22>
4. Nakonechnyi RA, Prytula VP, Nakonechnyi AI. Complications of endovesical correction of vesicoureteral reflux in children. *Pediatric Surgery*. 2017;4(57):72–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/ps.2017.57.72>
5. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 1958;79(6):932–41. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66369-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66369-9)
6. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology*. 2023;61(6):1238–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00229-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00229-2)
7. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of vesicoureteral reflux: what have we learned over the last 20 years? *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:650326.
8. Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux: is it important to find? *Pediatric Nephrology*. 2021;36(4):1011–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04573-9>
9. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, Kubota M. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *International Journal of Urology*. 2021;27(6):480–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.14223>
10. Chirico V, Tripodi F, Lacquaniti A, Monardo P, Conti G, Ascenti G, Chimenz R. Therapeutic Management of Children with Vesicoureteral Reflux. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;13(1):244. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13010244>

11. Feng X., Puri P., Lacher M. Vesicoureteral Reflux (VUR). *Pearls and Tricks in Pediatric Surgery*. 2021. P. 331–338. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51067-1>
12. Chang J.W., Liu C.S., Tsai H.L. Vesicoureteral reflux in children with urinary tract infections in the inpatient setting in Taiwan. *Clinical Epidemiology*. 2022. P. 299–307. DOI: <https://doi.org/10.2147/clep.s346645>
13. Thergaonkar R.W., Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020. T. 87, № 8. P. 625–632. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03099-9>
14. Mattoo T.K., Mohammad D. Primary vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatric Clinics*. 2022. T. 69, № 6. P. 1115–1129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.07.007>
15. Balaban M., Ozkaptan O., Cubuk A., Sahan A., Duzenli M., Tuncer M. Endoscopic treatment of symptomatic VUR disease after the renal transplantation: analysis of 49 cases. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020. T. 24. P. 483–488. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01847-2>
16. Arad B., Mahyar A., Vandaie M., Oveisi S. Prediction of vesicoureteral reflux by ultrasonography and renal scan in children. *Global Pediatric Health*. 2022. T. 9. 2333794X221107826 p. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794X221107826>
17. Lee S.Y., Lai J.N., Haw Y., Chiu L.T., Huang S.M., Cheng K.L., Chew F.Y. Vesicoureteral reflux is associated with increased risk of chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *Medicine*. 2023. T. 102, № 34. e34867 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034867>
18. Kirsch A.J., Arlen A.M. Evolving surgical management of pediatric vesicoureteral reflux: is open ureteral reimplantation still the «Gold Standard»? *International Brazilian Journal of Urology*. 2020. T. 46, № 3. P. 314–321. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.99.05>
19. Su D., Shen Q., Zhai Y., Chen J., Rao J., Miao Q., Fang X. Risk factors for breakthrough urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux receiving continuous antibiotic prophylaxis. *Translational Pediatrics*. 2022. T. 11, № 1. 1 p. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp-21-398>
20. Andrioli V., Regacini R., Aguiar W. Primary Vesicoureteral reflux and chronic kidney disease in pediatric population. What we have learnt? *International Brazilian Journal of Urology*. 2020. T. 46. P. 262–268. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.02.02>
11. Feng X, Puri P, Lacher M. Vesicoureteral Reflux (VUR). *Pearls and Tricks in Pediatric Surgery*. 2021;331–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51067-1>
12. Chang JW, Liu CS, Tsai HL. Vesicoureteral reflux in children with urinary tract infections in the inpatient setting in Taiwan. *Clinical Epidemiology*. 2022;299–307. DOI: <https://doi.org/10.2147/clep.s346645>
13. Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(8):625–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03099-9>
14. Mattoo TK, Mohammad D. Primary vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatric Clinics*. 2022;69(6):1115–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.07.007>
15. Balaban M, Ozkaptan O, Cubuk A, Sahan A, Duzenli M, Tuncer M. Endoscopic treatment of symptomatic VUR disease after the renal transplantation: analysis of 49 cases. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020;24:483–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01847-2>
16. Arad B, Mahyar A, Vandaie M, Oveisi S. Prediction of vesicoureteral reflux by ultrasonography and renal scan in children. *Global Pediatric Health*. 2022;9:2333794X221107826. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794X221107826>
17. Lee SY, Lai JN, Haw Y, Chiu LT, Huang SM, Cheng KL, Chew FY. Vesicoureteral reflux is associated with increased risk of chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *Medicine*. 2023;102(34):e34867. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034867>
18. Kirsch AJ, Arlen AM. Evolving surgical management of pediatric vesicoureteral reflux: is open ureteral reimplantation still the «Gold Standard»? *International Brazilian Journal of Urology*. 2020;46(3):314–21. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.99.05>
19. Su D, Shen Q, Zhai Y, Chen J, Rao J, Miao Q, Fang X. Risk factors for breakthrough urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux receiving continuous antibiotic prophylaxis. *Translational Pediatrics*. 2022;11(1):1. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp-21-398>
20. Andrioli V, Regacini R, Aguiar W. Primary Vesicoureteral reflux and chronic kidney disease in pediatric population. What we have learnt? *International Brazilian Journal of Urology*. 2020;46:262–8. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.02.02>

Перспективи подальших досліджень

Для підвищення ефективності лікування везико-уретрального рефлюксу у дітей слід приділити увагу вдосконаленню матеріалів, що застосовуються для звуження вічка сечовода для попередження рецидивуючого перебігу захворювання. Важливим для лікування даної патології є розробка чіткого алгоритму щодо вибору у використанні відкритих та ендоскопічних методів лікування.

Prospects for further research

To improve the effectiveness of the treatment of vesico-urethral reflux in children, attention should be paid to improving the materials used to narrow the ureteral loop to prevent recurrent disease. It is important for the treatment of this pathology to develop a clear algorithm for choosing the use of open and endoscopic methods of treatment.

Конфлікт інтересів

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.

Conflict of interest

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

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України «Розробка та вдосконалення сучасних технологій діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічних захворювань у дітей», номер державної реєстрації: 0118U003918, прикладна, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – ректор Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор В.В. Петрушенко.

Funding information

Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work at the department pediatric surgery of National Pirogov Memorial Medical University Ministry of Health of Ukraine «Development and improvement of modern technologies for diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of surgical diseases in children». State registration number: 0118U003918, applied, implementation period: 2023–2028. Head – rector of the National Pirogov Memorial Medical University Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor V.V. Petrusenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Погорилий Василь Васильович – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: pogoriliy@vnmu.edu.ua
моб.: +38 (097) 594-77-46

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Коноплицький Віктор Сергійович – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
моб.: +38 (067) 766-82-38

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Михальчук Тетяна Іванівна – асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: madagaskar14@ukr.net
моб.: +38 (067) 109-75-02

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

Димчина Юлія Анатоліївна – асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
моб.: +38 (067) 549-81-42

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

Коробко Юрій Євгенійович – доктор філософії в галузі медицини, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: lundqist@gmail.com
моб.: +38 (063) 436-99-82

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

Pohoriliy Vasyi Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: pogoriliy@vnmu.edu.ua

tel.: +38 (097) 594-77-46

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, conducting experimental research, analysis of the obtained data and their statistical processing.

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: vkonoplytsky@gmail.com

tel.: +38 (067) 766-82-38

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Mykhalchuk Tetiana Ivanivna – Assistant of the Department of Pediatric Surgery National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: madagaskar14@ukr.net

tel.: +38 (067) 109-75-02

Author's contribution: study conception and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, editing of the article, final approval of the article.

Dymchyna Yuliia Anatoliivna – Assistant of the Department of Pediatric Surgery National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: dymchina.ylia@gmail.com

tel.: +38 (067) 549-81-42

Author's contribution: study conception and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, editing of the article, final approval of the article.

Korobko Yuriy Yevheniiiovych – Doctor of Philosophy in Medicine, Assistant of the Department of Pediatric Surgery National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: lundqist@gmail.com

tel.: +38 (063) 436-99-82

Author's contribution: study conception and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, editing of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
22.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
25.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>
УДК: 616.211-002.34-092.19:612.017



Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз

Попов М.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Огнівенко О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
Самусенко Д.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

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

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради
«Міська клінічна лікарня № 30», Харків, Україна

State of local immunity in patients with furunculosis

Popov M.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Ohnivenko O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
Samusenko D.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

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

²Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv City Council
«City Clinical Hospital № 30», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фурункульоз носа, імунна система,
місцевий імунітет.

Для кореспонденції:

Попов Микола Миколайович
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра інфекційних
хвороб та клінічної імунології;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Попов М.М., Огнівенко О.В.,
Самусенко Д.С., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Етіопатогенетичним фактором виникнення та розвитку фурункульозу є мікробний фактор, а також порушення загального та місцевого імунітету. Фурункульоз може мати перебіг в гострій та хронічній формі, супроводжуючись погіршенням самопочуття, підвищенням температури, головним болем. До теперішнього часу імунологічні процеси, які супроводжують виникнення та перебіг фурункульозу, остаточно не визначені. У деяких випадках неефективне лікування пов'язане не стільки з тактикою ведення хворих, скільки з визначенням окремих ланок імунопатогенезу фурункульозу. Розуміння імунних процесів, як основи патогенезу, має вирішальне значення в прогнозуванні перебігу захворювання, в лікуванні, запобіганні ускладнень та рецидивів.

Мета роботи – вивчити стан місцевого імунітету у хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулосом носа, як провідного фактора у виникненні риногенних внутрішньочерепних запальних процесів.

Матеріали та методи. Групу обстеження склали хворі, які знаходились на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» (м. Харків), з діагнозом загальний фурункульоз (ICD-11: L02), ускладнений фурункулосом носа (ICD-11: J34.0).

В дослідну групу були включені 3 категорії хворих: 1-ша група – хворі на фурункульоз носової порожнини (30 осіб); 2-га група – хворі на загальний фурункульоз (30 осіб), 3-тя група – хворі на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулосом носа, (30 осіб). Вік обстежених хворих складав 22–45 років. Контрольну групу склали 30 здорових осіб відповідного віку.

Стан місцевого імунітету визначали за рівнем лізоциму, дефензинів, sIgA, mIgA та IgG у ротоглотковому секреті, також був вивчений цитологічний склад слизової оболонки носа.

Вміст лізоциму визначали вранці натщесерце методом дифузії в агарі згідно з рекомендаціями Е.Ф. Чернушенка і Л.С. Когосової. Рівень α -дефензинів (HNP-human neutrophils peptides) визначали за допомогою реактивів «Bender medsystems» в ІФА. Рівень sIgA, mIgA і IgG у ротовому секреті вимірювали спектрофотометрично в присутності ПЕГ-6000.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows».

Результати та їх обговорення. Аналіз клітинного складу слизової оболонки носа свідчить, що серед клітин у зішкрібі хворих 1-ї групи та 3-ї групи переважають зруйновані епітеліальні клітини, відсоток яких складає відповідно $61,4 \pm 5,6\%$ та $66,5 \pm 6,3\%$ від загальної кількості клітин у препараті.

У хворих 2-ї групи епітеліоцити переважно були представлені інтактними одиницями, їх відсоток складав $66,5 \pm 0,6\%$, а зруйнованих – $20,7 \pm 0,2\%$ клітин. На відміну від хворих 2-ї групи, у хворих 1-ї та 3-ї груп у зішкрібі з носа спостері-

гається великий відсоток нейтрофільних лейкоцитів (відповідно 23,4% та 23,5%), серед яких значна кількість представлена зруйнованими клітинами (відповідно $19,1 \pm 1,7\%$ та $21,4 \pm 2,1\%$) від загальної кількості клітин.

Загальний відсоток моноцитів, лімфоцитів, еозинофільних лейкоцитів у зішкрібі зі слизової оболонки носа у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп не перевищував 7,1%. При порівнянні показників клітинного складу слизової оболонки носа хворих 1-ї і 3-ї груп з показниками здорових осіб вірогідні відмінності спостерігались серед інтактних та зруйнованих епітеліальних та нейтрофільних лейкоцитів.

Вірогідні відмінності між 2-ю групою хворих і контролем відзначалися лише підвищенням кількості зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів на слизовій оболонці носа хворих на фурункульоз.

Аналіз місцевого імунітету свідчить, що у хворих 1-ї та 3-ї груп основні показники (лізоцим, дефензини, sIgA) вірогідно нижче, ніж в осіб контрольної групи, а у хворих 2-ї групи мають тенденцію до зниження. Найбільше зниження рівня лізоциму, дефензинів та sIgA спостерігалось у хворих 3-ї групи. Так, рівень лізоциму у хворих 3-ї групи був нижче на 31,6%, дефензинів на 30,1%, sIgA на 33,4%. У хворих 1 групи відповідно на 26,7, 23,0 та 29,2%. Незначне підвищення рівня mIgA та IgG у хворих 1-ї та 3-ї груп у ротоглотковому секреті, порівняно зі здоровими особами, ймовірно пов'язане з запальними процесами в носоглотці і підвищеною трансдукцією імуноглобулінів через судинну стінку. Зниження місцевого імунітету створює умови для підвищеної колонізації слизової оболонки носа, що в свою чергу сприяє розвитку і підтримці запального процесу, а в подальшому і генералізації інфекції і виникненню риногенних ускладнень. Висока концентрація мікробів через продукцію екзотоксинів здатна пригнічувати місцевий імунітет і впливати на характер перебігу запального процесу в носі. Таким чином, мікробна спільнота і мікроорганізми знаходяться в тісному взаємозв'язку, від характеру якого залежить розвиток і перебіг будь-яких інфекційно-запальних процесів. Слід зазначити, що у визначенні ефективної тактики лікування хворих на фурункульоз вищеописані процеси мають провідне значення.

Висновки. У хворих на фурункульоз носа і на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулосом носа, місцевий імунітет значно пригнічений, що створює умови для розвитку і прогресування запалення в носі і виникненню риногенних ускладнень. Показники місцевого імунітету можуть слугувати прогностичними критеріями перебігу запального процесу в носі і корекції проведеної терапії.

Для цитування:

Попов М.М., Огнівенко О.В., Самусенко Д.С. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 487–494. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>

Key words:

nasal furunculosis, immune response, local immunity.

For correspondence:

Popov Mykola Mykolayovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Popov M.M., Ohnivenko O.V.,
Samusenko D.S., 2024

ABSTRACT

Background. The etiopathogenetic factor of the occurrence and development of furunculosis is a microbial factor, a violation of general and local immunity.

Furunculosis can occur in an acute or chronic form, accompanied by deterioration of well-being, fever, headache. Until now, the immunological processes that accompany the occurrence and course of furunculosis have not been definitively determined. In a number of cases, ineffective treatment is connected not so much with the tactics of managing patients, but with the determination of individual links of the immunopathogenesis of furunculosis. Understanding immune processes as the basis of pathogenesis is crucial in predicting the course of the disease, in treatment, prevention of complications, and relapses.

Purpose – is to study the state of local immunity in patients with general furunculosis complicated by nasal furuncle as a leading factor in the occurrence of rhinogenic intracranial inflammatory processes.

Materials and Methods. The examination group consisted of patients who were being treated at the Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital № 30», medical center in the city of Kharkiv, with a diagnosis of general furunculosis (ICD-11: L02), complicated by a furuncle of the nose (ICD-11: J34.0).

3 categories of patients were included in the research group: 1st group – patients with furunculosis of the nasal cavity (30 people); Group 2 – patients with general furunculosis (30 people), group 3 – patients with general furunculosis complicated by nasal furuncle (30 people). The age of the examined patients was 22–45 years. The control group consisted of 30 healthy people of the appropriate age. The state of local immunity was determined by the level of lysozyme, defensins, sIgA, mIgA and IgG in oropharyngeal secretions. The cytological composition of the nasal mucosa was also studied.

The content of lysozyme was determined in the morning on an empty stomach by the diffusion method in agar according to the recommendations of E.F. Chernushenko and L.S. Kogosova. The level of α -defensins (HNP-human neutrophils peptides) was determined with the help of «Bender medsystems» reagents in IFA. The level of sIgA, mIgA and IgG in oral secretions was measured spectrophotometrically in the presence of PEG-6000. Statistical processing of data was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows».

Results. Analysis of the cellular composition of the nasal mucosa shows that among the cells in the scrapings of patients of group 1 and group 3, destroyed epithelial cells predominate, the percentage of which is $61.4 \pm 5.6\%$ and $66.5 \pm 6.3\%$ of the total number of cells in the preparation, respectively.

In patients of group 2, epitheliocytes are mainly represented by intact units, their percentage was $66.5 \pm 0.6\%$, and destroyed cells – $20.7 \pm 0.2\%$. In contrast to patients of group 2, in patients of groups 1 and 3, a large percentage of neutrophilic leukocytes was observed in nasal scrapings (23.4% and 23.5% , respectively), among which a significant number was represented by destroyed cells ($19.1 \pm 1.7\%$ and $21.4 \pm 2.1\%$, respectively) from the total number of cells.

The total percentage of monocytes, lymphocytes, and eosinophilic leukocytes in scrapings from the nasal mucosa in patients of groups 1, 2, and 3 did not exceed 7.1% . When comparing the indicators of the cellular composition of the nasal mucosa of patients of groups 1 and 3 with the indicators of healthy individuals, probable differences were observed among intact and destroyed epithelial and neutrophilic leukocytes.

Probable differences between the 2nd group of patients and the control were affected only by an increase in the number of destroyed neutrophilic leukocytes, monocytes, and lymphocytes on the nasal mucosa of patients with furunculosis.

The analysis of local immunity shows that the main indicators (lysozyme, defensins, sIgA) in patients of groups 1 and 3 were probably lower than those of the control group, and in patients of group 2 they tend to decrease. The greatest decrease in the level of lysozyme, defensins and sIgA was observed in patients of group 3. Thus, the level of lysozyme in patients of group 3 was lower by 31.6% , defensins by 30.1% , and sIgA by 33.4% . 26.7 , 23.0 and 29.2% of patients in group 1, respectively. A slight increase in the level of mIgA and IgG in patients of groups 1 and 3 in the oropharyngeal secretion compared to healthy individuals is probably associated with inflammatory processes in the nasopharynx and increased transduction of immunoglobulins through the vascular wall.

A decrease in local immunity creates conditions for increased colonization of the nasal mucosa, which in turn contributes to the development and maintenance of the inflammatory process, and subsequently to the generalization of the infection and the occurrence of rhinogenic complications. A high concentration of microbes due to the production of exotoxins can suppress local immunity and thus affect the course of the inflammatory process in the nose.

Thus, the microbial community and microorganisms are in a close relationship, the nature of which depends on the development and course of any infectious and inflammatory processes. It should be noted that in determining the effective treatment tactics for patients with furunculosis, the above-mentioned processes are of leading importance.

Conclusions. In patients with nasal furunculosis and general furunculosis complicated by a furuncle of the nose, local immunity is significantly suppressed, which creates conditions for the development and progression of inflammation of the nose and the occurrence of rhinogenic complications.

Indicators of local immunity can serve as prognostic criteria for the course of the inflammatory process in the nose and correction of the therapy.

For citation:

Popov MM, Ohnivenko OV, Samusenko DS. State of local immunity in patients with furunculosis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):487–494. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>

ВСТУП

Етіопатогенетичним фактором виникнення та розвитку фурункульозу є мікробний фактор, а також порушення загального та місцевого імунітету. Загальний фурункульоз виникає на тлі розладів в ендокринній системі, при розвитку цукрового діабету, метаболічних порушень, авітамінозі, порушеннях у роботі шлунково-кишкового тракту [1–3].

INTRODUCTION

The etiopathogenetic factor of the occurrence and development of furunculosis is a microbial factor, a violation of general and local immunity. General furunculosis occurs against the background of disorders in the endocrine system, with the development of diabetes, metabolic disorders, vitamin deficiency, disorders in the work of the gastrointestinal tract [1–3].

Серед мікробів найчастіше фурункульоз спричиняють стафілокок та бета-гемолітичний стрептокок [4–6]. Фурункульоз може мати перебіг в гострій та хронічній формі, супроводжуючись погіршенням самопочуття, підвищенням температури, головним болем. Особливо небезпечним є фурункули обличчя, які здатні викликати запалення внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних структур голови та сепсис, що може призводити до загрози життю хворого [7, 8].

Аналіз виникнення захворювань на фурункульоз за останні п'ять років свідчить, що кількість хворих, які звертаються за допомогою в медичні заклади, зберігається на високому рівні. До теперішнього часу імунологічні процеси, які супроводжують виникнення та перебіг фурункульозу, остаточно не визначені. У деяких випадках неефективне лікування пов'язане не стільки з тактикою ведення хворих, скільки з визначенням окремих ланок імунопатогенезу фурункульозу. Розуміння імунних процесів, як основи патогенезу, має вирішальне значення в прогнозуванні перебігу захворювання, в лікуванні, запобіганні ускладнень та рецидивів.

Мета роботи – вивчити стан місцевого імунітету у хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа, як провідного фактора у виникненні риногенних внутрішньочерепних запальних процесів.

Among microbes, furunculosis is most often caused by staphylococcus and beta-hemolytic streptococcus [4–6]. Furunculosis can occur in an acute or chronic form, accompanied by deterioration of well-being, fever, headache. Especially dangerous are facial boils, which can cause inflammation of the intracranial and intra-orbital structures of the head and cause sepsis, which can lead to a threat to the patient's life [7, 8].

An analysis of the furunculosis disease over the past five years shows that the number of patients seeking help in medical institutions remains at a high level. Until now, the immunological processes that accompany the occurrence and course of furunculosis have not been definitively determined. In a number of cases, ineffective treatment is connected not so much with the tactics of managing patients, but with the determination of individual links of the immunopathogenesis of furunculosis. Understanding immune processes, as the basis of pathogenesis, is of crucial importance in predicting the course of the disease, in treatment, prevention of complications and relapses.

Objective – is to study the state of local immunity in patients with general furunculosis complicated by nasal furuncle as a leading factor in the occurrence of rhinogenic intracranial inflammatory processes.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна в рамках науково-дослідної роботи «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликається бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022. Дизайн роботи погоджений з комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна із висновком про відповідність до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964) [9].

Групу обстеження склали хворі, які знаходились на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» (м. Харків), з діагнозом загальний фурункульоз (ICD-11: L02), ускладнений фурункулом носа (ICD-11: J34.0).

В дослідну групу були включені 3 категорії хворих: 1-ша група – хворі на фурункул носа (30 осіб); 2-га група – хворі на загальний фурункульоз (30 осіб), 3-тя група – хворі на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа (30 осіб). Вік обстежених хворих складав 22–45 років. Контрольну групу склали 30 здорових осіб відповідного віку.

Стан місцевого імунітету визначали за рівнем лізоциму, дефензинів, sIgA, mIgA та IgG у ротоглотковому секреті. Також був вивчений цитологічний склад слизової оболонки носа (після збору зразків їх викладали на покривне скло мікроскопа, фіксували, забарвлювали за Романовським–Гімзе та досліджували під світловим мікроскопом).

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University within the framework of the research topic «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics». State registration number 0123U105022. Design of a robotic study with a commission from the nutrition of bioethics of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University with a view to compliance with the Helsinki Declaration of Human Rights (1964) [9].

The examination group included patients who were being treated at the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital № 30», with a diagnosis of general furunculosis (ICD-11: L02) complicated by nasal furuncle (ICD-11: J34.0).

Three categories of patients were included: 1st group – patients with nasal furuncle (30 people); 2nd Group – patients with general furunculosis (30 people), 3d group – patients with general furunculosis complicated by nasal furuncle (30 people). The age of the examinees was 22–45 years. The control group consisted of 30 healthy people of the appropriate age.

The state of local immunity was determined by the level of lysozyme, defensins, sIgA, mIgA and IgG in the oropharyngeal secretion. The cytological composition of the nasal mucosa was also studied (after the samples were collected, they were placed on a microscope cover glass, fixed, stained with Romanovsky–Giemz and examined under a light microscope).

The content of lysozyme was determined in the morning on an empty stomach by the diffusion method

Вміст лізоциму визначали вранці натщесерце методом дифузії в агарі згідно з рекомендаціями Е.Ф. Чернушенка і Л.С. Когосової [10].

Рівень α -дефензинів (HNP-human neutrophils peptides) визначали за допомогою реактивів «Bender medsystems» в ІФА.

Рівень sIgA, mIgA і IgG в ротовому секреті вимірювали спектрофотометрично у присутності ПЕГ-6000 [11].

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для виявлення вірогідних відмінностей використовували t-критерій Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значень $p < 0,05$.

in agar according to the recommendations of E.F. Chernushenko and L.S. Kogosova [10].

The level of α -defensins (HNP-human neutrophils peptides) was determined using «Bender medsystems» reagents in IFA.

The level of sIgA, mIgA and IgG in oral secretions was measured spectrophotometrically in the presence of PEG-6000 [11].

Statistical processing of data was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. Student's t-test was used to detect probable differences. Differences were considered probable at the level of values $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Аналіз клітинного складу слизової оболонки носа свідчить, що серед клітин у зішкрібі хворих 1-ї та 3-ї групи переважають зруйновані епітеліальні клітини, відсоток яких складає відповідно $61,4 \pm 5,6\%$ та $66,5 \pm 6,3\%$ від загальної кількості клітин в препараті (табл. 1).

Analysis of the cellular composition of the nasal mucosa shows that among the cells in the scrapings of patients of group 1 and group 3, destroyed epithelial cells predominate, the percentage of which is $61.4 \pm 5.6\%$ and $66.5 \pm 6.3\%$ of the total number of cells in the preparation, respectively (Table 1).

Таблиця 1. Цитологічний склад слизової оболонки носа хворих на фурункульоз
Table 1. Cytological composition of the nasal mucosa of patients with furunculosis

Показник /Indicator	Група хворих / Group of patients			Контроль / control
	1	2	3	
Епітеліальні клітини / Epithelial cells,%				
Інтактні / intact	8,1±0,7*	66,5±6,1	3,3±0,4*	72,2±6,8
Зруйновані / destroyed	61,4±5,6*	20,7±1,9	66,3±6,3*	18,1±1,6
Нейтрофільні лейкоцити / neutrophils, %				
Інтактні / intact	4,3±0,4*	4,1±0,4*	2,1±0,3*	5,3±0,5
Зруйновані / destroyed	19,1±1,7*	3,2±0,3*	21,4±2,1*	1,8±0,1
Моноцити / Monocytes, %				
Інтактні / intact	1,1±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1	1,0±0,1
Зруйновані / destroyed	2,3±0,2	0,7±0,06*	2,4±0,2*	0
Лімфоцити / Lymphocytes, %				
Інтактні / intact	1,4±0,1	1,7±0,2	0,7±0,07*	1,6±0,1
Зруйновані / destroyed	2,3±0,2*	1,1±0,1*	2,5±0,2*	0
Еозинофільні лейкоцити / eosinophils, %				
Інтактні / intact	0	0	0	0
Зруйновані / destroyed	0	0	0	0

Примітка:

* $p < 0,05$ між показниками хворих на фурункульоз 1-ї, 2-ї, 3-ї груп і контрольною групою осіб.

Note:

* $p < 0.05$ between indicators of furunculosis patients of groups 1, 2, 3 and the control group of individuals.

У хворих 2-ї групи епітеліоцити переважно представлені інтактними одиницями, їх відсоток складав $66,5 \pm 0,6\%$, а зруйнованих – $20,7 \pm 0,2\%$ клітин. На відміну від хворих 2-ї групи, у хворих 1-ї та 3-ї груп у зішкрібі з носа спостерігається великий відсоток нейтрофільних лейкоцитів (відповідно $23,4$ та $23,5\%$), серед яких значна кількість представлена зруйнованими клітинами (відповідно $19,1 \pm 1,7\%$ та $21,4 \pm 2,1\%$) від загальної кількості клітин.

In patients of group 2, epitheliocytes are mainly represented by intact units, their percentage was $66.5 \pm 0.6\%$, and destroyed cells – $20.7 \pm 0.2\%$. In contrast to patients of group 2, in patients of groups 1 and 3, a large percentage of neutrophilic leukocytes was observed in nasal scrapings (respectively 23.4% and 23.5%), among which a significant number was represented by destroyed cells (respectively $19.1 \pm 1.7\%$ and $21.4 \pm 2.1\%$) from the total number of cells.

Загальний відсоток моноцитів, лімфоцитів, еозинофільних лейкоцитів у зішкрібі зі слизової оболонки носа у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп не перевищував 7,1%. При порівнянні показників клітинного складу слизової оболонки носа хворих 1-ї і 3-ї груп з показниками здорових осіб вірогідні відмінності спостерігались серед інтактних та зруйнованих епітеліальних та нейтрофільних лейкоцитів.

Вірогідні відмінності між 2-ю групою хворих і контролем відзначалися лише підвищенням кількості зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів на слизовій оболонці носа хворих на фурункульоз (див. табл. 1).

Аналіз місцевого імунітету свідчить, що у хворих 1-ї та 3-ї груп основні показники (лізоцим, дефензини, sIgA) вірогідно нижче, ніж у осіб контрольної групи, а у хворих 2-ї групи мають тенденцію до зниження (табл. 2).

The total percentage of monocytes, lymphocytes, and eosinophilic leukocytes in scrapings from the nasal mucosa in patients of groups 1, 2, and 3 did not exceed 7.1%. When comparing the indicators of the cellular composition of the nasal mucosa of patients of groups 1 and 3 with the indicators of healthy individuals, probable differences were observed among intact and destroyed epithelial and neutrophilic leukocytes.

Probable differences between the 2nd group of patients and the control were affected only by an increase in the number of destroyed neutrophilic leukocytes, monocytes, and lymphocytes on the nasal mucosa of patients with furunculosis (Table 1).

The analysis of local immunity shows that the main indicators (lysozyme, defensins, sIgA) in patients of groups 1 and 3 are probably lower than those of the control group, and in patients of group 2 they tend to decrease (Table 2).

Таблиця 2. Показники місцевого імунітету хворих на фурункульоз
Table 2. Indicators of local immunity of patients with furunculosis

Показник Indicator	Група хворих Group of patients			Контроль Control
	1	2	3	
Лізоцим, мг/л Lysozyme, mg/l	19,3±1,6 (73,3%)	23,8±1,8 (90,4%)	18,0±1,6*(68,4%)	26,3±1,8
Дефензини Defensins	125,9±12,4 (77,0%)	150,3±14,1 (94,95)	114,3±10,9*(63,9%)	163,4±11,6
s IgA г/л, g/l	0,17±0,02*(70,8%)	0,22±0,02 (91,6%)	0,16±0,02*(66,6%)	0,24±0,02
m IgA г/л, g/l	0,20±0,02 (111,1%)	0,19±0,02(105,5%)	0,22±0,02 (116,6%)	0,18±0,02
IgG г/л, g/l	0,083±0,008 (113,6%)	0,76±0,002 (104,1%)	0,086±0,003(117,8%)	0,073±0,008

Примітка:

*p < 0,05 між показниками хворих на фурункульоз 1-ї, 2-ї, 3-ї груп і контрольною групою осіб.

Note:

*p < 0.05 between indicators of furunculosis patients of groups 1, 2, 3 and the control group of individuals.

Найбільше зниження рівня лізоциму, дефензинів та sIgA спостерігалось у хворих 3-ї групи. Так, рівень лізоциму у хворих 3-ї групи був нижче на 31,6%, дефензинів на 30,1%, sIgA на 33,4%.

У хворих 1-ї групи відповідно на 26,7%, 23,0% та 29,2%. Незначне підвищення рівня mIgA та IgG у хворих 1-ї та 3-ї груп у ротоглотковому секреті, порівняно зі здоровими особами, ймовірно пов'язане із запальними процесами в носоглотці і підвищеною трансдукцією імуноглобулінів через судинну стінку. Зниження місцевого імунітету створює умови для підвищеної колонізації слизової оболонки носа, що в свою чергу сприяє розвитку і підтримці запального процесу, а в подальшому генералізації інфекції і виникненню риногенних ускладнень.

Висока концентрація мікробів через продукцію екзотоксинів здатна пригнічувати місцевий імунітет і впливати на характер перебігу запального процесу в носі. Таким чином, мікробна спільнота і мікроорганізми знаходяться в тісному взаємозв'язку, від характеру якого залежить розвиток і перебіг будь-яких інфекційно-запальних процесів. Слід зазначити, що у визначенні ефективної тактики лікування хворих на фурункульоз, вищеописані процеси мають провідне значення.

The greatest decrease in the level of lysozyme, defensins and sIgA was observed in patients of group 3. Thus, the level of lysozyme in patients of group 3 was lower by 31.6%, defensins by 30.1%, sIgA by 33.4%.

In patients of group 1 it was 26.7, 23.0 and 29.2% respectively. A slight increase in the level of mIgA and IgG in the oropharyngeal secretions of patients of groups 1 and 3, compared to healthy individuals, is probably associated with inflammatory processes in the nasopharynx and increased transduction of immunoglobulins through the vascular wall. A decrease in local immunity creates conditions for increased colonization of the nasal mucosa, which in turn contributes to the development and maintenance of the inflammatory process, and subsequently to the generalization of the infection and the occurrence of rhinogenic complications.

A high concentration of microbes due to the production of exotoxins can suppress local immunity and affect the course of the inflammatory process in the nose. Thus, the microbial community and microorganisms are in a close relationship, the nature of which depends on the development and course of any infectious and inflammatory processes. It should be noted that in determining effective treatment tactics for patients with furunculosis, the above-mentioned processes are of leading importance.

ВИСНОВКИ

У хворих на фурункульоз носа і на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа, місцевий імунітет значно пригнічений, що створює умови для розвитку і прогресування запалення у носі і виникненню риногенних ускладнень.

Показники місцевого імунітету можуть слугувати прогностичними критеріями перебігу запального процесу в носі і корекції проведеної терапії.

CONCLUSIONS

In patients with nasal furunculosis and general furunculosis complicated by a furuncle of the nose, local immunity is significantly suppressed, which creates conditions for the development and progression of inflammation of the nose and the occurrence of rhinogenic complications.

Indicators of local immunity can serve as prognostic criteria for the course of the inflammatory process in the nose and correction of the therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Shirwa Sheik-Ali., Sharaf Sheik-Ali., Azizi Sheik-Ali. Nasal vestibular furunculosis: Summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2021. Т. 8(3). P. 217–223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
2. Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A., et al. Nasal Vestibulitis and Vestibular Furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022. № 173, № 6. P. 590–596. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
3. Shallcross L.J., Hayward A.C., Johnson A.M., Petersen I. Evidence for increasing severity of community-onset boils and abscesses in UK general practice. *Epidemiology and Infection*. 2015. Т. 143, № 11. P. 2426–2429. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268814003458>
4. Krismer B., Weidenmaier C., Zipperer A., et al. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*. 2017. Т. 15, № 11. P. 675–687. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104>
5. Sakr A., Brégeon F., Rolain J.M., Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2019. Т. 17, № 5. P. 327–340. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1604220>
6. Anzai T., Tsunoda A., Saikawa Y., et al. Cryosurgical ablation for treatment of common warts on the nasal vestibule. *American Journal of Otolaryngology*. 2020. Т. 41, № 6. 102641 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102641>
7. Plewa M.C., Tadi P., Gupta M. Cavemous Sinus Thrombosis. *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; July 8, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448177/>
8. Figueiredo R.R., Azevedo A.A., Kós A.O., et al. Nasal foreign bodies: description of types and complications in 420 cases. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2006. Т. 72, № 1. P. 18–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30028-8](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30028-8)
9. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». 2008. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
10. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологичні дослідження в клініці. Київ: Здоров'я. 1978. С. 28–29.
11. Чиркін В.В., Веніков Ю.Ю., Кожевніков Г.І. Спектрофотометричний метод визначення концентрації сироваткових імуноглобулінів трьох класів. *Імунологія*. 1990. № 3. С. 75–77.

REFERENCES

1. Shirwa Sheik-Ali., Sharaf Sheik-Ali., Azizi Sheik-Ali. Nasal vestibular furunculosis: Summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2021;8(3):217–23 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
2. Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A., et al. Nasal Vestibulitis and Vestibular Furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022;173(6):590–6. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
3. Shallcross L.J., Hayward A.C., Johnson A.M., Petersen I. Evidence for increasing severity of community-onset boils and abscesses in UK general practice. *Epidemiology and Infection*. 2015;143(11):2426–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268814003458>
4. Krismer B., Weidenmaier C., Zipperer A., et al. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(11):675–87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104>
5. Sakr A., Brégeon F., Rolain J.M., Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2019;17(5):327–40. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1604220>
6. Anzai T., Tsunoda A., Saikawa Y., et al. Cryosurgical ablation for treatment of common warts on the nasal vestibule. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;41(6):102641. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102641>
7. Plewa M.C., Tadi P., Gupta M. Cavemous Sinus Thrombosis. *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; July 8, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448177/>
8. Figueiredo R.R., Azevedo A.A., Kós A.O., et al. Nasal foreign bodies: description of types and complications in 420 cases. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2006;72(1):18–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30028-8](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30028-8)
9. Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects». 2008. (In Ukrainian). URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
10. Chernushenko E.F., Kogosova L.S. Immunological studies in the clinic. Kyiv: Zdorov'ye. 1978:28–9. (In Ukrainian).
11. Chirkin V.V., Venikov Y.Yu., Kozhevnikov G.I. Spectrophotometric method for determining the concentration of serum immunoglobulins of three classes. *Immunology*. 1990;3:75–7. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Розуміння імунних процесів як основи патогенезу має вирішальне значення в прогнозуванні перебігу фурункульозу, в лікуванні, запобіганні ускладнень та рецидивів. Тому визначенням окремих ланок імунітопатогенезу фурункульозу є актуальним та перспективним.

Prospects for further research

The understanding of immune processes, as the basis of pathogenesis, is of paramount importance in the predicted survival of boils, in the treatment of treatment, in the prevention of complications and relapses. Therefore, the significance of the disease and immunopathogenesis of furunculosis is both relevant and promising.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів щодо результатів даної роботи.

Conflict of interest

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

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України та клінічній базі кафедри Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» в рамках науково-дослідної теми «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 11.2023–11.2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.
The work was performed at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine and the clinical base of the department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital № 30» within the framework of the research topic: «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process, that is caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics» state registration number 0123U105022, fundamental implementation period: 11.2023–11.2028, head – head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine, Candidate of Medical Sciences, associate professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
моб.: +38 (067) 869-68-57

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

Огнівенко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 707-55-00

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, остаточне затвердження статті.

Самусенко Дмитро Сергійович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: samusenko1213@gmail.com
моб.: +38 (063) 499-21-20

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctors of Medicine, Sciences Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

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.

Ohnivenko Olena Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ognivenko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 707-55-00

Author's contribution: participation in experimental research, writing the text of the article, final approval of the article.

Samusenko Dmytro Serhiyovych – Postgraduate of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: samusenko1213@gmail.com
tel.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: formulating the purpose of the work, conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.09.2024

Отримано після рецензування
Received after review
28.10.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05>
УДК: 618.19-006:577.112П78



Прогностичне значення експресії FOXP3 у пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним раком грудної залози

Винниченко О.І.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>, e-mail: vynnychenkool@ukr.net
Москаленко Ю.В.², <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
Москаленко Р.А.², <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

¹Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради
«Сумський обласний клінічний онкологічний центр», Суми, Україна

²Сумський державний університет
Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer

Vynnychenko O.I.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>, e-mail: vynnychenkool@ukr.net
Moskalenko Yu.V.², <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
Moskalenko R.A.², <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

¹Municipal Non-Profit Enterprise of
«Sumy Regional Council Sumy Regional Clinical Oncology Center», Sumy, Ukraine
²Sumy State University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine

Ключові слова:

FOXP3, HER2, рак грудної залози, виживаність, пухлинне мікрооточення.

Для кореспонденції:

Москаленко Юлія Василівна
Сумський державний університет Міністерства освіти і науки України, кафедра онкології та радіології;
вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Винниченко О.І., Москаленко Ю.В.,
Москаленко Р.А., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ефективність таргетної терапії у пацієнтів з HER2+ раком грудної залози значною мірою залежить від пухлинного мікрооточення. Регуляторні Т-лімфоцити (FOXP3+) негативно регулюють імунні відповіді та здебільшого розглядаються як фактор несприятливого прогнозу. Рак грудної залози (РГЗ) є гетерогенним захворюванням із унікальним набором біологічних властивостей для кожного молекулярного підтипу. Вплив регуляторних Т-клітин на прогноз HER2+ позитивного РГЗ є суперечливим.

Мета роботи – оцінити прогностичне значення регуляторних Т-клітин у пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози.

Матеріали та методи. Дослідження включало 78 пацієнтів з HER2+ раком грудної залози, які отримували лікування в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі з 2014 по 2024 роки. Дані про клініко-патологічні характеристики пацієнтів брали з первинної медичної документації. Імуногістохімічне дослідження проводили для усіх зразків пухлинної тканини. Регуляторні Т-лімфоцити візуалізували за допомогою антитіл проти FOXP3. Критерій Пірсона, One-way ANOVA, метод Каплана-Мейера та логарифмічний тест використовували для статистичного аналізу. Проведення дослідження було схвалене Локальною комісією з питань етики Сумського обласного клінічного онкологічного центру.

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 був $53,1 \pm 1,74$ р. та $57,3 \pm 1,64$ р. відповідно. Серед пацієток з високою експресією FOXP3 була висока частка осіб молодше 50 років ($p = 0,0423$) та естроген-негативним раком грудної залози ($\chi^2 = 8,4080$, $p = 0,023$). Інші клініко-патологічні характеристики пацієнтів, такі як локалізація первинної пухлини, патогістологічний діагноз, ступінь диференціації, наявність вісцеральних та невісцеральних метастазів та індекс проліферації Ki67 не показали зв'язку з експресією FOXP3. Медіана виживаності без прогресування становила 12,9 міс. та 15,5 міс. в для пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 відповідно (Log-rank $p = 0,0001$). Медіана загальної виживаності становила 21,6 міс. та 46,9 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 відповідно (Log-rank $p = 0,0001$).

Висновки. У пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози висока експресія FOXP3 асоційована з кращою виживаністю без прогресування та загальною виживаністю. Серед пацієнтів із високою експресією FOXP3 переважають жінки до 50 років і з естрогеннегативним раком грудної залози.

Для цитування:

Винниченко О.І., Москаленко Ю.В., Москаленко Р.А. Прогностичне значення експресії FOXP3 у пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним раком грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 495–504. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05>

Key words:

FOXP3, HER2, breast cancer, survival, tumor microenvironment.

For correspondence:

Moskalenko Yuliia Vasylyvna
Sumy State University of the Ministry of
Education and Science of Ukraine,
Department of Oncology and Radiology;
31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine,
40022;
e-mail:
yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Vynnychenko O.I., Moskalenko Yu.V.,
Moskalenko R.A., 2024

ABSTRACT

Background. The effectiveness of targeted therapy in patients with HER2+ breast cancer largely depends on the tumor microenvironment. Regulatory T-lymphocytes (FOXP3+) negatively regulate immune responses and are mostly considered a factor of unfavorable prognosis. Breast cancer is a heterogeneous disease with unique biological properties for each molecular subtype. The impact of regulatory T cells on the prognosis of HER2+ breast cancer is controversial.

Purpose – to evaluate the prognostic significance of regulatory T cells in patients with metastatic HER2+ breast cancer.

Materials and Methods. The study included 78 patients with HER2+ breast cancer who were treated at the Sumy Regional Clinical Oncology Center from 2014 to 2024. Data on clinical and pathological characteristics of patients were taken from the primary medical documentation. Immunohistochemistry was performed for all samples of tumor tissue. Regulatory T lymphocytes were visualized using antibodies against FOXP3. Pearson test, One-way ANOVA, Kaplan–Meier method, and logarithmic test were used for statistical analysis. The Local Ethics Committee of the Sumy Regional Clinical Oncology Center approved the study.

Results. The mean age of patients with low and high FOXP3 expression was 53.1 ± 1.74 and 57.3 ± 1.64 , respectively. Among patients with high FOXP3 expression, there was a high proportion of women younger than 50 years ($p = 0.0423$) and estrogen-negative breast cancer ($\chi^2 = 8.4080$, $p = 0.023$). Other clinicopathological characteristics of the patients, such as the location of the primary tumor, histopathological diagnosis, the tumor grades, visceral and non-visceral metastases, and the Ki67 proliferation index, did not show an association with FOXP3 expression. Median progression-free survival was 12.9 months and 15.5 months for patients with low and high FOXP3 expression, respectively (Log-rank $p = 0.0001$). Median overall survival was 21.6 months and 46.9 months for patients with low and high FOXP3 expression, respectively (Log-rank $p = 0.0001$).

Conclusions. In patients with metastatic HER2+ breast cancer, high FOXP3 expression is associated with better progression-free and overall survival. Among those with high FOXP3 expression, women under 50 years and with estrogen-negative breast cancer are more prevalent.

For citation:

Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):495–504. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05>

ВСТУП

Поширеність метастатичного раку грудної залози (РГЗ) становить від 5,6 до 30,6% для країн південної Африки та від 0,0 до 6,0% для Північної Америки. Старший вік та нижчий соціально-економічний статус позитивно корелюють з частотою віддалених метастазів [1]. У 20% випадків РГЗ спостерігається надмірна експресія рецепторів людського епідермального фактора росту (HER2). До розробки моноклональних антитіл таргетної дії пацієнти з HER2-позитивним РГЗ мали поганий прогноз та низьку виживаність. З появою специфічних антитіл, націлених на протеїн HER2 (пертузумабу та трастузумабу) та кон'югатів антитіл з лікарськими засобами (трастузумабу дерукстекан, трастузумабу емтанзин) клінічні результати значно покращилися. Більша частина пацієнтів з ранніми стадіями повністю виликовуються. Проте, у пацієнтів з метастатичними ста-

INTRODUCTION

The prevalence of metastatic breast cancer ranges from 5.6% to 30.6% for countries of southern Africa and from 0.0 to 6.0% for North America. Older age and lower socioeconomic status are positively correlated with the frequency of distant metastases [1]. Human epidermal growth factor receptor (HER2) overexpression is observed in 20% of breast cancers. Before the development of targeted therapy, patients with HER2-positive breast cancer had a poor prognosis and poor survival. Clinical outcomes have improved significantly with specific antibodies targeting the HER2 protein (pertuzumab and trastuzumab) and antibody-drug conjugates (trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine). The majority of patients with early breast cancer are completely cured. However, in patients with metastatic disease, resistance to treatment remains a major unsolved problem that requires further research [2].

діями захворювання резистентність до лікування залишається основною невирішеною проблемою, яка потребує подальших досліджень [2].

Трастузумаб – це моноклональне антитіло, що зв'язується з рецептором HER2 на поверхні пухлинних клітин та проявляє антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Комбінування хіміотерапії з трастузумабом привело до значного покращення результатів лікування пацієнтів та їх виживаності [3]. Проте, протягом першого року лікування у 70% пацієнтів реєструють резистентність до терапії та прогресування захворювання [4]. Утім, у незначній частині жінок з метастатичним HER2-позитивним РГЗ спостерігається довготривала виживаність. У деяких пацієнток вона досягає 8 років і більше [5, 6].

Вивчення механізмів резистентності зумовлює значний інтерес до мутаційного профілю HER2-позитивного РГЗ. Найчастіше мутованими генами є TP53, CDK12 та PIK3CA. Гормон-рецептор позитивні (HR+) пухлини мають більше генних ампліфікацій, зсувів кадрів та мутацій сайту сплайсингу, але меншу кількість нонсенс-мутацій, місенс-мутацій та мутацій делеції-інсерції, ніж гормон-рецептор негативні (HR-) пухлини [7]. Гормональний статус та мутаційний профіль пухлини відіграють значну роль у ефективності терапії герцептином. Мутації KMT2C та TP53 у пацієнток з HR-/HER2+ раком грудної залози корелюють із кращою відповіддю на лікування та довготривалою виживаністю [8].

Ефективність таргетної терапії у пацієнтів з HER2+ раком грудної залози значною мірою залежить від пухлинного мікрооточення. Первинні пухлини мають вищу інфільтрацію імунними клітинами та більш виражену генну та білкову експресію маркерів імунної активації, ніж їх метастатичні вогнища. Це свідчить про те, що пацієнти з метастатичним захворюванням можуть мати менше користі від імунотерапії або таргетної терапії, ніж пацієнти з ранніми стадіями РГЗ [9, 10]. Більшість лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, представлені Т-ефекторними (CD8+) та Т-регуляторними (FOXP3+) клітинами, які мають різне прогностичне значення. CD8+ мають прозапальні, імуностимулюючі властивості та асоційовані з кращою відповіддю на лікування та довгою загальною виживаністю. FOXP3+, навпаки, негативно регулюють імунні відповіді та розглядаються як фактор несприятливого прогнозу [11].

Рак грудної залози є гетерогенним захворюванням із унікальними біологічними властивостями для кожного молекулярного підтипу. Вплив регуляторних Т-клітин на прогноз HER2+ РГЗ є суперечливим. У науковій літературі є повідомлення про негативний та позитивний вплив на результати лікування та виживаність [12–14].

Мета роботи – оцінити прогностичне значення регуляторних Т-клітин у пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози.

Trastuzumab is a monoclonal antibody that binds to the HER2 receptor on the surface of tumor cells and exhibits antibody-dependent cellular cytotoxicity. Combining chemotherapy with trastuzumab led to a significant improvement in patient outcomes and survival [3]. However, during the first year of treatment, 70% of patients experience resistance to therapy and progression of the disease [4]. However, a small proportion of women with metastatic HER2-positive breast cancer have long-term survival. In some patients, it reaches 8 years or more [5, 6].

The study of mechanisms of resistance causes significant interest in the mutational profile of HER2-positive breast cancer. The most frequently mutated genes are TP53, CDK12 and PIK3CA. Hormone receptor-positive (HR+) tumors have more gene amplifications, frameshifts, and splice site mutations but fewer non-sense mutations, missense mutations, and deletion-insertion mutations than hormone receptor-negative (HR-) tumors [7]. The hormonal status and mutational profile of the tumor play a significant role in the effectiveness of Herceptin therapy. KMT2C and TP53 mutations in HR-/HER2+ breast cancer patients correlate with better response to treatment and long-term survival [8].

The effectiveness of targeted therapy in patients with HER2+ breast cancer largely depends on the tumor microenvironment. Primary tumors have higher immune cell infiltration and more pronounced gene and protein expression of markers of immune activation than their metastatic lesions. This suggests that patients with metastatic disease may benefit less from immunotherapy or targeted therapy than patients with early-stage breast cancer [9, 10]. Most tumor-infiltrating lymphocytes are represented by T-effector (CD8+) and T-regulatory (FOXP3+) cells, which have different prognostic significance. CD8+ has pro-inflammatory, immunostimulatory properties and is associated with better response to treatment and more prolonged overall survival. FOXP3+, on the contrary, negatively regulates immune responses and is considered a factor of unfavorable prognosis [11].

Breast cancer is a heterogeneous disease with a unique biological property for each molecular subtype. The impact of regulatory T cells on the prognosis of HER2+ breast cancer is controversial. Scientific literature reports negative and positive effects on treatment and survival [12–14].

Objective – to evaluate the prognostic value of regulatory T cells in patients with metastatic HER2+ breast cancer.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження

Дослідження включало 78 пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози, які отримували лікування в Сумському обласному клінічному онко-

MATERIALS AND METHODS

Research design

The study included 78 patients with metastatic HER2+ breast cancer who were treated at the Sumy Regional Clinical Oncology Center from 2014 to 2024.

логічному центрі з 2014 по 2024 роки. Критеріями включення вважали вік старше 18 років, метастатичний HER2+ РГЗ та застосування трастузумабу в монотерапії або комбінації трастузумабу та хіміотерапії. Критеріями виключення вважали відсутність терапії трастузумабом, ранній РГЗ, невідомий статус HER2 або інший, ніж HER2+ підтип РГЗ, наявність іншої злоякісної пухлини. Середня тривалість періоду спостереження становила 35 місяців (інтервал від 5 до 131).

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ)

Для проведення ІГХ зразків тканини РГЗ виконували серійні зрізи товщиною 4 мкм, які наносили на клейкі предметні скельця SuperFrost (Thermo Scientific, Waltham, MA, США). Після депарафінізації виконували демаскування антигену, для чого при температурі 95–98°C виконували термообробку в 0,1 М цитратному буфері (рН 6,0). Систему детекції «In Vitro» (Master-Diagnostica, Іспанія) було використано для візуалізації результатів ІГХ. Для виявлення регуляторних Т-лімфоцитів застосовували антитіла проти FOXP3 (Master-Diagnostica, Іспанія, готові до використання). Для контролю якості дослідження застосовували пасивний та активний контроль. Для активного контролю використовували тканини із заданою негативною та позитивною реакціями. Для кожного зразка аналізували 6 полів зору діаметром 1 мм. FOXP3-позитивні лімфоцити підраховували у стромі та пухлинних кластерах. Гістопатологічну оцінку виконував патолог, який не знав клінічних характеристик та результатів виживаності досліджуваних пацієнтів. Методом середніх величин було визначено граничне значення для розподілу пацієнтів у групи з низькою та високою експресією FOXP3. Результати експресії Ki67, рецепторів естрогену та прогестерону брали з первинної медичної документації, оскільки дані обстеження виконуються для всіх пацієнтів з РГЗ згідно зі стандартами локальної практики.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували за допомогою статистичного пакета Stata V.18.0 (StataCorp, Техас, США; <https://www.stata.com>; 2024). Нормальність розподілу оцінювали тестом Шапіро–Вілکا. Для вивчення зв'язку між клініко-патологічними характеристиками та експресією FOXP3 використовували критерій Пірсона та метод One-way ANOVA. Виживаність пацієнтів визначали за допомогою методу Каплана–Майєра. Достовірність різниці виживаності між групами оцінювали Log-rank тестом. Загальною виживаністю (ЗВ) вважали часовий період між початком лікування трастузумабом та датою смерті від прогресування РГЗ. Якщо на момент збору даних пацієнт був живий, то загальною виживаністю вважали інтервал між початком таргетної терапії та датою останнього контакту. Виживанням без прогресування (ВБП) вважали часовий інтервал між початком лікування трастузумабом та датою реєстрації першої прогресії захворювання. Останнє оцінювання виживаності пацієнтів було 1 липня 2024 року.

Inclusion criteria were age older than 18 years, metastatic HER2+ breast cancer, and use of trastuzumab monotherapy or a combination of trastuzumab and chemotherapy. Exclusion criteria were the absence of trastuzumab therapy, early breast cancer, unknown HER2 status or a breast cancer subtype other than HER2+, and the presence of another malignancy. The average follow-up period was 35 months (range, 5 to 131).

Immunohistochemistry (IHC)

For IHC, breast cancer tissue samples were serially sectioned with a thickness of 4 μ m and placed on Super-Frost adhesive slides (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). After deparaffinization, the antigen was unmasked, for which heating was performed in 0.1 M citrate buffer (pH 6.0) at a temperature of 95–98°C. The «In Vitro» detection system (Master-Diagnostica, Spain) was used to visualize the IHC results. Anti-FOXP3 antibodies (Master-Diagnostica, Spain, ready for use) were used to detect regulatory T-lymphocytes. Passive and active control was used to control the quality of the research. Tissues with specified negative and positive reactions were used for active control. For each sample, six fields of view with a diameter of 1 mm were analyzed. FOXP3-positive lymphocytes were counted in stroma and tumor clusters. A histopathological assessment was performed by a pathologist who did not know of the clinical characteristics and survival results of the patients. The mean values method determined the cut-off value for dividing patients into groups with low and high FOXP3 expressions. The results of expression of Ki67, estrogen, and progesterone receptors were taken from primary medical records, as these examinations are performed for all patients with breast cancer according to local practice.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata V.18.0 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024). The normality of the distribution was assessed by the Shapiro–Wilk test. Pearson's test and One-way ANOVA were used to study the relationship between clinicopathological characteristics and FOXP3 expression. Patient survival was visualized using the Kaplan–Meier method. The Log-rank test assessed the significance of the difference in survival between groups. Overall survival was defined as the period between the start of trastuzumab treatment and the date of death from breast cancer progression. If the patient was alive during the data collection, overall survival was considered the interval between the start of targeted therapy and the date of last contact. Progression-free survival was considered the time interval between the start of trastuzumab treatment and the registration date of the first disease progression. At last, the patient's survival was assessed on July 1, 2024.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ)

Ми провели імуногістохімію з антитілами проти FOXP3 для оцінки кількості регуляторних Т-лімфоцитів у тканині раку грудної залози. Імуногістохімічне дослідження показало як наявність зразків зі слабкою реакцією (рис. 1 А), так і зразки тканини РГЗ з підвищеною кількістю FOXP3-позитивних клітин в пухлинному мікрооточенні (рис. 1 В). FOXP3-позитивні клітини з інтенсивно забарвленою цитоплазмою були розташовані навколо залозистих комплексів РГЗ.

Immunohistochemistry (IHC)

We performed immunohistochemistry with anti-FOXP3 antibodies to assess the number of regulatory T lymphocytes in breast cancer tissue. Immunohistochemical examination showed the presence of samples with a weak reaction (Fig. 1 A) and breast cancer tissue samples with an increased number of FOXP3-positive cells in the tumor microenvironment (Fig. 1 B). FOXP3-positive cells with intensely stained cytoplasm were located around glandular complexes of breast cancer.

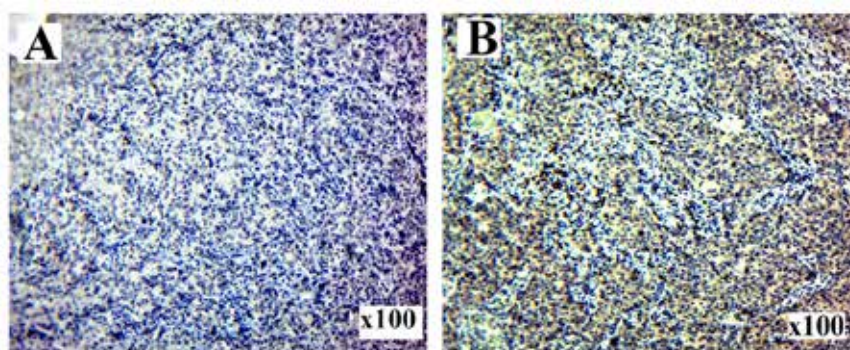


Рис. 1. ІГХ забарвлення з антитілами проти FOXP3 у тканині раку грудної залози.

А – слабка реакція у тканині РГЗ неспецифічного типу, В – гіперекспресія у тканині РГЗ неспецифічного типу. Забарвлення ядер клітин гематоксином Майєра. Збільшення вказано у правому нижньому куті зображення

Fig. 1. IHC staining with anti-FOXP3 antibodies in breast cancer tissue.

A – weak reaction in breast cancer tissue of a non-specific type, B – hyperexpression in breast cancer tissue of a non-specific type. Staining cell nuclei with Mayer's hematoxylin. Magnification is indicated in the lower right corner of the image

Характеристика досліджуваної когорти пацієнтів

Усі 78 пацієнтів, що брали участь у дослідженні, мали метастатичний РГЗ. Середній вік досліджуваних становив $54,9 \pm 1,24$ роки з інтервалом від 27 до 77 років. Середній вік пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 був $53,1 \pm 1,74$ та $57,3 \pm 1,64$ відповідно. Серед пацієнок з високою експресією FOXP3 була висока частка осіб молодше 50 років ($p = 0,0423$) та з естроген-негативним РГЗ ($\chi^2 = 8,4080$, $p = 0,023$). Інші клініко-патологічні характеристики пацієнтів, такі як локалізація первинної пухлини, патогістологічний діагноз, ступінь диференціації, наявність вісцеральних та невісцеральних метастазів та індекс проліферації Ki67 не показали зв'язку з експресією FOXP3. (табл. 1).

Characteristics of the studied cohort of patients

All 78 patients participating in the study had metastatic breast cancer. The average age of the studied cohort was 54.9 ± 1.24 years, ranging from 27 to 77 years. The mean age of patients with low and high FOXP3 expression was 53.1 ± 1.74 and 57.3 ± 1.64 , respectively. Among patients with high FOXP3 expression, there was a high proportion of women younger than 50 years ($p = 0.0423$) and estrogen-negative breast cancer ($\chi^2 = 8.4080$, $p = 0.023$). Other clinicopathological characteristics of the patients, such as the location of the primary tumor, histopathology, the tumor grade, visceral and non-visceral metastases, and the Ki67 proliferation index, did not show an association with FOXP3 expression. More details are presented in Table 1.

Вживаність без прогресування

Середня тривалість періоду спостереження до реєстрації прогресії захворювання була $21,3 \pm 2,79$ міс. Прогресування захворювання зареєстровано у 72 (92,3%) із 78 пацієнтів, включаючи 45/45 (100,0%) пацієнтів з низьким FOXP3 та 27/33 (81,8%) пацієнтів з високим FOXP3. Медіана виживаності без прогресування становила 12,9 та 15,5 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 відповідно (рис. 2).

Progression-free survival

The average duration of the follow-up period before registration of disease progression was 21.3 ± 2.79 months. Disease progression was reported in 72 (92.3%) of 78 patients, including 45/45 (100.0%) patients with low FOXP3 and 27/33 (81.8%) patients with high FOXP3. Median progression-free survival was 12.9 and 15.5 months for patients with low and high FOXP3 expression, respectively (Log-rank $p = 0.0001$, Figure 2).

Загальна виживаність

Середня тривалість періоду спостереження була $35,0 \pm 2,98$ міс. Смерть зареєстровано у 69 (88,5%) із 78 пацієнтів, включаючи 44/45 (97,8%) пацієнтів

Overall survival

The average duration of the follow-up period was 35.0 ± 2.98 months. Death occurred in 69 (88.5%) of 78 patients, including 44/45 (97.8%) FOXP3 low and

з низьким FOXP3 та 25/33 (75,8%) пацієнтів з високим FOXP3. Медіана загальної виживаності становила 21,6 міс. та 46,9 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією FOXP3 відповідно (рис. 3).

25/33 (75.8%) FOXP3 high patients. Median overall survival was 21.6 months and 46.9 months for patients with low and high FOXP3 expression, respectively (Log-rank $p=0.0001$, Figure 3).

Таблиця 1. Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками пацієнтів та експресією FOXP3
Table 1. Relationship between clinicopathological characteristics of patients and FOXP3 expression

Параметр / Parameters	Загалом / Total, n = 78	FOXP3 < 21, n = 45, (%)	FOXP3 ≥ 21, n = 33, (%)	χ ² (p)
1	2	3	4	5
Вік / Age:				
< 50	25 (32,1)	10 (22,3)	15 (45,5)	0,0423*
50–60	25 (32,1)	18 (40,0)	7 (21,2)	
≥ 60	28 (35,8)	17 (37,7)	11 (33,3)	
Локалізація пухлини / Tumor localization:				
Справа / Right	40 (51,3)	23 (51,1)	17 (51,5)	0,0029 (0,915)
Зліва / Left	36 (46,2)	20 (44,4)	16 (48,5)	
Білатерально / Bilateral	2 (2,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	
Патогістологічний діагноз: / Histopathology:				
Протокова карцинома / Ductal carcinoma	72 (92,3)	41 (91,1)	31 (93,3)	0,2145 (0,643)
Лобулярна карцинома / Lobular carcinoma	6 (7,7)	4 (8,9)	2 (6,7)	
Ступінь диференціації / Tumor grade:				
Високо- та помірнодиференційовані / High or moderate	54 (69,2)	31 (68,9)	23 (69,7)	0,0058 (0,939)
Низькодиференційовані / Poor	24 (30,8)	14 (31,1)	10 (30,3)	
Відповідь на лікування / Response:				
Повна відповідь / Complete response	3 (3,8)	1 (2,2)	2 (6,1)	4,8287 (0,185)
Часткова відповідь / Partial response	45 (57,7)	30 (66,7)	15 (45,5)	
Стабілізація / Stable disease	22 (28,2)	9 (20)	13 (39,4)	
Прогресія / Progression disease	8 (10,3)	5 (11,1)	3 (9,0)	
Вісцеральні метастази / Visceral metastasis:				
Легені / Lung	36 (46,2)	22 (48,9)	14 (42,4)	2,2215 (0,316)
Печінка / Liver	21 (26,9)	13 (28,9)	8 (24,2)	
Інші / Other	21 (26,9)	10 (22,2)	11 (33,4)	
Не вісцеральні метастази / Non-visceral metastasis:				
Лімфатичні вузли / Lymph nodes	38 (48,7)	21 (46,7)	17 (51,5)	0,1791 (0,914)
Кістки / Bones	30 (38,5)	18 (40,0)	12 (36,4)	
Інші / Other	10 (12,8)	6 (13,3)	4 (12,1)	
Рецептори естрогену / Estrogen receptors:				
Позитивні / Positive	42 (37,2)	34 (75,5)	8 (24,2)	8,4080 (0,023)
Негативні / Negative	36 (41,)	11 (24,4)	25 (75,8)	
Індекс проліферації Ki67 / Ki67 proliferation index:				
≤ 10%	11 (14,1)	6 (13,3)	5 (15,2)	0,0520 (0,820)
> 10%	67 (85,9)	39 (86,7)	28 (84,8)	

Примітка:

*використано статистичний метод One-way ANOVA.

Note:

*One-way ANOVA statistical method was used.

Обговорення

У поточному дослідженні ми встановили, що у пацієнтів з метастатичним HER2+ РГЗ висока експресія FOXP3 асоційована з кращою виживаністю без прогресування та загальною виживаністю. Ці результати неочікувані, але мають раціональне пояснення.

HER2/ErbB2 є одним із перших ідентифікованих онкогенів, який став важливим прогностичним маркером РГЗ. Пов'язана з ним гіперекспресія білка HER2 на поверхні пухлинних клітин асоційована з системним метастазуванням та низькою виживаністю пацієнтів [15].

Discussion

In the current study, we found that in patients with metastatic HER2+ breast cancer, high FOXP3 expression is associated with better progression-free survival and overall survival. These results are unexpected but have a rational explanation.

HER2/ErbB2 is one of the first identified oncogenes, which has become an important prognostic marker of breast cancer. The overexpression of the HER2 protein on the surface of tumor cells is associated with systemic metastasis and poor patient survival [15].

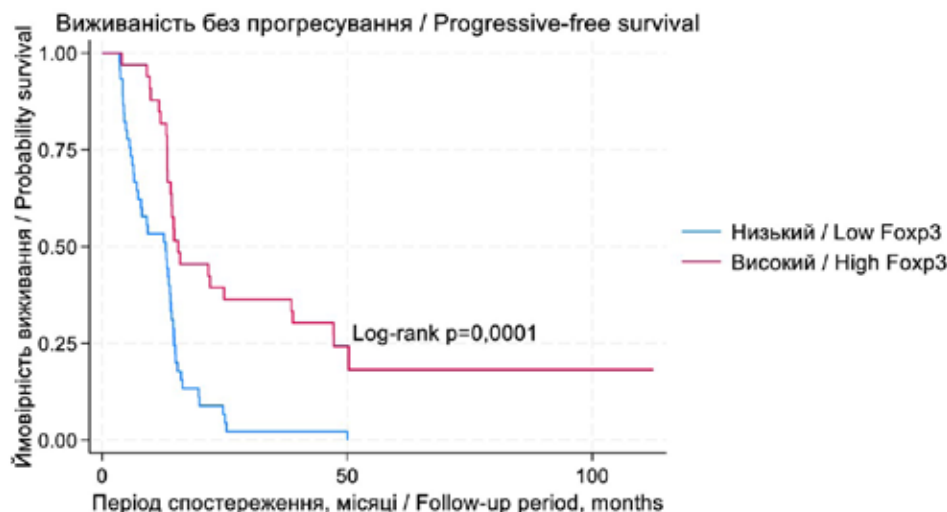


Рис. 2. Криві Каплана–Майєра, що показують виживаність без прогресування у пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози залежно від експресії FOXP3

Fig. 2. Kaplan–Meier curves showing progression-free survival in patients with metastatic HER2+ breast cancer depending on FOXP3 expression

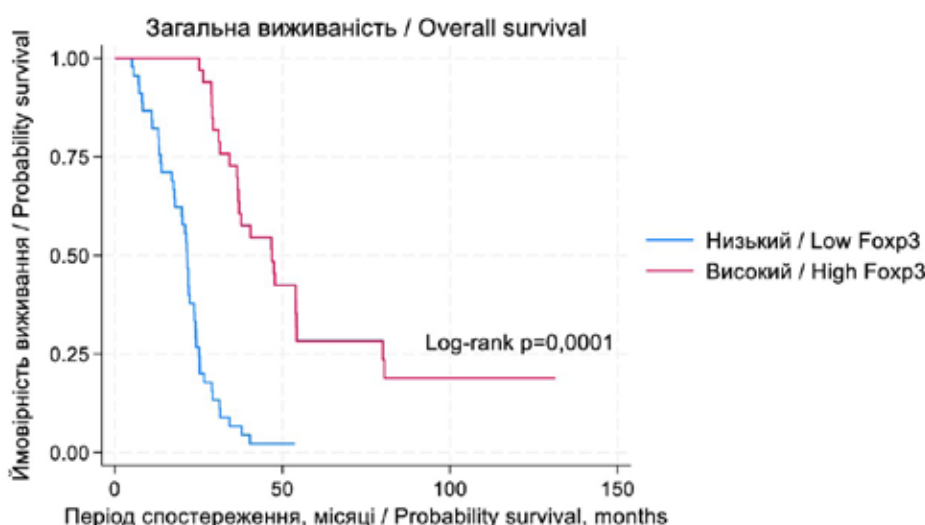


Рис. 3. Криві Каплана–Майєра, що показують загальну виживаність у пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози залежно від експресії FOXP3

Fig. 3. Kaplan–Meier curves showing overall survival in patients with metastatic HER2+ breast cancer depending on FOXP3 expression

Герцептин та інші терапевтичні агенти таргетної дії змінили природний перебіг захворювання та покращили прогноз. На сьогодні для першої лінії терапії застосовують трастузумаб та пертузумаб, для другої лінії – трастузумаб емтанзин та трастузумаб деруктекан, для третьої лінії – лапатиніб, тукатиніб, маргетуксимаб та нератиніб [16]. Механізми, відповідальні за гіперекспресію HER2, є маловивченими. Ампліфікація гена HER2/ErbB2 вважається основним, проте не єдиним молекулярним механізмом, відповідальним за регуляцію експресії білка HER2 [17].

Ген FOXP3 розташований на короткому плечі Х-хромосоми. Він забезпечує експресію відповідного білка FOXP3 (скурфіну) та виступає головним регулятором функціонування та розвитку регуляторних Т-клітин. Zuo et al. [18] на мишачій моделі встановили, що мутація гена FOXP3 призводить до високої

Herceptin and other targeted therapeutic agents have altered the natural outcome of the disease and improved prognosis. Currently, trastuzumab and pertuzumab are used for the first line of therapy, trastuzumab emtansine, and trastuzumab deruxtecan for the second line, and lapatinib, tucatinib, margetuximab, and neratinib for the third line [16]. The mechanisms responsible for HER2 overexpression are poorly understood. Amplification of the HER2/ErbB2 gene is considered the main, but not the single, molecular mechanism responsible for regulating HER2 protein expression [17].

The FOXP3 gene is located on the short arm of the X chromosome. It ensures the expression of the corresponding protein FOXP3 (scurfin) and is the primary regulator of the functioning and development of regulatory T cells. Zuo et al. [18] found in a mouse model that mutation of the FOXP3 gene leads to high expression

експресії ErbB2, який є гомологом HER2 у мишей. Було встановлено, що трансфекція FOXP3 пригнічує експресію HER2. Пригнічення ErbB2 зумовлює пухлиносупресорні властивості FOXP3. До сигнального шляху ErbB2 залучено більше 10 генів, які також зазнають негативної регуляції FOXP3. Таким чином, було продемонстровано, що FOXP3 пригнічує онкоген HER-2/ErbB2 та є першим Х-зчепленим геном-супресором РГЗ у мишей та людей. Усе описане вище пояснює молекулярні механізми, які зумовлюють кращу виживаність пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози.

Останні дослідження підтверджують, що прогностичне значення FOXP3 залежить від молекулярного підтипу РГЗ [19]. Sun et al. [20], базуючись на зведених даних 28 досліджень встановили, що висока експресія FOXP3 суттєво пов'язана з кращою відповіддю на лікування та подовженою загальною виживаністю. Більш того, було встановлено, що прогностичне значення може залежати від розташування регуляторних Т-клітин. Переважання експресії FOXP3 в пухлинній стромі корелює зі сприятливим прогнозом.

Gao et al. [21] у своєму мета-аналізі за участі 18170 пацієнтів, хворих на РГЗ підтвердили, що з гіперекспресією FOXP3 пов'язана краща відповідь на лікування та довша виживаність пацієнтів з HER2+ та тричі негативним РГЗ. Для інших молекулярних підтипів такої закономірності не було помічено.

У проведеному нами дослідженні було встановлено, що серед пацієнок з високою експресією FOXP3 спостерігається висока частка осіб молодше 50 років та тих, що мають естроген-негативний РГЗ. Liu et al. [22] у своєму дослідженні отримали подібні результати. Автори дійшли висновку, що гіперекспресія FOXP3 асоційована з покращенням виживаності пацієнтів з HER2+ естроген-негативним РГЗ. Варто зазначити, що під час проведення дослідження враховувалася кількість регуляторних Т-клітин та цитотоксичних Т-клітин. У поточному дослідженні ми не оцінювали виживаність пацієнтів в залежності від гормонального статусу та не вивчали рівень експресії CD8+, що є біологічним маркером цитотоксичних Т-клітин. Проте, той факт, що більшість пацієнтів з естроген-негативними пухлинами мали гіперекспресію FOXP3, свідчить про більш сприятливий прогноз.

of ErbB2, which is a homolog of HER2 in mice. Foxp3 transfection was found to suppress HER2 expression. Suppression of ErbB2 determines the tumor suppressor properties of Foxp3. The ErbB2 signaling pathway involves more than ten genes negatively regulated by FOXP3. Thus, FOXP3 has been shown to suppress the HER-2/ErbB2 oncogene and is the first X-linked breast cancer suppressor gene in mice and humans. All the above explains the molecular mechanisms that determine the better survival of patients with metastatic HER2+ breast cancer.

Recent studies confirm that the prognostic value of FOXP3 depends on the molecular subtype of breast cancer [19]. Sun et al. [20], based on pooled data from 28 studies, found that high FOXP3 expression was significantly associated with better response to treatment and prolonged overall survival. Moreover, it was established that the prognostic value may depend on the location of regulatory T cells. The predominance of FOXP3 expression in the tumor stroma correlates with a favorable prognosis.

Gao et al. [21], in their meta-analysis of 18,170 breast cancer patients, confirmed that FOXP3 overexpression was associated with a better response to treatment and more prolonged survival in HER2+ and triple-negative breast cancer patients. No such regularity was observed for other molecular subtypes.

In our study, it was established that among patients with high Foxp3 expression, a high proportion of women younger than 50 years and those with estrogen-negative breast cancer is observed. Liu et al. [22] obtained similar results in their study. The authors concluded that overexpression of FOXP3 is associated with improved survival in patients with HER2+ estrogen-negative breast cancer. It is worth noting that the number of regulatory T cells and cytotoxic T cells was considered during the study. In the current study, we did not evaluate the survival of patients depending on their hormonal status. We did not study the level of CD8+ expression, which is a biological marker of cytotoxic T cells. However, the fact that most patients with estrogen-negative tumors had FOXP3 overexpression indicates a more favorable prognosis.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з метастатичним HER2+ раком грудної залози висока експресія FOXP3 асоційована з кращою виживаністю без прогресування та загальною виживаністю. Серед пацієнок з високою експресією FOXP3 переважають особи молодше 50 років та ті, що мають естроген-негативний рак грудної залози.

CONCLUSIONS

In patients with metastatic HER2+ breast cancer, high expression of FOXP3 is linked to improved progression-free and overall survival. Among those with high FOXP3 expression, women under 50 years and with estrogen-negative breast cancer are more prevalent.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Benitez Fuentes J.D., Morgan E., de Luna Aguilar A., Mafra A., Shah R., Giusti F., Vignat J., et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*. 2024; 10(1), P. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>
2. Kunte S., Abraham J., Montero A.J. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2020; 126, № 19. P. 4278–4288. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33102>

REFERENCES

1. Benitez Fuentes JD, Morgan E, de Luna Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, Vignat J, et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*. 2024;10(1):71–8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>
2. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2020;126(19):4278–88. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33102>

3. Miles D., Ciruelos E., Schneeweiss A., Puglisi F., Peretz-Yablonski T., Campone M., et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Annals of Oncology*. 2021. T. 32, № 10. P. 1245–1255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.024>
4. Wang Z.H., Zheng Z.Q., Jia S.C., Liu S.N., Xiao X.F., Chen G.Y., et al. Trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer: Mechanisms, emerging biomarkers and targeting agents. *Frontiers in Oncology*. 2022. T. 12. 1006429 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1006429>
5. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2024. T. 32, № 3. P. 363–376. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c>
6. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020. T. 21, № 4. P. 519–530. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
7. Chen B., Zhang G., Wei G., Wang Y., Guo L., Lin J., et al. Heterogeneity of genomic profile in patients with HER2-positive breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2020. T. 27, № 3. P. 153–162. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0414>
8. Xiong M., Wang X., Liu D., et al. Somatic mutations in a multigene panel and impact on prognosis based on TP53 status in Chinese HER2-positive patients undergoing neoadjuvant therapy: A single-institution retrospective cohort. *Cancer Medicine*. 2024. T. 13, № 2. e6955 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6955>
9. Schlam I., Church S.E., Hether T.D., et al. The tumor immune microenvironment of primary and metastatic HER2-positive breast cancers utilizing gene expression and spatial proteomic profiling. *Journal of Translational Medicine*. 2021. T. 19, № 1. 480 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03113-9>
10. Moskalenko Y. Biological mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and overcoming this resistance: Challenges in medical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. T. 15, № 1. P. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.15421/022412>
11. Harris M.A., Savas P., Virassamy B., et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2024. T. 24, № 8. P. 554–577. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
12. Sun Y., Wang Y., Lu F., et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023. T. 25, № 6. P. 1830–1843. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03080-1>
13. Koletsa T., Kotoula V., Koliou G.A., et al. Prognostic impact of stromal and intratumoral CD3, CD8 and FOXP3 in adjuvantly treated breast cancer: Do they add information over stromal tumor-infiltrating lymphocyte density? *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020. T. 69, № 8. P. 1549–1564. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02557-0>
14. Zhao X., Li Y., Wang X., et al. Synergistic association of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes with CCL20 expressions with poor prognosis of primary breast cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019. T. 98, № 50. e18403 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018403>
15. Exman P., Tolaney S.M. HER2-positive metastatic breast cancer: A comprehensive review. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2021. T. 19, № 1. P. 40–50. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/january-2021/her2-positive-metastatic-breast-cancer-a-comprehensive-review/>
16. Stanowicka-Grada M., Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2023. T. 24, № 11. P. 1633–1650. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01137-5>
17. Raghav K.P.S., Moasser M.M. Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2023. T. 29, № 13. P. 2351–2361. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0283>
18. Zuo T., Wang L., Morrison C., et al. FOXP3 Is an X-Linked Breast Cancer Suppressor Gene and an Important Repressor of the HER-2/ErbB2 Oncogene. *Cancer Research*. 2007. T. 129(7). P. 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.034>
19. Ciarka A., Piątek M., Peksa R., et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines*. 2024. T. 12, № 4. 763 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040763>
20. Sun Y., Wang Y., Lu F., et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023. T. 25, № 6. P. 1830–1843. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03080-1>
21. Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020. T. 20, № 1. 1150 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07654-y>
3. Miles D., Ciruelos E., Schneeweiss A., Puglisi F., Peretz-Yablonski T., Campone M., et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Annals of Oncology*. 2021;32(10):1245–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.024>
4. Wang ZH, Zheng ZQ, Jia SC, Liu SN, Xiao XF, Chen GY, et al. Trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer: Mechanisms, emerging biomarkers and targeting agents. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1006429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1006429>
5. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2024;32(3):363–76. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c>
6. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):519–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
7. Chen B, Zhang G, Wei G, Wang Y, Guo L, Lin J, et al. Heterogeneity of genomic profile in patients with HER2-positive breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2020;27(3):153–62. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0414>
8. Xiong M, Wang X, Liu D, et al. Somatic mutations in a multigene panel and impact on prognosis based on TP53 status in Chinese HER2-positive patients undergoing neoadjuvant therapy: A single-institution retrospective cohort. *Cancer Medicine*. 2024;13(2):e6955. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6955>
9. Schlam I, Church SE, Hether TD, et al. The tumor immune microenvironment of primary and metastatic HER2-positive breast cancers utilizing gene expression and spatial proteomic profiling. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):480. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03113-9>
10. Moskalenko Y. Biological mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and overcoming this resistance: Challenges in medical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024;15(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.15421/022412>
11. Harris MA, Savas P, Virassamy B, et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2024;24(8):554–77. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
12. Sun Y, Wang Y, Lu F, et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(6):1830–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03080-1>
13. Koletsa T, Kotoula V, Koliou GA, et al. Prognostic impact of stromal and intratumoral CD3, CD8 and FOXP3 in adjuvantly treated breast cancer: Do they add information over stromal tumor-infiltrating lymphocyte density? *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020;69(8):1549–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02557-0>
14. Zhao X, Li Y, Wang X, et al. Synergistic association of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes with CCL20 expressions with poor prognosis of primary breast cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18403. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018403>
15. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: A comprehensive review. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2021;19(1):40–50. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/january-2021/her2-positive-metastatic-breast-cancer-a-comprehensive-review/>
16. Stanowicka-Grada M, Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2023;24(11):1633–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01137-5>
17. Raghav KPS, Moasser MM. Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2023;29(13):2351–61. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0283>
18. Zuo T, Wang L, Morrison C, et al. FOXP3 Is an X-Linked Breast Cancer Suppressor Gene and an Important Repressor of the HER-2/ErbB2 Oncogene. *Cancer Research*. 2007;129(7):1275–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.034>
19. Ciarka A, Piątek M, Peksa R, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines*. 2024;12(4):763. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040763>
20. Sun Y, Wang Y, Lu F, et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(6):1830–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03080-1>
21. Gao ZH, Li CX, Liu M, Jiang JY. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1150. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07654-y>

22. Liu S., Foulkes W.D., Leung S., et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Research*. 2014. Т. 16, № 5. 432 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0432-8>

22. Liu S, Foulkes WD, Leung S, et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Research*. 2014;16(5):432. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0432-8>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

В подальшому планується дослідити прогностичне значення експресії білка p53 у пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним раком грудної залози.

In the future, it is planned to investigate the prognostic value of p53 protein expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Дослідження виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України за фінансової підтримки грантів інструменту зовнішньої допомоги Європейського Союзу на виконання зобов'язань України як складова рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легенів». Джерелом фінансування публікації статті є О.І. Винниченко.

The study was carried out at Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine with the financial support of grants from the European Union's external aid instrument for the fulfillment of Ukraine's obligations under the European Union's Framework Program for Scientific Research and Innovation «Horizon 2020» «The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer». The source of funding for the publication of the article is O.I. Vynnychenko.

Подяка

Acknowledgments

Висловлюємо подяку Анастасії Денисенко за сприяння у виконанні імуногістохімії.

We are grateful to Anastasiia Denysenko for her assistance in performing immunohistochemistry.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Винниченко Олександр Ігорович – кандидат медичних наук, онколог Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний онкологічний центр»; вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;
e-mail: vynnychenkool@ukr.net
моб.: +38 (050) 926-42-34

Внесок автора: концептуалізація, методологія, збір інформації, написання рукопису, фінансування публікації.

Москаленко Юлія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та радіології Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (097) 615-73-96

Внесок автора: статистична обробка даних, візуалізація.

Москаленко Роман Андрійович – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (097) 980-27-31

Внесок автора: остаточна перевірка рукопису.

Vynnychenko Oleksandr Ihorovich – Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Municipal Non-Profit Enterprise of Sumy Regional Council Sumy Regional «Clinical Oncology Center»; 31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine, 40022;
e-mail: vynnychenkool@ukr.net
tel.: +38 (050) 926-42-34

Author's contribution: conceptualization, methodology, collection of information, manuscript preparation; funding acquisition.

Moskalenko Yuliia Vasyilivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology and Radiology Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine, 40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
tel.: +38 (097) 615-73-96

Author's contribution: statistical data processing, visualization.

Moskalenko Roman Andriyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Pathology Department Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine, 40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
tel.: +38 (097) 980-27-31

Author's contribution: final review of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
06.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-06>
УДК: 616.72-002.77-053.6-06:[616.24-008.4+616.124-008.14]



Кардіопульмональні взаємозв'язки у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом

Богмат Л.Ф.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatLF@gmail.com

Шевченко Н.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

Головко Т.О.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua

Дем'яненко М.В.¹, <https://orcid.org/0009-0006-5945-6119>, e-mail: demianenkomarina@ukr.net

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Cardiopulmonary interactions in patients with juvenile idiopathic arthritis

Bohmat L.F.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatLF@gmail.com

Shevchenko N.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

Holovko T.O.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua

Demyanenko M.V.¹, <https://orcid.org/0009-0006-5945-6119>, e-mail: demianenkomarina@ukr.net

¹State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care
of the National Academy of medical science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ювенільний ідіопатичний артрит, кардіопульмональні взаємозв'язки, толерантність до фізичного навантаження, спірометрія, ехокардіографія, діти.

Для кореспонденції:

Головко Тетяна Олексіївна

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52а, м. Харків, Україна, 61053; e-mail: golovko@karazin.ua

© Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С.,
Головко Т.О., Дем'яненко М.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У пацієнтів із ревматичними захворюваннями описано формування так званого серцево-легеневого континуума, до якого відносять хронічні обструктивні захворювання легень в поєднанні з різними за характеристикою ураженнями серцево-судинної системи: хронічна серцева недостатність, особливо правошлуночкова, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія. Доведено, що зниження об'єму форсованого видиху, є потужним предиктором підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і передчасної смерті, незалежно від віку та інших факторів. Дослідження функції зовнішнього дихання у педіатричних пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) методом спірометрії показали, що у чверті (24,8%) відбувається її зниження та формування дихальної недостатності за рестриктивним типом, незалежно від статі.

Мета роботи – встановити особливості взаємозв'язків морфофункціональних порушень серцево-судинної системи і легень у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), та визначити можливі фактори, що сприяють їх формуванню.

Матеріали і методи. Обстежено 54 дитини з ЮІА (олігоартикулярний варіант – 12 пацієнтів, поліартикулярний – 42) віком 10–18 ($13,42 \pm 0,22$) років. Групу контролю складала 41 практично здорова дитина. Для визначення функції легень проведено спірометрію. Для визначення морфофункціональних параметрів серця проведено ультразвукове дослідження в «М»- та «В»- режимах. Для вивчення толерантності до мінімального фізичного навантаження та його впливу на стан серцево-судинної системи у дітей проводився тест шестихвилинної ходьби.

Результати та їх обговорення. У дітей з ЮІА на тлі знижених показників форсованого об'єму видиху за першу секунду та форсованої життєвої ємності легень індекс Тіффно був вище 90%, що вказує на рестриктивний тип порушень функції легень у цієї категорії дітей. Найвищим цей параметр був у пацієнтів із середнім ступенем активності основного захворювання, що підкреслює значення ступеня активності ЮІА у формуванні коморбідних станів. У пацієнтів з ЮІА відбувається вірогідне збільшення як діастолічних, так і систолічних розмірів та об'ємів правого шлуночка. При цьому ударний його об'єм також збільшується, а фракція викиду була вірогідно нижчою. Функція лівого шлуночка знаходиться в межах норми, але кінцево-діастолічний розмір та об'єм цієї порожнини зменшуються. На тлі цих змін встановлено зниження толерантності до мінімального фізичного

навантаження, на що вказує вірогідно менша дистанція, пройдена за 6 хвилин під час проведення тесту шестихвилинної ходьби.

Висновки. У пацієнтів із ЮІА встановлено зниження функціональних показників ємності легень за рестриктивним типом. Це відбувається на тлі збільшення структурних та об'ємних показників правого шлуночка серця з паралельним зниженням його насосної функції, а також зниженням толерантності до мінімального фізичного навантаження.

Для цитування:

Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Головка Т.О., Дем'яненко М.В. Кардіопульмональні взаємозв'язки у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 4(51). С. 505–520. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-06>

Key words:

juvenile idiopathic arthritis, cardiopulmonary relationships, tolerance to physical activity, spirometry, echocardiography, children.

For correspondence:

Holovko Tetiana Oleksiyivna
State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»;
52a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine,
61153;
e-mail: holovko@karazin.ua

© Bohmat L.F., Shevchenko N.S.,
Holovko T.O., Demyanenko M.V., 2024

ABSTRACT

Background. In patients with rheumatic diseases, the formation of cardiopulmonary continuum has been described, which includes chronic obstructive pulmonary disease in combination with various characteristic lesions of the cardiovascular system: chronic heart failure, especially right ventricular, ischaemic heart disease, arterial hypertension. It has been proven that a decrease in forced expiratory volume is a powerful predictor of an increased risk of cardiovascular diseases and premature death, regardless of age and other factors. Studies of the function of external respiration in paediatric patients with RD using spirometry showed that in a quarter (24.8%) there is a decrease and the formation of respiratory failure of the restrictive type.

Purpose to establish the features of the relationships between morphofunctional disorders of the cardiovascular system and lungs in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), and to identify possible factors contributing to their formation.

Materials and methods. 54 children with JIA (oligoarticular variant 12 patients, polyarticular 42 children) aged 10–18 (13.42 ± 0.22) years were examined. The control group consisted of 41 practically healthy children. To determine lung function, spirometry was performed. To determine the morphofunctional parameters of the heart, ultrasound was performed in the «M» and «B» modes. Assessment of tolerance to minimal physical activity and its impact on the state of the CVS in children, a six-minute walk test (MWT) was performed.

Results. In children with JIA, against the background of reduced forced expiratory volume on the first second and forced vital capacity of the lungs, the Tiffno index was above 90%, which indicates a restrictive type of lung function disorders in this category of children. This parameter was highest in patients with II degree of activity of the JIA, which emphasizes the importance of the degree of activity of JIA in the formation of comorbid conditions. In patients with JIA, there is a significant increase in both diastolic and systolic sizes and volumes of the right ventricle. At the same time, its stroke volume also increases, and the ejection fraction is significantly lower. Against the background of these changes, a decrease in tolerance to minimal physical activity was established, as indicated by a significantly smaller distance covered in 6 minutes during the MWT.

Conclusions. Patients with JIA have a decrease in functional lung capacity indicators of the restrictive type. This occurs against the background of an increase in structural and volumetric indicators of the right ventricle of the heart with a parallel decrease in its pumping function, as well as a decrease in tolerance to minimal physical activity.

For citation:

Bohmat LF, Shevchenko NS, Holovko TO, Demyanenko MV. Cardiopulmonary interactions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):505–520. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-06>

ВСТУП

Системне імунотоксичне запалення, що є основою розвитку ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), може бути також основою для формування уражень багатьох органів і систем, у тому числі – серця і легень [1, 2]. У пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) описано формування так званого серцево-легеневого континуума [3–5], до якого відносять хронічні обструктивні захворювання ле-

INTRODUCTION

Systemic immune complex inflammation, which underlies the development of juvenile idiopathic arthritis (JIA), can also serve as a foundation for the involvement of multiple organs and systems, including the heart and lungs [1, 2]. In patients with rheumatic diseases (RD), the formation of the so-called cardiopulmonary continuum has been described [3–5], which includes chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with

гень (ХОЗЛ) в поєднанні з різними за характеристикою ураженнями серцево-судинної системи (ССС): хронічна серцева недостатність (ХСН) [6], особливо правопшлункова [7, 8, 12], ішемічна хвороба серця (ІХС) [9, 10], артеріальна гіпертензія [6, 9, 11]. Доведено, що зниження об'єму форсованого видиху (ОФВ), є потужним предиктором підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і передчасної смерті, незалежно від віку та інших факторів [10, 28, 29]. Особливу значущість має об'єм форсованого видиху на першій секунді (ОФВ1), який є не лише тестом оцінки функції легень, а й маркером передчасної смерті від різних причин [13, 29].

Ураження ССС займають провідне місце в клінічній картині коморбідності більшості РЗ у дорослих пацієнтів і в багатьох випадках визначають перебіг і наслідки хвороби. Вони реєструються у 27–30% хворих із ревматоїдним артритом (РА) [15]. Крім того, доведений ризик передчасного розвитку та прогресування атеросклерозу при РЗ, який значно вищий, ніж у загальній популяції та асоціюється, перш за все, з активністю запального процесу [20–22].

Виявлення коморбідних станів при РЗ у дітей також виявило наявність змін як органів дихання, так і ССС. Дослідження функції зовнішнього дихання у педіатричних пацієнтів із РЗ методом спірометрії показали, що у чверті (24,8%) відбувається її зниження та формування дихальної недостатності за рестриктивним типом, незалежно від статі [14]. При цьому у дітей із ЮІА виразність порушень функціональної здатності легень є дещо більшою в порівнянні з іншими ревматичними захворюваннями (майже 10% хворих на ЮІА мають другий та третій ступінь порушень), і їх частота зростає залежно від активності та тривалості запального процесу [15–17]. Також при РЗ у дітей відбувається формування як діастолічної дисфункції міокарда, так і систолічної, а саме: поступове зниження показників ударного та хвилинного об'ємів крові, збільшення розмірів лівого передсердя та кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, особливо при збільшенні тривалості захворювання [19].

Представлені вище дані можуть свідчити про формування коморбідного кардіопульмонального континуума вже в дитячому віці. Тому, є доцільним вивчення особливостей взаємовпливу діяльності серцево-судинної та дихальної систем при ЮІА та взаємозалежність їх змін.

Мета роботи – встановити особливості взаємозв'язків морфофункціональних порушень серцево-судинної системи і легень у дітей, хворих на ЮІА, та визначити можливі фактори, що сприяють їх формуванню.

various cardiovascular system (CVS) impairments: chronic heart failure (CHF) [6], particularly right ventricular failure [7, 8, 12], ischemic heart disease (IHD) [9, 10], and arterial hypertension [6, 9, 11]. It has been proven that a reduction in forced expiratory volume (FEV) is a powerful predictor of increased risk of cardiovascular diseases and premature death, regardless of age or other factors [10, 28, 29]. Of particular significance is the forced expiratory volume in the first second (FEV1), which serves not only as a test for assessing lung function but also as a marker of premature death from various causes [13, 29].

Cardiovascular system involvement occupies a leading place in the clinical picture of comorbidities in most RD cases among adult patients, often determining the course and outcomes of the disease. These conditions are recorded in 27 to 30% of patients with rheumatoid arthritis (RA) [15]. Furthermore, the risk of premature development and progression of atherosclerosis in RD is significantly higher than in the general population and is primarily associated with the activity of the inflammatory process [20–22].

The identification of comorbid conditions in children with RD has also revealed changes in both the respiratory system and the CVS. Studies of external respiratory function in pediatric patients with RD using spirometry showed that in a quarter (24.8%) of cases, respiratory function was reduced, leading to restrictive respiratory failure, regardless of gender [14]. In children with JIA, the severity of lung functional impairments is somewhat greater compared to other rheumatic diseases (almost 10% of JIA patients have second- and third-degree impairments), and their frequency increases with the activity and duration of the inflammatory process [15–17]. Additionally, RD in children leads to the development of both diastolic and systolic myocardial dysfunction, manifesting as a gradual decline in stroke volume and cardiac output, enlargement of the left atrium, and increased end-diastolic left ventricular size, particularly with longer disease duration [19].

The aforementioned data suggest the formation of a comorbid cardiopulmonary continuum starting in childhood. Therefore, it is reasonable to study the specific interactions between the cardiovascular and respiratory systems in JIA and the interdependence of their changes.

Objective. To determine the characteristics of the interrelations between morphofunctional disorders of the cardiovascular system and lungs in children with JIA and identify potential factors contributing to their development.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 54 дитини з ЮІА (олігоартикулярний варіант – 12 пацієнтів, поліартикулярний – 42) віком 10–18 ($13,42 \pm 0,22$) років, з них – 19 хлопців і 35 дівчат. Всі хворі отримували лікування основного захворювання базисними препаратами не менше 12 місяців. Групу контролю складала 41 практично здорова дитина (22 хлопця, 19 дівчат) того ж віку ($14,72 \pm 0,28$ роки).

MATERIALS AND METHODS

A total of 54 children with JIA were examined (12 patients with the oligoarticular variant and 42 with the polyarticular variant) aged 10–18 years (13.42 ± 0.22 years), including 19 boys and 35 girls. All patients received basic treatment for their primary disease for no less than 12 months. The control group consisted of 41 practically healthy children (22 boys, 19 girls) of the same age (14.72 ± 0.28 years).

Дослідження пацієнтів проведено на базі відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» протягом 2019–2022 років.

Клінічні діагнози встановлено на підставі критеріїв, зазначених в таких нормативних документах: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.10.2012 р. № 832 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» для встановлення діагнозу ЮІА. Активність хвороби оцінювалась за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). При балах понад 4,2 для олигоартриту та 8,5 для поліартриту активність хвороби визначено як високу (III ступінь), від 2,1 до 4,2, та 3,9–8,5 бали відповідно, як середню (II ступінь), менше 2,0 та 3,8 – низьку (I ступінь).

Критеріями виключення були: системний варіант ЮІА; інші захворювання суглобів (інфекційного, ендокринного чи дистрофічного походження), системні захворювання сполучної тканини, системні васкуліти, гостра ревматична лихоманка, вік пацієнтів молодший 10 років, відсутність базисної терапії або її тривалість менше одного року.

Дизайн дослідження та використання біологічного матеріалу людини було затверджено Етичною комісією Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна), а письмова інформована згода батьків пацієнтів та пацієнтів, старших 14 років, була отримана відповідно до Гельсінської декларації.

Для визначення функції легень проведено спірометрію на апараті Spirolab III (виробництво Medical International Research, Італія) з використанням програми WinSpiroPRO 1.0 5.6.0. До аналізу включено такі показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), форсований об'єм видиху за 1 секунду (ФОВ1), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШВ), життєва ємність легень (ЖЄЛ) та індекс Тіффно, який отримано розрахунковим методом за формулою [23, 24]:

$$IT = (ФОВ1/ФЖЄЛ) \times 100\% .$$

Для визначення морфофункціональних параметрів серця проведено ультразвукове дослідження в «М»- та «В»-режимах, а також в режимі постійно-хвильового й кольорового сканування конвексним датчиком частотою 3,5–5 МГц і кутом розгорнення 80° (апарат LOGIO V2 General Electric (США), датчиком 3Sc-RS) за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією фахівців з ехокардіографії. Датчик розташовували ліворуч на передній поверхні грудної клітки в другому – третьому міжребер'ї у межах 2–3 см від нього – у ділянці акустичного вікна – парастернальна позиція. Параметри серця реєструвалися в п'яти стандартних позиціях. Визначалися такі структурні параметри лівого (лш) та правого шлуночків (пш): кінцево-сistolічний розмір (КСРлш та КСРпш), кінцево-сistolічний об'єм (КСОлш та КСОпш), кінцево-діастолічний розмір (КДРлш та КДРпш), кінцево-діастолічний об'єм (КДОлш та КДОпш). Також визначалися функціональні показники обох шлуночків: фракція викиду (ФВлш

The study of patients was conducted at the Department of Cardiorheumatology of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» between 2019 and 2022.

Clinical diagnoses were established based on criteria outlined in the following regulatory documents: the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 12, 2006, № 676, «On the approval of protocols for the provision of medical care in the specialty «Rheumatology»», and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 22, 2012, № 832, «Unified clinical protocol of medical care for children with juvenile arthritis», for diagnosing JIA. Disease activity was assessed using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). Disease activity was considered high (Grade III) with scores above 4.2 for oligoarthritis and 8.5 for polyarthritis; moderate (Grade II) with scores from 2.1 to 4.2 and 3.9 to 8.5, respectively; and low (Grade I) with scores below 2.0 and 3.8, respectively.

Exclusion criteria included: systemic JIA variant; other joint diseases (infectious, endocrine, or dystrophic origins); systemic connective tissue diseases; systemic vasculitis; acute rheumatic fever; patient age under 10 years; absence of basic therapy or its duration of less than one year.

The study design and use of human biological material were approved by the Ethics Committee of SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine). Written informed consent was obtained from the parents of the patients and from patients older than 14 years, in accordance with the Helsinki Declaration, and is securely stored.

To evaluate lung function, spirometry was conducted using the Spirolab III device (manufactured by Medical International Research, Italy) with the WinSpiroPRO 1.0 5.6.0 software. The analysis included the following parameters: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), peak expiratory flow rate (PEFR), vital capacity (VC), and the Tiffeneau index, calculated using the formula [23, 24]:

$$TI = (FEV1/FVC) \times 100\% .$$

To assess the morphofunctional parameters of the heart, ultrasound studies were performed in M- and B-modes, as well as in continuous-wave and color Doppler scanning modes, using a convex transducer with a frequency of 3.5–5 MHz and a beam angle of 80° (LOGIO V2 General Electric (USA) device, 3Sc-RS probe). The transducer was placed on the left anterior chest surface in the second to third intercostal space, 2–3 cm from the parasternal line, in the acoustic window. Cardiac parameters were recorded in five standard positions. The following structural parameters of the left (LV) and right ventricles (RV) were determined: end-systolic diameter (LVESD and RVESD), end-systolic volume (LVESV and RVESV), end-diastolic diameter (LVEDD and RVEDD), and end-diastolic volume (LVEDV and RVEDV). Functional indicators of both ventricles were also assessed: ejection fraction (LVEF and RVEF), stroke volume (LVSV and RVSV), cardiac output (LVCO and RVCO), taking into account heart rate (HR) [19].

та ФВпш), ударний об'єм (УОлш та УОпш), хвилинний об'єм крові (ХОКлш та ХОКпш) з урахуванням частоти серцевих скорочень (ЧСС) [19].

Для вивчення впливу мінімального фізичного навантаження на стан серцево-судинної системи (ССС) та толерантності до нього у дітей проводився тест шестихвилинної ходьби (ТШХ). ТШХ проводили у першій половині дня в умовах коридору відділення стаціонару. Тест проходив в індивідуальному максимально швидкому темпі (уникаючи появи больових відчуттів, задишки, втоми м'язів або тяжкості в ногах, запаморочень, слабкості), що забезпечує проходження пацієнтом максимальної дистанції протягом 6 хвилин. Пройдену дистанцію (6MWD) вимірювали в метрах. Відстежували динаміку клінічного стану пацієнта перед початком та після проби, а також реєстрували такі показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД) та артеріальний тиск (АТ), а після завершення тесту розраховували відсоток приросту ЧСС та ЧД (% приросту ЧСС, % приросту ЧД) у відповідь на мінімальне фізичне навантаження [25, 27].

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою параметричних та непараметричних методів статистики з використанням сертифікованих прикладних комп'ютерних програм SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу. Порівняння показників хворих дітей проводили з аналогічними показниками підлітків групи контролю. Для визначення вірогідності відмінностей показників використовували параметричні (t-критерій Стюдента (p), кутового перетворення Фішера (ϕ)) і непараметричні критерії (u-критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні (VMW)). Розраховували середню арифметичну величину і стандартну до неї похибку ($M \pm m$). Визначали наявність кореляційних зв'язків (за допомогою парної кореляції Пірсона) між окремими показниками діяльності серця і легень та показниками активності захворювання. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30–0,49 – помірний, 0,50–0,69 – значний, 0,70–0,89 – сильний, 0,90–0,99 – дуже сильний, 1,00 – функціональний зв'язок. Відмінності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$.

To study the effect of minimal physical exertion on the state of the cardiovascular system (CVS) and tolerance to it in children, the six-minute walk test (6MWT) was performed. The test was conducted in the first half of the day in the corridor of the inpatient department. It was performed individually at the maximum possible pace (avoiding pain, shortness of breath, muscle fatigue or heaviness in the legs, dizziness, or weakness) to ensure the patient covered the greatest possible distance within six minutes. The distance walked (6MWD) was measured in meters. Changes in the clinical condition of the patient before and after the test were monitored, and the following parameters were recorded: heart rate (HR), respiratory rate (RR), and blood pressure (BP). After completing the test, the percentage increase in HR and RR (%HR increase, %RR increase) in response to minimal physical exertion was calculated [25, 27].

Statistical processing of the obtained data was performed using parametric and non-parametric statistical methods with certified software SPSS17 (license 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Before analysis, all data were checked for normal distribution. The results for the patients were compared with corresponding indicators in the control group of adolescents. The significance of differences was assessed using parametric (Student's t-test (p), Fisher's angular transformation (ϕ)) and non-parametric criteria (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test (VMW)). The arithmetic mean and its standard error ($M \pm m$) were calculated. Correlations (using Pearson's pairwise correlation) between specific heart and lung function parameters and disease activity indicators were identified. The strength of the correlation was assessed using Chaddock's scale, where 0.10–0.29 indicated weak correlation, 0.30–0.49 moderate, 0.50–0.69 significant, 0.70–0.89 strong, 0.90–0.99 very strong, and 1.00 functional dependence. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Серед пацієнтів із ЮІА поліартикулярний варіант був у 42 (77,78 $\pm$ 5,66%) хворих, олігоартикулярний – 12 осіб (22,22 $\pm$ 5,66%). Позитивний ревматоїдний фактор (РФ) мали 4 пацієнти (3 дівчинки і 1 хлопець). Всі діти отримували терапію метотрексатом (MTX), середня доза якого складала 11,73 $\pm$ 0,39 мг/м² на тиждень. MTX в поєднанні з імунобіологічними препаратами отримували 15 осіб (адалімуаб 14 пацієнтів, тоцилізумаб – 1). Всі пацієнти додатково отримували фолієву кислоту в половинній дозі від дози MTX. Жоден із пацієнтів на момент обстеження не отримував гормональну терапію.

Тривалість ЮІА по групі в цілому склала 72,14 $\pm$ 3,69 міс. (з поліартикулярним – 72,44 $\pm$ 4,63 міс., з олігоартикулярним – 71,48 $\pm$ 6,06 міс.). Тривалість захворювання у дітей, які хворіли менш ніж три роки

Among the patients with JIA, the polyarticular variant was observed in 42 (77.78 $\pm$ 5.66%) individuals, while the oligoarticular variant was found in 12 patients (22.22 $\pm$ 5.66%). A positive rheumatoid factor (RF) was present in 4 patients (3 girls and 1 boy). All children received methotrexate (MTX) therapy, with an average dose of 11.73 $\pm$ 0.39 mg/m² per week. MTX combined with immunobiological drugs was administered to 15 patients (adalimumab to 14 patients, tocilizumab to 1). All patients also received folic acid at half the dose of MTX. None of the patients were undergoing hormone therapy at the time of the study.

The duration of JIA across the entire group was 72.14 $\pm$ 3.69 months (72.44 $\pm$ 4.63 months for the polyarticular variant and 71.48 $\pm$ 6.06 months for the oligoarticular variant). For children who had been ill for

(29,63 ± 6,21%) склала 27,00 ± 1,71 міс., понад три роки (70,37 ± 6,21%) – 77,35 ± 5,27 міс.

Активність за шкалою JADAS 27 у пацієнтів з ЮІА по групі в цілому була 9,67 ± 0,54 бали, у дітей з олігоартикулярним варіантом знаходилась на рівні 8,15 ± 0,93 бали, із поліартикулярним – 9,26 ± 0,56 бали. Висока активність спостерігалась у 31 (57,4%) дитини, середня – у 10 (18,5%) і низька – у 13 (24,1%) пацієнтів. За антропометричними параметрами (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, площа поверхні тіла) підлітки з ЮІА не відрізнялись від здорових одноліток групи контролю (табл. 1).

less than three years (29.63 ± 6.21%), the disease duration was 27.00 ± 1.71 months, while for those who had been ill for more than three years (70.37 ± 6.21%), it was 77.35 ± 5.27 months.

The JADAS 27 activity score for the entire JIA group was 9.67 ± 0.54 points. For children with the oligoarticular variant, the score averaged 8.15 ± 0.93 points, and for those with the polyarticular variant, it was 9.26 ± 0.56 points. High disease activity was observed in 31 (57.4%) children, moderate activity in 10 (18.5%), and low activity in 13 (24.1%) patients.

In terms of anthropometric parameters (height, weight, body mass index, and body surface area), adolescents with JIA did not differ from healthy peers in the control group (Table 1).

Таблиця 1. Паспортні та антропометричні дані хворих на ЮІА
Table 1. Demographic and Anthropometric Data of JIA Patients

Показник / Indicator	Пацієнти з ЮІА Patients with JIA	Підлітки групи контролю Adolescents in the Control Group
	n = 54	n = 41
Кількість осіб (n), у т.ч.: / Number of individuals (n), including:	54	41
Хлопців / Boys	19	22
Дівчат / Girls	35	19
Вік, років / Age, years	13,42 ± 0,22*	14,72 ± 0,28
Зріст, м / Height, m	1,56 ± 0,02	1,61 ± 0,02
Маса тіла, кг / Weight, kg	46,31 ± 1,64	48,09 ± 4,66
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	18,75 ± 0,43	17,45 ± 0,75
Площа тіла, м ² / Body surface area, m ²	1,45 ± 0,02	1,42 ± 0,03

Примітка:

*p < 0,05 пацієнтів із ЮІА в порівнянні з групою контролю.

Note:

*Significant difference (p < 0.05) between patients with JIA and the control group.

Дослідження функції легень показало, що функціональні параметри у пацієнтів із ЮІА знаходились у межах фізіологічних норм, але в порівнянні з аналогічними показниками здорових підлітків форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) була вірогідно нижчою, особливо у хворих з третім ступенем активності захворювання. Форсований об'єм видиху (ФОВ1) за першу секунду також був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі, при цьому найнижчим він був у пацієнтів з першим ступенем активності. Життєва ємність легень (ЖЄЛ) у хворих на ЮІА була також достовірно нижчою, незалежно від активності процесу. Індекс Тіффно, який використовується для визначення типу порушень функції легень, знаходився в межах нормальних значень (від 87,91 ± 6,95% до 95,12 ± 2,03%) (табл. 2).

Разом із тим, серед пацієнтів із ЮІА 14 дітей (25,9 ± 5,96%) мали досить низькі (знаходились в межах нижнього квартиля) значення ФЖЄЛ (1,73 ± 0,08 л) та зниження ФОВ1 (1,86 ± 0,07 л), але співвідношення цих показників – індекс Тіффно – знаходився в межах нормальних значень (94,27 ± 1,15 у.о.).

В цій групі дітей було 10 дівчат та 4 хлопці віком 11,33 ± 0,61 роки, з тривалістю захворювання 59,07 ± 7,24 міс. Поліартикулярний варіант ЮІА був у 12 пацієнтів, олігоартикулярний у 2 дівчаток (одна з них мала увеїт-асоційований ЮІА). Всі діти з поліартикулярним варіантом були негативними за ревматоїдним фактором. За активністю процесу пацієнти розподілилися таким чином: 0–І ступінь мали 4 паці-

The study of lung function revealed that while the functional parameters in patients with JIA remained within physiological norms, forced vital capacity (FVC) was significantly lower compared to healthy adolescents, especially in patients with a third degree of disease activity. Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was also significantly lower than in the control group, with the lowest values observed in patients with the first degree of disease activity. Vital capacity (VC) in patients with JIA was consistently significantly lower, regardless of disease activity. The Tiffeneau index, used to determine the type of lung function impairment, remained within normal ranges (from 87.91 ± 6.95% to 95.12 ± 2.03%) (Table 2).

At the same time, among patients with JIA, 14 children (25.9 ± 5.96%) had relatively low values (within the lower quartile) for forced vital capacity (FVC, 1.73 ± 0.08 L) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1, 1.86 ± 0.07 L). However, the ratio of these indicators, the Tiffeneau index, remained within normal ranges (94.27 ± 1.15).

This group consisted of 10 girls and 4 boys aged 11.33 ± 0.61 years, with a disease duration of 59.07 ± 7.24 months. The polyarticular JIA variant was present in 12 patients, while the oligoarticular variant was diagnosed in 2 girls (one of whom had uveitis-associated JIA). All children with the polyarticular variant tested negative for rheumatoid factor. The activity levels of the disease in these patients were distributed as follows: 0–1 activity level: 4 patients, with a JADAS score

енти з оцінкою за шкалою JADAS $1,23 \pm 0,75$ бали; II ступінь активності встановлено у трьох дівчат (оцінка за шкалою JADAS $5,20 \pm 0,61$ бали), а III ступінь мали 7 пацієнтів (5 дівчат, 2 хлопці) з оцінкою за шкалою JADAS $15,55 \pm 1,39$ бали.

of 1.23 ± 0.75 points; 2 activity level: 3 girls, with a JADAS score of 5.20 ± 0.61 points; 3 activity level: 7 patients (5 girls and 2 boys), with a JADAS score of 15.55 ± 1.39 points.

Таблиця 2. Показники функції легень у пацієнтів з ЮІА з урахуванням активності процесу та тривалості захворювання ($M \pm m$)
Table 2. Lung Function Parameters in Patients with JIA Considering Disease Activity and Duration ($M \pm m$)

Показник Indicator	Пацієнти з ЮІА Patients with JIA n = 54	Пацієнти з ЮІА 0–I ступеня активності Patients with JIA, 0–I activity level n = 13	Пацієнти з ЮІА II ступеня активності Patients with JIA, II activity level n = 10	Пацієнти з ЮІА III ступеня активності Patients with JIA, III activity level n = 31	Пацієнти з тривалістю ЮІА < 3-х років Patients with JIA duration < 3 years n = 17	Пацієнти з тривалістю ЮІА > 3-х років Patients with JIA duration > 3 years n = 37	Підлітки групи контролю Control group adolescents n = 41
Форсована життєва ємність легень, л Forced vital capacity, L	$3,07 \pm 0,12^*$	$3,07 \pm 0,27$	$3,01 \pm 0,32$	$3,09 \pm 0,15^*$	$3,04 \pm 0,21$	$3,10 \pm 0,15$	$3,61 \pm 0,34$
Форсований об'єм видиху за 1 секунду, л Forced expiratory volume in 1 second, L	$2,78 \pm 0,11^*$	$2,55 \pm 0,26^*$	$2,84 \pm 0,28$	$2,86 \pm 0,14$	$2,83 \pm 0,20$	$2,76 \pm 0,14$	$3,26 \pm 0,28$
Пікова об'ємна швидкість видиху, л/с Peak expiratory flow rate, L/s	$5,59 \pm 0,19$	$5,57 \pm 0,33$	$5,89 \pm 0,53$	$5,52 \pm 0,27$	$5,82 \pm 0,35$	$5,51 \pm 0,25$	$6,04 \pm 0,34$
Життєва ємність легень, л Vital capacity, L	$2,67 \pm 0,11^*$	$2,67 \pm 0,21$	$2,52 \pm 0,24$	$2,71 \pm 0,15$	$2,68 \pm 0,15$	$2,68 \pm 0,14$	$3,15 \pm 0,33$
Індекс Тіффно, % Tiffeneau index, %	$91,97 \pm 1,79$	$87,91 \pm 6,95$	$95,12 \pm 2,03^*$	$92,66 \pm 1,07$	$93,61 \pm 1,37$	$91,05 \pm 2,53$	$90,93 \pm 2,03$

Примітка:

* $p < 0,05$ пацієнтів із ЮІА в порівнянні з групою контролю.

Note:

* $p < 0.05$ compared to the control group.

Отже, зниження показників ФЖЄЛ та ФОВ1 відбувається переважно у дітей із поліартикулярним варіантом артриту та з високою активністю процесу.

Аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА дозволив встановити зменшення КДРлш і КДОлш незалежно від активності і тривалості захворювання (табл. 3). Встановлено вірогідне зниження УОлш зі збереженням ХОлш шляхом збільшення ЧСС. Показники ФВлш знаходились в межах нормальних значень, але були вірогідно нижче показників контрольної групи ($p < 0,001$), особливо при збереженні активності ($p < 0,05$) і збільшенні тривалості захворювання ($p < 0,01$) (табл. 3).

Більш суттєві зміни встановлено з боку морфофункціональних показників правого шлуночка серця (табл. 3). Так, у дітей із ЮІА, відбувається вірогідне збільшення КСРпш, КСО і КДОпш, особливо у дітей зі збільшенням тривалості хвороби. УО та ХОпш були вірогідно вищим, ніж в контролі, але відбувалось значне зниження ФВпш ($45,13 \pm 1,65\%$ проти $56,06 \pm 1,59\%$; $p < 0,001$), особливо при збільшенні тривалості процесу (табл. 3).

У дітей зі зниженим ФЖЄЛ та ФОВ1 ФВлш та УОлш вірогідно не відрізнялась від аналогічних показників пацієнтів з нормальними значеннями ФЖЄЛ та ФОВ1 (ФВлш $65,98 \pm 1,38\%$ проти

Thus, reductions in FVC and FEV1 primarily occur in children with the polyarticular variant of arthritis and high disease activity.

An analysis of the morphofunctional parameters of the heart in children with JIA revealed a decrease in left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), regardless of disease activity or duration (Table 3). A significant reduction in left ventricular stroke volume (LVSV) was observed, while maintaining left ventricular cardiac output (LVCO) through an increase in heart rate (HR). The left ventricular ejection fraction (LVEF) remained within normal ranges but was significantly lower than in the control group ($p < 0.001$), especially with sustained activity ($p < 0.05$) and increased disease duration ($p < 0.01$) (Table 3).

More significant changes were observed in the morphofunctional parameters of the right ventricle of the heart (Table 3). In children with JIA, a significant increase in RVESD, RVESV, and RVEDV was noted, particularly in those with a longer disease duration. RVSV and RVCO were significantly higher compared to the control group, but there was a marked decrease in RVEF ($45.13 \pm 1.65\%$ versus $56.06 \pm 1.59\%$; $p < 0.001$), especially with increasing disease duration (Table 3).

In children with reduced FVC and FEV1, LVEF and LVSV did not differ significantly from the corresponding

65,66 ± 0,51%, $p < 0,4$; УОлш 46,91 ± 4,70 мл проти 51,35 ± 1,87, $p < 0,1$).

parameters in patients with normal FVC and FEV1 values (LVEF 65.98 ± 1.38% versus 65.66 ± 0.51%, $p < 0,4$; LSVV 46.91 ± 4.70 ml versus 51.35 ± 1.87, $p < 0,1$).

Таблиця 3. Морфофункціональні показники серця у пацієнтів з ЮІА з урахуванням активності та тривалості процесу (М ± м)
Table 3. Morphofunctional parameters of the heart in patients with JIA, considering disease activity and duration (M ± m)

Показник Indicator	Пацієнти з ЮІА Patients with JIA	Пацієнти з ЮІА 0–I ступеня активності Patients with JIA, 0–I activity level	Пацієнти з ЮІА II ступеня активності Patients with JIA, II activity level	Пацієнти з ЮІА III ступеня активності Patients with JIA, III activity level	Пацієнти з тривалістю ЮІА < 3-х років Patients with JIA duration <3 years	Пацієнти з тривалістю ЮІА > 3-х років Patients with JIA duration >3 years	Підлітки групи контролю Control group adolescents
	n = 54	n = 13	n = 10	n = 31	n = 17	n = 37	n = 41
КДРлш, см LVEDD, cm	4,09 ± 0,07*	4,03 ± 0,17	3,94 ± 0,14*	4,16 ± 0,09	3,88 ± 0,11**,#	4,18 ± 0,09	4,28 ± 0,07
КДОлш, мл LVEDV, ml	77,09 ± 3,26**	74,45 ± 7,93	69,74 ± 6,36*	80,77 ± 4,21	70,03 ± 5,23*	80,22 ± 4,02	84,60 ± 3,40
КСРлш, см LVESD, cm	2,61 ± 0,05	2,64 ± 0,11	2,43 ± 0,11*,&	2,66 ± 0,07	2,50 ± 0,08*	2,66 ± 0,06	2,68 ± 0,05
КСОлш, мл LVESV, ml	26,57 ± 1,24	27,85 ± 2,66	21,69±2,37*,&§	27,85 ± 1,64	24,23 ± 2,08	27,53 ± 1,51	26,69 ± 1,21
ФВлш, % LVEF, %	65,75 ± 0,53**	65,72 ± 1,16	66,41 ± 1,56	65,53 ± 0,60*	66,38 ± 1,28	65,46 ± 0,50**	68,14 ± 0,91
УОлш, мл LVSV, ml	50,11 ± 1,88**	50,03 ± 4,24	44,10 ± 2,94**,&	52,29 ± 2,57	44,56 ± 2,68**,#	52,72 ± 2,35	57,86 ± 2,64
ХОлш, л/хв LVCO, l/min	4,24 ± 0,22	4,39 ± 0,38	3,17±0,26*,&,&§§	4,51 ± 0,31	3,45 ± 0,23#	4,47 ± 0,26	4,01 ± 0,21
ЧСС, уд/хв HR, bpm	80,60 ± 1,57***	79,50 ± 3,48*	77,00 ± 3,29	82,36 ± 2,08***	80,13 ± 2,28**	80,82 ± 2,07***	70,31 ± 2,40
КДРпш, см RVEDD, cm	2,20 ± 0,05	2,09 ± 0,13	2,05 ± 0,11&&	2,31 ± 0,04**,*	2,07 ± 0,10#	2,27 ± 0,05*	2,11 ± 0,06
КДОпш, мл RVEDV, ml	33,31 ± 2,17***	39,49 ± 3,47***	31,07 ± 6,22	31,39 ± 2,87**	31,92 ± 3,99*	33,75 ± 2,60***	22,45 ± 2,11
КСРпш, см RVESD, cm	2,16 ± 0,09***	2,36 ± 0,11***	1,79 ± 0,29§	2,19 ± 0,11***	1,80 ± 0,15##	2,31 ± 0,09***	1,57 ± 0,05
КСОпш, мл RVESV, ml	18,27 ± 1,23***	22,74 ± 2,04***	17,52 ± 4,44*	16,67±1,42***,*	17,07 ± 2,47**	18,66 ± 1,44***	10,18 ± 1,14
ФВпш, % RVEF, %	45,13 ± 1,65***	42,48 ± 3,04***	47,43 ± 3,71*	45,62 ± 2,28***	46,92 ± 3,90*	44,56 ± 1,81***	56,06 ± 1,59
УОпш, мл RVSV, ml	15,04 ± 1,19*	16,75 ± 2,32*	13,55 ± 1,92	14,72 ± 1,70	14,85 ± 2,10	15,09 ± 1,45*	12,21 ± 1,05
ХОпш, л/хв RVCO, l/min	1,25 ± 0,11**	1,40 ± 0,19*	1,00 ± 0,12	1,26 ± 0,17*	1,22 ± 0,17	1,26 ± 0,14*	0,88 ± 0,09

Примітки:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ пацієнтів із ЮІА в порівнянні з групою контролю;/

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ пацієнтів з тривалістю ЮІА менше 3-х років в порівнянні з пацієнтами з тривалістю ЮІА більше 3-х років;

§ $p < 0,05$ пацієнтів з ЮІА I ступеня активності в порівнянні з пацієнтами з ЮІА II ступеня активності

* $p < 0,05$ пацієнтів з ЮІА I ступеня активності в порівнянні з пацієнтами з ЮІА III ступеня активності

& $p < 0,05$, && $p < 0,01$ пацієнтів з ЮІА II ступеня активності в порівнянні з пацієнтами з ЮІА III ступеня активності

Notes:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ for patients with JIA compared to the control group

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ for patients with JIA duration <3 years compared to patients with JIA duration >3 years

§ $p < 0,05$ for patients with JIA 0–I activity level compared to patients with JIA II activity level

* $p < 0,05$ for patients with JIA 0–I activity level compared to patients with JIA III activity level

& $p < 0,05$; && $p < 0,01$ for patients with JIA II activity level compared to patients with JIA III activity level

ФВпш у цих пацієнтів була вірогідно вищою, ніж у дітей з нормальними значеннями ФЖЄЛ та ФОВ1 (51,86 ± 1,87% проти 41,77 ± 1,94%; $p < 0,001$). УОпш також був суттєво вищим (19,26 ± 2,46 мл проти 12,93 ± 1,09, $p < 0,01$). Ці зміни є характерними для взаємодії шлуночків серця при зниженні функції одного з них [28, 31].

Аналіз показників ТШХ встановив, що пацієнти із ЮІА пройшли вірогідно меншу дистанцію за 6 хвилин, в порівнянні з групою контролю (499,63 ± 9,51 м проти 519,30 ± 8,56, $p < 0,05$). Найкоротшою дистанція була у пацієнтів із середнім ступенем активності ЮІА. Приріст ЧСС також був у них найменшим, хоча знаходився в діапазоні нормальних значень (табл. 4).

However, RVEF in these patients was significantly higher than in children with normal FVC and FEV1 values (51.86 ± 1.87% versus 41.77 ± 1.94%; $p < 0.001$). Similarly, RVSV was substantially higher (19.26 ± 2.46 ml versus 12.93 ± 1.09 ml, $p < 0.01$). These changes are characteristic of ventricular interaction when the function of one ventricle is impaired [28, 31].

Analysis of the six-minute walk test (6MWT) parameters revealed that JIA patients covered a significantly shorter distance in 6 minutes compared to the control group (499.63 ± 9.51 m versus 519.30 ± 8.56, $p < 0.05$). The shortest distance was observed in patients with moderate JIA activity. Their heart rate increase during the test was also the lowest, although it remained within the normal range (Table 4).

Таблиця 4. Показники тесту шестихвилинної ходьби у пацієнтів з ЮІА з урахуванням активності та тривалості процесу (M ± m)

Table 4. Six-minute walk test parameters in JIA patients considering activity and disease duration (M ± m)

Показник Parameter	Пацієнти з ЮІА JIA Patients n = 54	Активність / Activity			Тривалість ЮІА Disease Duration		Підлітки групи контролю Control Group n = 41
		I ступінь Ist degree n = 13	II ступінь II degree n = 10	III ступінь III stage n = 31	< 3-х років < 3 years n = 17	> 3-х років > 3 years n = 37	
ЧСС до ТШХ, уд/хв Heart Rate before 6MWT, bpm	81,48 ± 1,87**	83,20 ± 3,88*	81,44 ± 3,63	80,80±2,68*	77,53 ± 2,05	76,32 ± 2,47	74,17 ± 2,15
Відстань, пройдена в ТШХ, м Distance covered in 6MWT, m	499,63 ± 9,51*	510,93±16,99	476,82±14,00*	503,88±8,55	516,51±19,88	492,30±10,51*	519,30 ± 8,56
Приріст ЧСС в ТШХ, % Heart Rate Increase in 6MWT, %	33,80 ± 4,04*	35,05 ± 6,74	29,58 ± 7,55*	34,89 ± 6,12	45,59 ± 7,89	28,67±4,37**,#	47,63 ± 5,04
Приріст ЧД в ТШХ, % Respiratory Rate Increase in 6MWT, %	32,27 ± 4,51	32,46 ± 11,65	37,82 ± 10,40	30,15 ± 5,66	34,50 ± 9,03	31,29 ± 5,28	17,15 ± 6,07

Примітки:

*p < 0,05; **p < 0,01 пацієнтів із ЮІА в порівнянні з групою контролю;

#p < 0,05 пацієнтів з тривалістю ЮІА менше 3-х років в порівнянні з пацієнтами з тривалістю ЮІА більше 3-х років.

Notes:

*p < 0.05; **p < 0.01 for JIA patients compared to the control group;

#p < 0.05 for JIA patients with disease duration less than 3 years compared to those with disease duration longer than 3 years.

При порівнянні показників ТШХ залежно від тривалості захворювання, можна побачити, що діти з більш тривалим ЮІА пройшли меншу дистанцію (492,30 ± 10,51 м проти 519,30 ± 8,56, p < 0,05), приріст ЧСС у них був також меншим (28,67 ± 4,37% від висхідного проти 47,63 ± 5,04% у здорових дітей, p < 0,05) (див. табл. 4).

У дітей зі зниженими показниками ФЖЄЛ та ФОВ1 дистанція, пройдена під час проведення ТШХ, достовірно не відрізнялась від аналогічного параметра групи дітей з нормальними значеннями ФЖЄЛ та ФОВ1 (499,58 ± 49,19 м проти 499,65 ± 11,16 групи контролю, p < 0,5), що свідчить про відсутність впливу показників функції легень на проходження дистанції в ТШХ у даної категорії дітей [27, 28].

Оскільки ФВлш знаходилась в межах нормальних значень (від 60,0 до 66,0%), тому проаналізовано показники функції легень залежно від рівня ФВпш, коливання значень якого знаходились в межах від 40,0 до 60,0%.

Аналіз показав, що ФЖЄЛ та ЖЄЛ були найменшими у пацієнтів із ФВпш > 50%, а найвищими – у дітей з ФВпш < 40%. При цьому і ПОШВ була найбільшою у пацієнтів з ФВпш < 40% (табл. 5).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між показниками ЧСС та рівнем ФЖЄЛ (r = – 0,42, p < 0,01); рівнем ФОВ1 (r = – 0,48, p < 0,001); рівнем ПОШВ (r = – 0,44, p < 0,01); а також рівнем ЖЄЛ (r = – 0,41, p < 0,01) (табл. 6).

Встановлено також помірні прямі кореляційні зв'язки УОпш з ФЖЄЛ (r = 0,45; p < 0,001); з ПОШЛ (r = 0,37; p < 0,01); з ЖЄЛ (r = 0,43, p < 0,01) та Індексом Тіффо (r = –0,32; p < 0,02). Між показниками УОпш та ФВлш з показниками функції легень кореляційних взаємозв'язків на даному етапі захворювання не встановлено.

When comparing 6-minute walk test (6MWT) results depending on disease duration, children with longer JIA disease duration covered a shorter distance (492.30 ± 10.51 m vs. 519.30 ± 8.56, p < 0.05), and their heart rate increase was also smaller (28.67 ± 4.37% from baseline vs. 47.63 ± 5.04% in healthy children, p < 0.05) (Table 4).

In children with reduced FEV1 and FVC, the distance covered during the 6MWT did not differ significantly from the same parameter in the group of children with normal FEV1 and FVC (499.58 ± 49.19 m vs. 499.65 ± 11.16 in the control group, p < 0.5), indicating no influence of lung function parameters on the distance covered in the 6MWT for this category of children [27, 28].

Since left ventricular ejection fraction (LVEF) was within normal values (60.0 to 66.0%), lung function parameters were analyzed based on the level of right ventricular ejection fraction (RVEF), which ranged from 40.0 to 60.0%. The analysis showed that FEV1 and FVC were lowest in patients with RVEF > 50%, and highest in children with RVEF < 40%. Additionally, forced expiratory volume (FEV1) was highest in patients with RVEF < 40% (Table 5).

Correlation Analysis revealed moderate negative correlations between the following parameters:

Heart Rate (HR) and Forced Vital Capacity (FVC) (r = –0.42, p < 0.01);

Heart Rate (HR) and Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) (r = –0.48, p < 0.001);

Heart Rate (HR) and Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) (r = –0.44, p < 0.01)

Heart Rate (HR) and Lung Vital Capacity (VC) (r = –0.41, p < 0.01) (Table 6).

Таблиця 5. Функція легень у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом в залежності від фракції викиду правого і лівого шлуночків (M ± m)

Table 5. Lung function in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis depending on right and left ventricular ejection fraction (M ± m)

Показник Parameter	Пацієнти з ФВпш < 40% Patients with RVEF < 40% n = 13	Пацієнти з ФВпш 40–50% Patients with RVEF 40–50% n = 10	Пацієнти з ФВпш > 50% Patients with RVEF > 50% n = 31	Пацієнти з ФВпш 60,0–66,0% Patients with LVEF 60.0–66.0% n = 54	Підлітки групи контролю Control Group Adolescents n = 41
Форсована життєва ємність легень, л Forced Vital Capacity (FVC), L	3,57 ± 0,18 ^{#,§§}	3,05 ± 0,18	2,74 ± 0,27*	3,07 ± 0,12*	3,61 ± 0,34
Форсований об'єм видиху за 1 секунду, л Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1), L	3,05 ± 0,25	2,82 ± 0,15	2,51 ± 0,24	2,78 ± 0,11*	3,26 ± 0,28
Пікова об'ємна швидкість видиху, л/с Peak Expiratory Flow Rate (PEFR), L/s	6,28 ± 0,33 ^{#,§}	5,49 ± 0,36	5,16 ± 0,45	5,59 ± 0,19	6,04 ± 0,34
Життєва ємність легень, л Lung Vital Capacity (VC), L	3,05 ± 0,19 [§]	2,67 ± 0,66	2,39 ± 0,18*	2,67 ± 0,11*	3,15 ± 0,33
Індекс Тіффно, % Tiffeneau index, %	88,79 ± 7,04	93,28 ± 1,05	92,41 ± 1,84	91,97 ± 1,79	90,93 ± 2,03

Примітки:

*p < 0,05 пацієнтів із ЮІА в порівнянні з групою контролю;

p < 0,05 пацієнтів із ЮІА з ФВпш < 40% в порівнянні з пацієнтами з ФВпш 40–50%;

§ p < 0,05, §§ p < 0,01 пацієнтів із ЮІА з ФВпш < 40% в порівнянні з пацієнтами з ФВпш > 50 %.

Notes:

*p < 0.05 for patients with JIA compared to the control group;

p < 0.05 for patients with JIA and RVEF < 40% compared to patients with RVEF 40–50%;

§ p < 0.05, §§ p < 0.01 for patients with JIA and RVEF < 40% compared to patients with RVEF > 50%.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки між показниками функції легень та морфофункціональними показниками серця у пацієнтів із ЮІА

Table 6. Correlation Relationships between Pulmonary Function Indicators and Morphofunctional Cardiac Parameters in Patients with JIA

Показник Parameters	ЧСС HR	ФВпш / RVF (Right Ventricular Function)	ФВпш / LVF (Left Ventricular Function)	УОпш / CO (Cardiac Output)	УОпш / CO (Cardiac Output)	Відстань в ТШХ Walking Distance in 6MWT
Форсована життєва ємність легень, л Forced Vital Capacity (FVC), l	r = – 0,42 p < 0,01	–	r = – 0,38 p < 0,03	r = 0,45 p < 0,001	–	–
Форсований об'єм видиху за 1 секунду, л Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1), l	r = – 0,48 p < 0,001	–	–	–	–	–
Пікова об'ємна швидкість видиху, л/с Peak Expiratory Flow Rate (PEFR), l/s	r = – 0,44 p < 0,01	–	–	r = 0,37 p < 0,01	–	–
Життєва ємність легень, л Lung Vital Capacity (VC), l	r = – 0,41 p < 0,01	–	r = – 0,40 p < 0,02	r = 0,43 p < 0,01	–	–
Індекс Тіффно, % Tiffeneau Index, %	–	–	–	r = – 0,32 p < 0,02	–	–

Відомо, що показники функції серцево-судинної системи та легень у дитячому віці залежать від віку дитини та її антропометричних показників [23]. У нашому дослідженні вікові антропометричні показники дітей в основній і контрольній групах порівнянні, що дозволило нам проводити подальший аналіз отриманих даних.

Діти, що увійшли у дослідження, хворіють на ЮІА в середньому близько 6 років і отримують базисну терапію метотрексоматом (близько 12 мг на тиждень), а 27% з них – в поєднанні з імунобіологічними препаратами (з анти-ФНО та анти-ІЛ-6 дією). Попри таку терапію, у більшості дітей (57%) за шкалою JADAS27 зберігається висока активність захворювання. Саме це і може бути основним фактором формування

It is well known that cardiovascular and pulmonary function indicators in children depend on their age and anthropometric characteristics [23]. In our study, the age and anthropometric indicators of the children in the main and control groups were comparable, which allowed us to conduct further analysis of the obtained data.

The children involved in the study had been diagnosed with JIA for an average of about 6 years and were undergoing basic therapy with methotrexate (approximately 12 mg/week), with 27% of them also receiving immunobiological drugs (anti-TNF and anti-IL-6). Despite this treatment, the majority of children (57%) still showed high disease activity according to the JADAS27 scale. This could be a key factor in the development of dys-

порушень та незворотних пошкоджень різних органів і систем у дітей із ЮІА [1, 14].

Зміни органів дихання є одним з найбільш частих позасуглобових уражень у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та, за даними різних авторів, розвиваються у 60–80% дорослих пацієнтів [15, 26, 29]. У процес можуть залучатися всі структури дихальної системи: дихальні шляхи, паренхіма легень, серозні оболонки, в той же час ураження судин легень – вкрай рідкісне явище [15]. Найчастіше у дорослих з РА розвивається інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ), яка асоціюється з позитивністю за ревматоїдним фактором [29]. Частота у дорослих складає близько 10%. Приблизно третина цих пацієнтів мають субклінічні прояви ураження легень з різним ступенем порушень функції легень [35].

У дітей з ЮІА залучення органів респіраторної системи виявляються досить рідко у вигляді плевральних спайок (у 14,4% пацієнтів) та у вигляді посилення легеневого малюнку (у 33,1%) під час контрольного рентгенологічного обстеження і частіше трактуються як наслідки запального процесу. Початкові клінічні ознаки уражень органів дихання у дітей в більшості випадків мало виражені і однотипні: поступово у дітей з'являється задишка і часто сухий кашель, спочатку після фізичного навантаження [16].

За нашими даними при проведенні спірометрії було встановлено, що майже у 25% пацієнтів виникають порушення функції легень за рестриктивним типом [14]. Показниками, які перш за все змінюються при порушенні функції легень різного походження, є життєва ємність легень, форсований об'єм видиху за першу секунду та форсована життєва ємність легень [23, 24, 36].

В нашому дослідженні показники життєвої ємності легень, форсованого об'єму видиху за першу секунду та форсованої життєвої ємності легень у дітей із ЮІА залишались в межах нормальних значень, але були вірогідно нижчі, ніж у здорових однолітків. При цьому пікова швидкість видиху не відрізнялась від аналогічного показника дітей з групи контролю.

Для визначення характеру уражень з боку легень, а саме наявності обструктивного синдрому, рестриктивного чи змішаного типу порушень, використовується індекс Тіффно. Значення цього показника понад 80, при зниженні форсованого об'єму видиху за першу секунду та форсованої життєвої ємності легень вказує на рестриктивний варіант порушень [23, 27, 28, 35].

У дітей з ЮІА на тлі знижених показників форсованого об'єму видиху за першу секунду ($2,78 \pm 0,11$ л проти $3,26 \pm 0,28$ л, $p < 0,05$) та форсованої життєвої ємності легень ($3,07 \pm 0,12$ л проти $3,61 \pm 0,34$ л, $p < 0,05$) індекс Тіффно був вище 90%, що підтверджує рестриктивний тип порушень функції легень у цієї категорії дітей. Найвищим цей параметр був у пацієнтів із середнім ступенем активності основного захворювання, що підкреслює значення зберігання активності ЮІА у формуванні коморбідних станів.

Доведено, що нижча за очікувану форсована життєва ємність, об'єм форсованого видиху за 1 секунду та їх співвідношення вказують не стільки на характер порушень функції легень, скільки на більший ризик розвитку серцево-судинних захворювань, перш за все серцевої недостатності, аритмій, судинних

functions and irreversible damage to various organs and systems in children with JIA [1, 14].

Pulmonary changes are one of the most common extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis (RA), with reported occurrence rates ranging from 60% to 80% in adult patients [15, 26, 29]. All structures of the respiratory system may be involved, including the airways, lung parenchyma, and serous membranes, although pulmonary vascular involvement is rare [15]. In adults with RA, the most common condition is interstitial lung disease (ILD), which is associated with a positive rheumatoid factor [29], with a prevalence of about 10%. Approximately one-third of these patients exhibit subclinical signs of lung involvement with varying degrees of pulmonary dysfunction [35].

In children with JIA, respiratory system involvement is relatively rare, manifesting as pleural adhesions (14.4% of patients) or enhanced lung markings (33.1%) during routine radiographic examination, which are typically interpreted as sequelae of the inflammatory process. Early clinical signs of respiratory involvement in children are usually mild and non-specific: gradual onset of shortness of breath and often dry cough, typically after physical exertion [16].

According to our data, spirometry revealed that nearly 25% of patients had restrictive pulmonary dysfunction [14]. The most common parameters affected by various forms of pulmonary dysfunction are forced vital capacity, forced expiratory volume in the first second, and forced vital capacity [23, 24, 36].

In our study, forced vital capacity, forced expiratory volume in the first second, and forced vital capacity remained within normal ranges in children with JIA, but were significantly lower compared to healthy peers. However, peak expiratory flow did not differ from the control group.

To determine the nature of lung dysfunction – whether obstructive, restrictive, or mixed – Tiffeneau index values are used. A value above 80%, along with reduced forced expiratory volume and forced vital capacity, suggests restrictive lung dysfunction [23, 27, 28, 35].

In children with JIA, despite reduced forced expiratory volume (2.78 ± 0.11 L vs. 3.26 ± 0.28 L, $p < 0.05$) and forced vital capacity (3.07 ± 0.12 L vs. 3.61 ± 0.34 L, $p < 0.05$), the Tiffeneau index remained above 90%, confirming a restrictive pattern of pulmonary dysfunction in this group. The highest index values were found in patients with moderate disease activity, which underscores the role of ongoing disease activity in the development of comorbid conditions.

It has been proven that a lower-than-expected forced vital capacity, forced expiratory volume, and their ratio are indicators not only of the type of pulmonary dysfunction but also of a higher risk for cardiovascular diseases, including heart failure, arrhythmias, and vascular catastrophes. These are precursors to the development of cardiovascular complications [29, 32, 34].

Myocardial dysfunction, especially right ventricular dysfunction, is a characteristic feature of progressing pulmonary vascular disease, lung parenchyma diseases, and left heart chamber involvement, but the mechanisms underlying adaptation remain insufficiently studied. Over the last 20 years, research has shown that right ventricular dysfunction is a key factor deter-

катастроф, тобто є провісниками формування серцево-судинних ускладнень [29, 32, 34].

Дисфункція міокарда, і перш за все правого шлуночка серця, є характерною ознакою прогресуючої хвороби легеневих судин, паренхіми легень та лівих відділів серця, але механізми, що лежать в основі адаптації, залишаються недостатньо вивченими. Протягом останніх 20 років дослідження показали, що дисфункція ПШ є ключовим фактором, що визначає захворюваність і смертність у пацієнтів із легенежними судинними захворюваннями, паренхіматозними захворюваннями легень і ураженням лівих відділів серця [30, 31]. Незважаючи на вивчення взаємозв'язку стану міокарда та стану легень, існує обмежене уявлення про час переходу від нормальної структури та функції ПШ до його декомпенсації, а також залишаються недостатньо дослідженими фактори, що сприяють цьому [27, 30, 31].

Встановлено, що у пацієнтів з ЮІА відбувається вірогідне збільшення як діастолічних, так і систолічних розмірів та об'ємів правого шлуночка. При цьому ударний його об'єм також збільшується, а фракція викиду є значно нижчою. Функція лівого шлуночка знаходиться в межах норми, але кінцево-діастолічний розмір та об'єм цієї порожнини зменшуються. На тлі цих змін встановлено зниження толерантності до мінімального фізичного навантаження, на що вказує вірогідно менша дистанція, пройдена за 6 хвилин під час проведення тесту шестихвилинної ходьби (499.63 ± 9.51 м проти 519.30 ± 8.56 , $p < 0.05$).

Відомо, що при обструктивних порушеннях функції дихання рівень пікової об'ємної швидкості видиху частіше за все зменшується. Нормальні значення цього показника на тлі зниження ємності легень є характерними для пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються рестриктивною дихальною дисфункцією (порушення легеневого інтерстиціального легеневого фіброзу, слабкість дихальних м'язів, нервово-м'язові захворювання, коробкова деформація грудної клітки, кіфосколиоз) [23, 24, 28].

При аналізі функціональних показників легень з урахуванням фракції викиду правого шлуночка серця встановлено зниження показників форсованої життєвої ємності легень та життєвої ємності легень у пацієнтів з найменшою ФВпш ($< 40\%$), але найнижчими вони були у пацієнтів з нормальною ФВпш ($> 50\%$). При цьому пікова об'ємна швидкість видиху у пацієнтів з нормальною ФВпш не відрізнялась від аналогічного показника здорових дітей (5.16 ± 0.45 л/с проти 6.04 ± 0.34 л/с, $p < 0.05$), а у дітей зі зниженням ФВпш була достовірно вищою ніж у хворих з нормальною (6.28 ± 0.33 л/с проти 5.16 ± 0.45 л/с, $p < 0.05$) та проміжною ФВпш (6.28 ± 0.33 л/с проти 5.49 ± 0.36 л/с, $p < 0.05$).

Таким чином, у пацієнтів із ЮІА встановлено високу частоту зниження функціональних показників ємності легень за рестриктивним типом. Це відбувається на тлі збільшення структурних та об'ємних показників правого шлуночка серця з паралельним зниженням його насосної функції (фракції викиду), а також зниженням толерантності до мінімального фізичного навантаження. Кореляційний аналіз підтвердив взаємозв'язок між функціональними показниками легень і ударного об'єму лівого шлуночка серця, що може

mining morbidity and mortality in patients with pulmonary vascular diseases, interstitial lung diseases, and left heart involvement [30, 31]. Despite the study of the relationship between myocardial and pulmonary conditions, there is limited understanding of the time required for the transition from normal structure and function of the right ventricle to its decompensation, as well as factors contributing to this [27, 30, 31].

In patients with JIA, significant increases in both diastolic and systolic dimensions and volumes of the right ventricle have been observed. Meanwhile, stroke volume also increases, but the ejection fraction is significantly lower. Left ventricular function remains within normal limits, but the end-diastolic size and volume of this chamber decrease. These changes are accompanied by a reduced tolerance to minimal physical exertion, as evidenced by a significantly shorter distance covered during the 6-minute walk test (499.63 ± 9.51 m vs. 519.30 ± 8.56 m, $p < 0.05$).

It is known that in obstructive lung dysfunction, the peak expiratory flow rate is often reduced. Normal values of this indicator, in the context of reduced lung capacity, are characteristic of patients with diseases accompanied by restrictive respiratory dysfunction (lung interstitial fibrosis, respiratory muscle weakness, neuromuscular diseases, rib cage deformity, and kyphoscoliosis) [23, 24, 28].

When analyzing pulmonary functional indicators in relation to right ventricular ejection fraction, we found reduced forced vital capacity and vital capacity in patients with the lowest ejection fraction ($< 40\%$), but the lowest values were found in patients with normal ejection fraction ($> 50\%$). Peak expiratory flow in patients with normal ejection fraction did not differ from healthy children (5.16 ± 0.45 L/s vs. 6.04 ± 0.34 L/s, $p < 0.05$), while in children with reduced ejection fraction, it was significantly higher than in those with normal (6.28 ± 0.33 L/s vs. 5.16 ± 0.45 L/s, $p < 0.05$) and intermediate ejection fraction (6.28 ± 0.33 L/s vs. 5.49 ± 0.36 L/s, $p < 0.05$).

Thus, in patients with JIA, a high frequency of restrictive lung dysfunction is observed, accompanied by increased structural and volumetric parameters of the right ventricle and decreased pump function (ejection fraction), as well as reduced tolerance to minimal physical exertion. Correlation analysis confirmed the interrelationship between pulmonary functional indicators and left ventricular stroke volume, suggesting the presence of cardiopulmonary interactions in patients with JIA for maintaining optimal bodily function.

свідчити про наявність кардіопульмональної взаємодії у пацієнтів із ЮІА для збереження оптимального стану організму дитини.

ВИСНОВКИ

У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом показники функції легень (форсована життєва ємність легень, форсований об'єм видиху за 1 секунду, пікова об'ємна швидкість видиху, життєва ємність легень та індекс Тіффно) знаходяться в межах фізіологічних норм, але форсована життєва ємність легень, форсований об'єм видиху за 1 секунду були вірогідно нижчими, ніж у здорових одноліток, і зменшувалися на тлі прогресування активності процесу.

Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця (ФВ, КДО, КСО) у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом відповідають контрольним, але відбувається збільшення об'ємів правого шлуночка серця зі значним зниженням його фракції викиду (45,13% проти 56,06; $p < 0,001$).

У пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом встановлено зниження толерантності до мінімального фізичного навантаження, на що вказує вірогідно менша дистанція, пройдена за 6 хвилин під час проведення тесту шестихвилинної ходьби ($499,63 \pm 9,51$ м проти $519,30 \pm 8,56$ м, $p < 0,05$).

Виявлені зміни функції легень у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом свідчать про формування порушень за рестриктивним типом.

CONCLUSIONS

In children with juvenile idiopathic arthritis, pulmonary function indicators (forced vital capacity, forced expiratory volume in the first second, peak expiratory flow, vital capacity, and the Tiffeneau index) are within physiological norms. However, forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second were significantly lower than in healthy peers and decreased with the progression of disease activity.

The morphofunctional indicators of the left ventricle (ejection fraction, end-diastolic volume, end-systolic volume) in patients with juvenile idiopathic arthritis are within normal limits, but there is an increase in right ventricular volumes with a significant decrease in its ejection fraction (45.13% vs. 56.06; $p < 0.001$).

In patients with juvenile idiopathic arthritis, a decrease in tolerance to minimal physical exertion was observed, as indicated by a significantly shorter distance covered during the 6-minute walk test (499.63 ± 9.51 m vs. 519.30 ± 8.56 m, $p < 0.05$).

The changes in pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis indicate the development of restrictive-type dysfunction.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики, лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3(77). С. 33–44. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12426/>
2. Кuryata O.B., Sirenko O.Yu. Кардіоваскулярний ризик та ревматологічні захворювання (кардіоревматологічний синдром). *Дніпропетровська медична академія МОЗ України*. Дніпро: Герда, 2017. 87 с. URL: <https://repo.dma.dp.ua/2622/>
3. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann M., et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as «common soil» of heart and lung disease. *International Journal of Cardiology*. 2010. № 145(2). P. 172–176. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.082>
4. Batura-Gabryel H., Grabicki M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby sercowo-naczyniowe «kontinuum sercowo-płucne». *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2014. № 82(6). P. 590–596. DOI: <http://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0078>
5. Eriksson B. Editorial commentary: Is there a cardiopulmonary continuum – is there also a link? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021. № 31(2). P. 99–100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.01.005>
6. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R., et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respiratory Medicine*. 2017. № 132. P. 132–138. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.007>
7. Ahmad A., Zou Y., Zhang P., et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of bilateral cardiac dysfunction in pulmonary hypertension: current crests, future peaks. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024. № 9(11). 1393580 p. DOI: <http://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1393580>
8. Konstam M.A., Kiernan M.S., Bernstein D., et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. № 137(20). P. e578–e622. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
9. Liang B.M., Xu Z.B., Yi Q., et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease. *Chinese Medical Journal (English Edition)*. 2013. № 126(17). P. 3205–3208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033937/>
10. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014. № 44(1). P. 93–102. DOI: <http://doi.org/10.1111/eci.12181>

REFERENCES

1. Kovalenko VM, Bortkevych OP. Comorbidity: definition, possible directions of diagnosis, treatment. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2019;3(77):33–44. (In Ukrainian). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12426/>
2. Kuryata OV, Sirenko OYu. Cardiovascular risk and rheumatic diseases (cardiorheumatological syndrome). *Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine*. Dnipro: Gerda, 2017:87. (In Ukrainian). URL: <https://repo.dma.dp.ua/2622/>
3. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as «common soil» of heart and lung disease. *International Journal of Cardiology*. 2010;145(2):172–6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.082>
4. Batura-Gabryel H, Grabicki M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases «cardiopulmonary continuum». *Pneumology and Allergology Poland*. 2014;82(6):590–6. (In Polish). DOI: <http://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0078>
5. Eriksson B. Editorial commentary: Is there a cardiopulmonary continuum – is there also a link? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31(2):99–100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.01.005>
6. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respiratory Medicine*. 2017;132:132–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.007>
7. Ahmad A, Zou Y, Zhang P, et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of bilateral cardiac dysfunction in pulmonary hypertension: current crests, future peaks. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;9(11):1393580. DOI: <http://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1393580>
8. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578–622. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
9. Liang BM, Xu ZB, Yi Q, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease. *Chinese Medical Journal (English Edition)*. 2013;126(17):3205–8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033937/>
10. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(1):93–102. DOI: <http://doi.org/10.1111/eci.12181>

11. Tselios K., Gladman D.D., Su J., et al. Impact of the new American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. № 79(5). P. 612–617. DOI: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216764>
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005. № 127(6). P. 1952–1959. DOI: <http://doi.org/10.1378/chest.127.6.1952>
13. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *European Respiratory Journal*. 2007. № 30. P. 616–622. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00021707>
14. Богмат Л.Ф. Коморбідність у дітей із ревматичними захворюваннями: огляд літератури та 10-річний досвід власних досліджень. *Здоров'я дитини*. 2023. № 4(17). С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603>
15. Белявська Ю.В. Ревматоїдний артрит і ураження органів дихання: поєднання з вирішальним значенням. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 76(2). С. 22–31. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12114/>
16. Ошлянская Е.А. Поражение органов дыхания у детей с РЗ. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 3. С. 16–25. URL: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2015/3/pages-16-25/>
17. Gergianaki I., Tsiligianni I. Chronic obstructive pulmonary disease and rheumatic diseases: a systematic review on a neglected comorbidity. *Journal of Comorbidity*. 2019. № 9. DOI: <https://doi.org/10.1177/2235042X18820209>
18. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Головко Т.А., Дем'яненко М.В. Адаптаційні можливості серцево-судинної системи у дітей с ревматическими захворюваннями і коморбідними станами. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166395>
19. Богмат Л.Ф. Морфофункціональні особливості правого шлуночка серця у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на тлі тривалого лікування. *Сучасна педіатрія*. 2022. № 7(127). С. 6–14. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.127.6>
20. Arsenaki E., Georgakopoulos P., Mitropoulou P., et al. Cardiovascular Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Vascular Pharmacology*. 2020. № 18(6). P. 580–591. DOI: <http://doi.org/10.2174/157016118666200408121307>
21. Bordy R., Totoson P., Prati C., et al. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018. P. 404–420. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
22. Little P.J., Askew C.D., Xu S., Kamato D. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. *Biomedicine*. 2021. № 9(6). 699 p. DOI: <http://doi.org/10.3390/biomedicine9060699>
23. Марушко Ю.В., Борисюк М.В. Спірометрія. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2021. № 4(60). С. 26–28. URL: <https://health-ua.com/diagnostics/respiratori-n-vorobi/67272-spirometrya>
24. Shawn D.A., Robert E.D., Pierre C. How Accurate Is Spirometry at Predicting Restrictive Pulmonary Impairment? *Chest*. 1999. № 115. P. 869–873. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.115.3.869>
25. Shevchenko N., Holovko T., Aghogho A., et al. Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 7. Р. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-09>
26. Рекалов Д.Г., Данык І.О. Легені та системний червоний вовчак: клінічний випадок ефективного застосування нінтеданібу в лікуванні звичайної інтерстиціальної люпус пневмонії. *Український ревматологічний журнал*. 2024. № 96(2). С. 1–5. DOI: <http://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18984>
27. Baddini-Martinez J.A. Six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018. № 44(4). P. 257–258. DOI: <http://doi.org/10.1590/S1806-37562018000040001>
28. Li J., Li X., Deng M., et al. Features and predictive value of 6-min walk test outcomes in interstitial lung disease: an observation study using wearable monitors. *BMJ Open*. 2022. № 12(6). e055077 p. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055077>
29. Ramalho S.H.R., Shah A.M. Lung function and cardiovascular disease: A link. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021. № 31(2). P. 93–98. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12.009>
30. Brener M.I., Kanwar M.K., Lander M.M., et al. Impact of Interventricular Interaction on Ventricular Function: Insights From Right Ventricular Pressure-Volume Analysis. *JACC: Heart Failure*. 2024. № 12. P. 1179–1192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.12.001>
31. Brener M.I., Hamid N.B., Fried J.A., et al. Right Ventricular Pressure-Volume Analysis During Left Ventricular Assist Device Speed Optimization Studies: Insights Into Interventricular Interactions and Right Ventricular Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021. № 27. P. 991–1001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.04.019>
11. Tselios K., Gladman DD, Su J., et al. Impact of the new American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(5):612–7. DOI: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216764>
12. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952–9. DOI: <http://doi.org/10.1378/chest.127.6.1952>
13. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *European Respiratory Journal*. 2007;30:616–22. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00021707>
14. Bogmat LF. Comorbidity in children with rheumatic diseases: a review of the literature and 10-year experience of our own research. *Child Health*. 2023;4(17):55–62. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603>
15. Belyavska YV. Rheumatoid arthritis and respiratory tract infections: a crucial combination. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2019;76(2):22–31. (In Ukrainian). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12114/>
16. Oshlyanskaya EA. Respiratory tract damage in children with RD. *Clinical immunology. Allergy. Infectology*. 2015;3:16–25. (In Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2015/3/pages-16-25/>
17. Gergianaki I, Tsiligianni I. Chronic obstructive pulmonary disease and rheumatic diseases: a systematic review on a neglected comorbidity. *Journal of Comorbidity*. 2019;9. DOI: <https://doi.org/10.1177/2235042X18820209>
18. Shevchenko NS, Bogmat LF, Golovko TA, Demyanenko MV. Adaptive capabilities of the cardiovascular system in children with rheumatic diseases and comorbid conditions. *Pathology*. 2019;16(1(45)):99–105. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166395>
19. Bogmat LF. Morphofunctional features of the right ventricle of the heart in children with juvenile idiopathic arthritis on the background of long-term treatment. *Modern Pediatrics*. 2022;7(127):6–14. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.127.6>
20. Arsenaki E, Georgakopoulos P, Mitropoulou P, et al. Cardiovascular Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;18(6):580–91. DOI: <http://doi.org/10.2174/157016118666200408121307>
21. Bordy R, Totoson P, Prati C, et al. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;404–20. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
22. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. *Biomedicine*. 2021;9(6):699. DOI: <http://doi.org/10.3390/biomedicine9060699>
23. Marushko YV, Borysiuk MV. Spirometry. *Health of Ukraine. Pediatrics*. 2021;4(60):26–8. (In Ukrainian). URL: <https://health-ua.com/diagnostics/respiratori-n-vorobi/67272-spirometrya>
24. Shawn DA, Robert ED, Pierre C. How Accurate Is Spirometry at Predicting Restrictive Pulmonary Impairment? *Chest*. 1999;115:869–73. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.115.3.869>
25. Shevchenko N, Holovko T, Aghogho A, et al. The level of tolerance to physical activity in healthy adolescents. *Current problems of modern medicine*. 2021;7:82–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-09>
26. Rekalov DG, Danyuk IO. Lungs and systemic lupus erythematosus: a clinical case of effective use of nintedanib in the treatment of common interstitial lupus pneumonia. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2024;96(2):1–5. (In Ukrainian). DOI: <http://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18984>
27. Baddini-Martinez JA. Six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(4):257–8. DOI: <http://doi.org/10.1590/S1806-37562018000040001>
28. Li J, Li X, Deng M, et al. Features and predictive value of 6-min walk test outcomes in interstitial lung disease: an observation study using wearable monitors. *BMJ Open*. 2022;12(6):e055077. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055077>
29. Ramalho SHR, Shah AM. Lung function and cardiovascular disease: A link. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31(2):93–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12.009>
30. Brener MI, Kanwar MK, Lander MM, et al. Impact of Interventricular Interaction on Ventricular Function: Insights From Right Ventricular Pressure-Volume Analysis. *JACC: Heart Failure*. 2024;12:1179–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.12.001>
31. Brener MI, Hamid NB, Fried JA, et al. Right Ventricular Pressure-Volume Analysis During Left Ventricular Assist Device Speed Optimization Studies: Insights Into Interventricular Interactions and Right Ventricular Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27:991–1001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.04.019>

32. Leopold J.A. Diagnosis and Treatment of Right Heart Failure in Pulmonary Vascular Diseases: A National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation: Heart Failure*. 2021. № 14(6). e007975 p. DOI: <http://doi.org/10.1161/HHF.0000000000000069>
33. Sack K.L., Dabiri Y., Franz T., et al. Investigating the Role of Interventricular Interdependence in Development of Right Heart Dysfunction During LVAD Support: A Patient-Specific Methods-Based Approach. *Frontiers in Physiology*. 2018. № 11(9). 520 p. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00520>
34. Boudal A.M. Exploring rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a retrospective study from two Saudi tertiary care centers. *BMC Rheumatology*. 2024. № 8. 32 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41927-024-00403-9>
35. Yang Y., Wang S., Jia B., et al. Association Between Triglyceride-Glucose Index and Lung Function Parameters in the General Population Undergoing Health Examinations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2024. № 17. P. 4031–4047. DOI: <http://doi.org/10.2147/DMSO.S487744>
36. Patel I., Gong H.J., Xu H., et al. Association between measures of kidney function and preserved ratio impaired spirometry in diabetes: NHANES 2007–2012. *BMJ Open*. 2024. № 14(10). e075955 p. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075955>
32. Leopold JA. Diagnosis and Treatment of Right Heart Failure in Pulmonary Vascular Diseases: A National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation: Heart Failure*. 2021;14(6):e007975. DOI: <http://doi.org/10.1161/HHF.0000000000000069>
33. Sack KL, Dabiri Y, Franz T, et al. Investigating the Role of Interventricular Interdependence in Development of Right Heart Dysfunction During LVAD Support: A Patient-Specific Methods-Based Approach. *Frontiers in Physiology*. 2018;11(9):520. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00520>
34. Boudal AM. Exploring rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a retrospective study from two Saudi tertiary care centers. *BMC Rheumatology*. 2024;8:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41927-024-00403-9>
35. Yang Y, Wang S, Jia B, et al. Association Between Triglyceride-Glucose Index and Lung Function Parameters in the General Population Undergoing Health Examinations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2024;17:4031–47. DOI: <http://doi.org/10.2147/DMSO.S487744>
36. Patel I, Gong HJ, Xu H, et al. Association between measures of kidney function and preserved ratio impaired spirometry in diabetes: NHANES 2007–2012. *BMJ Open*. 2024;14(10):e075955. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075955>

Перспективи подальших досліджень

Полягають в дослідженні біомаркерів запалення та стану систем гуморальної регуляції роботи серцево-судинної системи у пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом.

Prospects for further research

Include the study of biomarkers of inflammation and the state of humoral regulation systems of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями», номер державної реєстрації 0121U114420, прикладна, термін виконання 2022–2024 pp.

Funding information

The work was carried out within the framework of the research project State Institution «Institute of Child and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», «Develop a set of measures to prevent the formation of irreversible damage to organs and systems and optimal socialization of children with rheumatic diseases». State registration number: DR 0121U114420, applied, implementation period: 2022–2024pp.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Богмат Людмила Феодосіївна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52а, м. Харків, Україна, 61053;
e-mail: bogmatLF@gmail.com
моб.: +38 (067) 978-26-43

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків.

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, провідний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52а, м. Харків, Україна, 61053;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 902-59-71

Внесок автора: написання тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bogmat Lyudmila Feodosiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of medical science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: bogmatLF@gmail.com
tel.: +38 (067) 978-26-43

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, writing the text of the article, formulating conclusions.

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, leading research worker of Cardiology department, State Institution «Institute for the Health of Children and Adolescents of the National Academy of medical science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 902-59-71

Author's contribution: writing the text of the article, formulating conclusions.

Головко Тетяна Олексіївна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», 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: golovko@karazin.ua
моб.: +38 (066) 294-37-72

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Дем'яненко Марина Вікторівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52а, м. Харків, Україна, 61053;
e-mail: demianenkomarina@ukr.net
моб.: +38 (099) 245-55-07

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень.

Holovko Tatyana Alekseevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of rheumatology and comorbid conditions State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of medical science of Ukraine», Associate Professor, Department of Pediatric V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: golovko@karazin.ua
tel.: +38 (066) 294-37-72

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Demyanenko Marina Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of cardiorheumatology State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: demianenkomarina@ukr.net
tel.: +38 (099) 245-55-07

Author's contribution: participation in experimental research.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
12.09.2024

Отримано після рецензування
Received after review
15.10.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-07>

УДК: 616.441-002-071+616-092.9+632.938+615.324+615.832.98+576.5



Оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на синтез тиреоїдних гормонів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті

Гладких Ф.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Evaluation of the effect of placental and spleen cryoextracts, and conditioned medium of mesenchymal stem cells, on thyroid hormone synthesis in experimental autoimmune thyroiditis

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

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

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

щитоподібна залоза, тироксин, трийодтиронін, аутоімунний тиреоїдит, левотироксин, імуноферментний аналіз, плацента, селезінка, мезенхімальні стовбурові клітини.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;

вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., Лядова Т.І., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішими ендокринними розладами, які уражують понад 10% дорослого населення. Найпоширенішими формами аутоімунних захворювань (АІЗ) ЩЗ є хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото. Стандартом лікування гіпотиреозу є відновлення рівня тиреоїдних гормонів з метою нормалізації їх вмісту у тканинах. Нашу увагу привернуло вивчення ефективності застосування біотехнологічних препаратів, які не містять клітин, підданих дії низьких температур при їх отриманні або при тривалому зберіганні.

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстрактів плаценти (КЕП) та селезінки (КЕС), а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) на синтез тиреоїдних гормонів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті (АІТ).

Матеріали та методи. АІТ моделювали шляхом введення щурам тиреоїдної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванту Фрейнда та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенної ЩЗ у співвідношенні 1:1. Дослідження проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп. Вміст Т3 та Т4 визначали на 28-й день експерименту імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу.

Результати та їх обговорення. Дослідження впливу L-тироксину, КЕП, КЕС та КС-МСК на рівень тиреоїдних гормонів у щурів з АІТ показало значні зміни в рівнях Т3 та Т4 у сироватці крові. Встановлено, що на тлі розвитку АІТ у контрольній групі відбулося статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення рівня загального Т3 на 72,0% порівняно з інтактними щурами. Після терапії різні препарати показали різний рівень впливу на гормональний фон. L-тироксин ефективно нормалізував рівень вільного Т3 та Т4, знижуючи їх на 30,3% ($p < 0,001$) та 30,8% ($p < 0,001$) відповідно. Введення КЕП, КЕС та КС-МСК різною мірою сприяло зниженню рівнів гормонів.

Висновки. Розвиток АІТ у щурів спричиняє порушення метаболізму тиреоїдних гормонів, що проявляється у підвищенні рівнів загального та вільного Т3 і Т4. Усі досліджувані біологічні препарати приводять до виразнішої, ніж L-тироксин, нормалізації рівня загального Т3. Підвищений рівень загального Т4 найбільше знизився на тлі введення КЕП, а рівень вільного Т4 найбільше знизився на тлі введення КС-МСК.

Для цитування:

Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на синтез тиреоїдних гормонів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 521–534. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-07>

Key words:

thyroid, thyroxine, triiodothyronine, autoimmune thyroiditis, levothyroxine, enzyme immunoassay, placenta, spleen, mesenchymal stem cells.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© *Hladkykh F.V., Liadova T.I., 2024*

ABSTRACT

Background. Thyroid diseases (TD) are the most common endocrine disorders, affecting more than 10% of the adult population. The most prevalent forms of autoimmune thyroid diseases (AITD) are Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. The standard treatment for hypothyroidism involves restoring thyroid hormone levels to normalize their concentration in tissues. Our attention was drawn to the study of the efficacy of biotechnology drugs that do not contain cells subjected to low-temperature treatment during their production or prolonged storage.

Purpose – the aim of the study was to characterize the impact of placental cryoextract (CEP), spleen cryoextract (CES), and conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM), on thyroid hormone synthesis in experimental autoimmune thyroiditis (AIT).

Materials and Methods. AIT was modeled by injecting rats with a thyroid antigenic mixture consisting of Freund's complete adjuvant and an antigen solution derived from the homogenate of allogeneic thyroid tissue in a 1:1 ratio. The study was conducted on 42 male rats weighing 200–220 g, randomly assigned to 6 groups. The levels of T3 and T4 were determined on day 28 of the experiment using an enzyme immunoassay (ELISA) method with standard ELISA kits.

Results. The study of the impact of L-thyroxine, CEP, CES, and MSC-CM on thyroid hormone levels in rats with AIT showed significant changes in T3 and T4 levels in serum. It was found that in the AIT group, there was a statistically significant ($p < 0.001$) increase in total T3 levels by 72.0% compared to the intact rats. After treatment, different drugs showed varying levels of effect on the hormonal profile. L-thyroxine effectively normalized the levels of free T3 and T4, reducing them by 30.3% ($p < 0.001$) and 30.8% ($p < 0.001$), respectively. The introduction of CEP, CES, and MSC-CM contributed to a reduction in hormone levels to varying degrees.

Conclusions. The development of AIT in rats causes disturbances in thyroid hormone metabolism, manifesting as an increase in total and free T3 and T4 levels. All studied biological preparations led to a more pronounced normalization of total T3 levels than L-thyroxine. The highest reduction in total T4 levels occurred with the introduction of CEP, while the greatest reduction in free T4 levels occurred with the administration of MSC-CM.

For citation:

Hladkykh FV, Liadova TI. Evaluation of the effect of placental and spleen cryoextracts, and conditioned medium of mesenchymal stem cells, on thyroid hormone synthesis in experimental autoimmune thyroiditis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):521–534. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-07>

ВСТУП

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішими ендокринними розладами, які уражують понад 10% дорослого населення [1]. Тиреоїдит є клінічним станом, що викликає особливе занепокоєння через множинність його форм. Основою його розвитку можуть бути аутоімунні фактори, запальні чинники, медикаментозні явища або фіброзний процес [2].

До аутоімунних захворювань (АІЗ) ЩЗ належать імуніопосередковані розлади, що впливають на функцію ЩЗ, і діагностуються за наявністю аутоантитіл проти тиреоїдних антигенів, таких як антитіла до тиреоглобуліну та тиреоїдні мікросомальні антитіла [2]. Найпоширенішими типами АІЗ ЩЗ є хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото, аутоімунні реакції при АІЗ ЩЗ являють собою два протилежні патогенетичні процеси та клінічні результати. При хворобі Грейвса

INTRODUCTION

Diseases of the thyroid gland (TG) are the most common endocrine disorders, affecting more than 10% of the adult population [1]. Thyroiditis is a clinical condition that causes particular concern due to the variety of its forms. Its development may be based on autoimmune factors, inflammatory causes, medication-related phenomena, or a fibrotic process [2].

Autoimmune thyroid diseases (AITD) include immune-mediated disorders that affect the function of the thyroid gland and are diagnosed by the presence of autoantibodies against thyroid antigens, such as antibodies to thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies [2]. The most common types of AITD are Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, with autoimmune reactions in AITD representing two opposing pathogenic processes and clinical outcomes. In Graves'

активовані Т-клітини CD4+ спонукають В-клітини виділяти тиреотропні імуноглобуліни проти рецептора тиреотропного гормону, що призводить до необмеженого вироблення гормонів ЩЗ та гіпертиреозу. У випадку тиреоїдиту Хашимото самореактивні CD4+ Т-лімфоцити рекрутують В-клітини та CD8+ Т-клітини у ЩЗ. Прогресування захворювання призводить до загибелі клітин ЩЗ та гіпотиреозу. Як аутоантитіла, так і тиреоїдні специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити вважаються відповідальними за аутоімунне виснаження тироцитів [4].

Тиреоїдит Хашимото є найпоширенішим AI3 ЩЗ та провідною причиною гіпотиреозу в регіонах, де достатньо йоду. Приблизно 20–30% пацієнтів страждають на тиреоїдит Хашимото, причиною якого вважається поєднання генетичної сприйнятливості та факторів навколишнього середовища, що спричиняє втрату імунологічної толерантності з подальшою аутоімунною агресією на тканину ЩЗ [5].

Тиреоїдні гормони, а саме вільний трийодтиронін (Т3) та вільний тироксин (Т4), відіграють важливу роль у гомеостазі людини, оскільки необхідні для росту, розвитку нейронів, відтворення та регуляції енергетичного обміну, починаючи з внутрішньоматеринського життя, а рецептори до тиреоїдних гормонів є всюдисущими [1].

Основними секреторними продуктами ЩЗ, як відомо, є неактивний тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3) та реверсивний трийодтиронін. Якщо Т4 є гормоном, який виробляє виключно ЩЗ, то кількість біологічно активного гормону Т3 виробляється у ЩЗ лише в межах 20%, решта 80% – в екстратиреоїдних тканинах. Активний Т3 утворюється шляхом видалення атома йоду в зовнішньому кільці Т4, а реверсивний Т3 – через видалення атома йоду в внутрішньому кільці Т4. Це дейодування опосередковується ферментами дейодинази. Так, Т4 перетворюється на Т3 периферично під дією дейодинази типу 1 у тканинах з інтенсивним кровотоком, таких як печінка та нирки. У мозку Т4 перетворюється на активний Т3 за допомогою дейодинази типу 2, що виробляється гліальними клітинами [6]. Третій йодтиронін – реверсивний Т3 (3,3',5'-трийодтиронін) є біологічно неактивним метаболітом Т4 та утворюється за допомогою дейодинази типу 3. Таким чином, дейодинази (1–3 типів) є основними фізіологічними активаторами гормонів ЩЗ. Це також опосередковує інактивацію Т3 у Т2. Теоретично інактивація Т4 з утворенням реверсивного Т3 або Т2 відіграє гомеостатичну роль, захищаючи тканини від надлишку гормонів ЩЗ [6–8].

Здебільшого стандартом лікування гіпотиреозу є відновлення рівня тиреоїдних гормонів з метою нормалізації їх вмісту у тканинах. Левотироксин (L-тироксин) ефективний для більшості пацієнтів з гіпотиреозом, однак нерідко симптоми залишаються, незважаючи на нормалізацію рівня тиреотропіну в сироватці крові [9]. Наразі Американська, Британська та Європейська тиреоїдні асоціації, а також Товариство ендокринології, погоджуються, що терапія L-тироксином може залишити значну кількість пацієнтів (10–20%) із залишковими симптомами гіпотиреозу [10]. Вони також погоджуються, що рівень Т3 у сироватці крові може не відновлюватися у всіх

disease, activated CD4+ T cells stimulate B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins against the thyroid-stimulating hormone receptor, leading to excessive hormone production by the thyroid and hyperthyroidism. In Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4+ T lymphocytes recruit B cells and CD8+ T cells into the thyroid. Disease progression leads to thyroid cell death and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes are considered responsible for the autoimmune depletion of thyrocytes [4].

Hashimoto's thyroiditis is the most common AITD and a leading cause of hypothyroidism in regions with adequate iodine levels. Approximately 20–30% of patients suffer from Hashimoto's thyroiditis, which is believed to be caused by a combination of genetic susceptibility and environmental factors leading to a loss of immunological tolerance and subsequent autoimmune aggression on thyroid tissue [5].

Thyroid hormones, namely free triiodothyronine (T3) and free thyroxine (T4), play a critical role in human homeostasis, as they are essential for growth, neuronal development, reproduction, and energy regulation, starting from intrauterine life. Thyroid hormone receptors are ubiquitous [1].

The primary secretory products of the thyroid are, as is well known, the inactive thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), and reverse triiodothyronine. While T4 is a hormone exclusively produced by the thyroid, only about 20% of the biologically active T3 is produced in the thyroid, with the remaining 80% produced in extrathyroidal tissues. Active T3 is formed by the removal of an iodine atom from the outer ring of T4, while reverse T3 is formed by the removal of an iodine atom from the inner ring of T4. This deiodination is mediated by deiodinase enzymes. Thus, T4 is converted to T3 peripherally by type 1 deiodinase in tissues with high blood flow, such as the liver and kidneys. In the brain, T4 is converted to active T3 through type 2 deiodinase, which is produced by glial cells [6]. The third iodothyronine, reverse T3 (3,3',5'-triiodothyronine), is a biologically inactive metabolite of T4 and is formed through type 3 deiodinase. Therefore, deiodinases (types 1–3) are the main physiological activators of thyroid hormones. This also mediates the inactivation of T3 to T2. Theoretically, the inactivation of T4 to form reverse T3 or T2 plays a homeostatic role in protecting tissues from excess thyroid hormones [6–8].

Generally, the standard treatment for hypothyroidism involves restoring thyroid hormone levels to normalize their content in tissues. Levothyroxine (L-thyroxine) is effective for most patients with hypothyroidism; however, symptoms often persist despite normalizing serum thyroid-stimulating hormone levels [9]. Currently, the American, British, and European Thyroid Associations, as well as the Endocrine Society, agree that L-thyroxine therapy may leave a significant number of patients (10–20%) with residual hypothyroid symptoms [10]. They also agree that serum T3 levels may not normalize in all patients, even when thyroid-stimulating hormone and free T4 levels are normalized [10, 11]. Given this, the development of new treatment approaches for thyroid diseases is highly relevant.

пацієнтів, навіть якщо рівні тиреотропного гормону і вільного Т4 у сироватці нормалізуються [10, 11]. З огляду на це, є актуальною розробка нових підходів до лікування хворих на ЩЗ.

Нашу увагу привернуло вивчення ефективності застосування біотехнологічних препаратів, які не містять клітин, підданих дії низьких температур при їх отриманні (кріоекстракти) або при тривалому зберіганні. Об'єктом дослідження було обрано безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби вітчизняного виробництва – кріоекстракт плаценти (КЕП) [12], кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище від мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). У попередніх дослідженнях показана ефективність застосування безклітинних препаратів при низці АІЗ – аутоімунному енцефаломієліті, аутоімунному міокардиті, аутоімунному артриті, аутоімунному гепатиті та мембранозній нефропатії та ін. [13–16].

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на синтез тиреоїдних гормонів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті.

Our attention was drawn to studying the effectiveness of biotechnological products that do not contain cells exposed to low temperatures during their production (cryosupernatants) or during long-term storage. The object of study was selected cell-free cryopreserved biological agents produced domestically – cryosupernatant of placenta (CEP) [12], cryosupernatant of spleen (CES), and conditioned medium from mesenchymal stem cells (MSC-CM). Previous studies have demonstrated the effectiveness of cell-free preparations in a range of AITDs, including autoimmune encephalomyelitis, autoimmune myocarditis, autoimmune arthritis, autoimmune hepatitis, and membranous nephropathy et al. [13–16].

Objective – to characterize the effect of cryosupernatants of placenta and spleen, as well as conditioned medium from mesenchymal stem cells, on thyroid hormone synthesis in experimental autoimmune thyroiditis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

АІТ моделювали шляхом введення щурам тиреоїдної антигенної суміші, яка складалась з ПАФ (Thermo Fisher Scientific, США) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенної ЩЗ у співвідношенні 1:1.

ЩЗ гомогенізували у 0,9% розчині NaCl з розрахунку 1 мл/100 мг, фільтрували через капроновий фільтр та центрифугували впродовж 5 хв при 1000 об./хв. Відбирали супернатант, що вміщував антиген ЩЗ, і стандартизували за вмістом загального білка (1–1,5 мг/мл) визначенням біуретовим методом [17, 18].

Отриману тиреоїдну антигенну суміш вводили щурам підшкірно в основу хвоста у дозі 1,0 мл/кг маси тіла двічі з інтервалом у 7 днів [17, 18].

Розвиток АІТ верифікували за рівнем антитіл до тиреоглобуліну на 14-й день експерименту. У якості референс-препарату використано синтетичну форму Т4 – L-тироксин, який вводили внутрішньошлунково (в/шл) в дозі 0,01 мг/кг щоденно з 17-го по 26-й день експерименту (усього 10 введень) [17–19]. У периферичних тканинах L-тироксин перетворюється у Т3 та забезпечує адекватне відновлення функції ЩЗ [19].

Дослідження ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при АІТ проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n = 7), яким на 14-й, 17-й, 20-й, 23-й та 26-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АІТ (n = 7) без лікування (контрольна група), яким на 14-й, 17-й, 20-й, 23-й та 26-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АІТ (n = 7), яким щоденно з 17-й по 26-й дні експерименту в/шл

АІТ was modeled by administering to rats a thyroid antigen mixture consisting of PAF (Thermo Fisher Scientific, USA) and an antigen solution derived from an allogeneic thyroid gland homogenate in a 1:1 ratio.

The thyroid gland was homogenized in a 0.9% NaCl solution at a ratio of 1 ml/100 mg, filtered through a nylon filter, and centrifuged for 5 minutes at 1000 rpm. The supernatant containing the thyroid antigen was collected and standardized for total protein content (1–1.5 mg/ml) using the Biuret method [17, 18].

The resulting thyroid antigen mixture was injected subcutaneously into the base of the tail of rats at a dose of 1.0 ml/kg body weight twice, with a 7-day interval [17, 18].

The development of AIT was verified by measuring anti-thyroglobulin antibody levels on the 14th day of the experiment. As a reference, synthetic T4 – L-thyroxine was used, administered intragastrically (i.g.) at a dose of 0.01 mg/kg daily from the 17th to the 26th day of the experiment (a total of 10 administrations) [17–19]. In peripheral tissues, L-thyroxine is converted to T3 and ensures adequate restoration of thyroid function [19].

The efficacy of cell-free cryopreserved biological agents in AIT was studied on 42 male rats weighing 200–220 g, randomized into 6 groups:

I (negative control) – intact rats (n = 7) who were administered 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 ml/kg body weight intramuscularly on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment;

II – rats with modeled AIT (n = 7) with no treatment (control group), who were administered 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 ml/kg intramuscularly on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment;

III – rats with modeled AIT (n = 7), who received L-thyroxine (reference agent) intragastrically at a dose

вводили референс-препарат L-тироксин у дозі 0,01 мг/кг (усього 14 введень) [17];

IV – щури зі змодельованим АІТ ($n = 7$), яким на 14-й, 17-й, 20-й, 23-й та 26-й дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [20];

V – щури зі змодельованим АІТ ($n = 7$), яким на 14-й, 17-й, 20-й, 23-й та 26-й дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [21];

VI – щури зі змодельованим АІТ ($n = 7$), яким на 14-й, 17-й, 20-й, 23-й та 26-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [22, 23].

На 14-й день експерименту відбирали зразки венозної крові, а на 28-му добу експерименту тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним CHCl_3 «рауш-наркозом» та відбирали зразки змішаної (венозної та артеріальної) крові.

Вміст Т3 (загальний та вільний) та Т4 (загальний та вільний) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу (Human GmbH, Німеччина) та виражали у нмоль/л (загальний), пкмоль/л (вільний).

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel» 2010. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро–Вілкса (Shapiro–Wilk test, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стюдента. Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ($p < 0,05$), вище 99,0% ($p < 0,01$), вище 99,5% ($p < 0,005$) та вище 99,9% ($p < 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). Для графічного подання даних обрано діаграми розмаху (box-and-whiskers diagram – «шухлядові» діаграми з «вусами») [24].

of 0.01 mg/kg daily from the 17th to the 26th day of the experiment (a total of 14 administrations) [17];

IV – rats with modeled AIT ($n = 7$), who received cryosupernatant of placenta (CEP) intramuscularly at a dose of 2.5 ml/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [20];

V – rats with modeled AIT ($n = 7$), who received cryosupernatant of spleen (CES) intramuscularly at a dose of 5.0 ml/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [21];

VI – rats with modeled AIT ($n = 7$), who received conditioned medium from mesenchymal stem cells (MSC-CM) intramuscularly at a dose of 0.6 ml/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [22, 23].

On the 14th day of the experiment, venous blood samples were collected, and on the 28th day, the animals were euthanized via cervical dislocation under inhalation anesthesia with CHCl_3 «Raush-narcosis» and mixed (venous and arterial) blood samples were taken.

The levels of T3 (total and free) and T4 (total and free) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with standard kits for immunoassay (Human GmbH, Germany), and the results were expressed in nmol/l (total) and pmol/l (free).

Statistical processing of the obtained results was performed using the applied software for working with electronic spreadsheets «Microsoft Office Excel» 2010. The distribution of values in each group was evaluated using the Shapiro-Wilk test (for $n < 50$). Homogeneity of variances was assessed using Levene's test. To evaluate the significance of differences in the investigated parameters under different experimental conditions, statistical analysis was conducted using parametric or non-parametric tests. For normally distributed independent values, differences between groups were determined pairwise using the Student's t-test. The obtained values were compared with critical values at significance levels above 95.0% ($p < 0.05$), above 99.0% ($p < 0.01$), above 99.5% ($p < 0.005$), and above 99.9% ($p < 0.001$), and conclusions were drawn about the probability of error. Numerical data for normally distributed values are presented as « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), where M is the arithmetic mean, m (SE) is the standard error of the mean, or M (95% CI: 5% – 95%), where 95% CI represents the 95% confidence interval. For graphical representation of the data, box-and-whiskers diagrams were chosen [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Проведене дослідження показало, що на тлі розвитку АІТ у щурів на 28-й день експерименту спостерігалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання рівня загального Т3 на 72,0% у контрольній групі (щури з АІТ без лікування), порівняно з інтактними щурами (табл. 1). Рівень загального Т3 у контрольній групі становив $3,1 \pm 0,15$ (95% ДІ: 2,8–3,4) нмоль/л, що значно перевищує рівень Т3 в інтактних щурах ($1,8 \pm 0,11$ (95% ДІ: 1,6–2,0) нмоль/л).

На тлі проведення терапії спостерігалась різна виразність впливу досліджуваних препаратів на рівень

The study showed that by the 28th day of the experiment, during the development of AIT in rats, there was a statistically significant ($p < 0.001$) increase in total T3 levels by 72.0% in the control group (rats with AIT without treatment) compared to the intact rats (Table 1). The total T3 level in the control group was 3.1 ± 0.15 (95% CI: 2.8–3.4) nmol/l, which was significantly higher than the level in the intact rats (1.8 ± 0.11 (95% CI: 1.6–2.0) nmol/l).

During therapy, the effect of the studied agents on total T3 levels varied. In the group of rats receiving

загального Т3. Так, у групі щурів, які отримували L-тироксин, рівень загального Т3 становив $3,2 \pm 0,13$ (95% ДІ: 3,0–3,5) нмоль/л, що не відрізнялося статистично від контрольної групи ($p = 0,5$). Проте на тлі введення КЕП рівень загального Т3 знизився на 19,1% ($p = 0,01$) і становив $2,5 \pm 0,14$ (95% ДІ: 2,2–2,8) нмоль/л, що є статистично вірогідним порівняно з показниками тварин контрольної групи. У щурів, яким вводили КЕС та КС-МСК також спостерігалось зниження рівня загального Т3: на тлі введення КЕС рівень Т3 знизився на 13,5% ($p = 0,06$), до $2,7 \pm 0,14$ (95% ДІ: 2,4–2,9) нмоль/л, а на тлі введення КС-МСК цей показник знизився на 36,6% ($p < 0,001$) – до $2,0 \pm 0,14$ (95% ДІ: 1,7–2,2) нмоль/л.

L-thyroxine, the total T3 level was 3.2 ± 0.13 (95% CI: 3.0–3.5) nmol/l, which did not statistically differ from the control group ($p = 0.5$). However, after administering CEP, the total T3 level decreased by 19.1% ($p = 0.01$) to 2.5 ± 0.14 (95% CI: 2.2–2.8) nmol/l, which was statistically significantly lower compared to the control group. In rats receiving CES and MSC-CM, a decrease in total T3 levels was also observed: with CES administration, the T3 level decreased by 13.5% ($p = 0.06$) to 2.7 ± 0.14 (95% CI: 2.4–2.9) nmol/l, while with MSC-CM administration, this level decreased by 36.6% ($p < 0.001$) to 2.0 ± 0.14 (95% CI: 1.7–2.2) nmol/l.

Таблиця 1. Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС), кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) та левотироксину на рівень трийодтироніну (Т3) у сироватці крові щурів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) на 28-й день експерименту ($M \pm m$ (95% ДІ), $n = 42$)

Table 1. The effect of cryoextract of placenta (CEP), cryoextract of spleen (CES), conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM), and levothyroxine on the level of triiodothyronine (T3) in the serum of rats with autoimmune thyroiditis (AIT) on the 28th day of the experiment ($M \pm m$ (95% CI), $n = 42$)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання The studied parameter, units of measurement	Умови експерименту / Conditions of the experiment					
	I (1) група Group I (1)	II (2) група Group II (2)	III (3) група Group III (3)	IV (4) група Group IV (4)	V (5) група Group V (5)	VI (6) група Group VI (6)
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (АІТ без лікування) Control (AIT without treatment)	АІТ+ L-тироксин AIT + L-thyroxine	АІТ+ КЕП AIT + CEP	АІТ+ КЕС AIT + CEP AIT + CES	АІТ+ КС-МСК AIT + CEP AIT + MSC-CM
n	7	7	7	7	7	7
Загальний трийодтиронін, нмоль/л Total triiodothyronine, nmol/L	$1,8 \pm 0,11$ (95% ДІ/СІ: 1,6–2,0)	$3,1 \pm 0,15$ (95% ДІ/СІ: 2,8–3,4) $p_1 < 0,001$ [72,0%]	$3,2 \pm 0,13$ (95% ДІ/СІ: 3,0–3,5) $p_2 = 0,5$ [4,7%]	$2,5 \pm 0,14$ (95% ДІ/СІ: 2,2–2,8) $p_2 = 0,01$ [19,1%] $p_3 = 0,002$ [22,7%]	$2,7 \pm 0,14$ (95% ДІ/СІ: 2,4–2,9) $p_2 = 0,06$ [13,5%] $p_4 = 0,012$ [19,2%]	$2,0 \pm 0,14$ (95% ДІ/СІ: 1,7–2,2) $p_2 < 0,001$ [36,6%] $p_4 < 0,001$ [39,1%]
Вільний трийодтиронін, пкмоль/л Free triiodothyronine, pmol/L	$3,3 \pm 0,16$ (95% ДІ/СІ: 3,0–3,6)	$7,7 \pm 0,22$ (95% ДІ/СІ: 7,3–8,2) $p_1 < 0,001$ [133,6%]	$5,4 \pm 0,14$ (95% ДІ/СІ: 5,1–5,7) $p_2 < 0,001$ [30,3%]	$4,0 \pm 0,19$ (95% ДІ/СІ: 3,6–4,4) $p_2 < 0,001$ [48,5%] $p_3 < 0,001$ [26,2%]	$5,0 \pm 0,15$ (95% ДІ/СІ: 4,8–5,3) $p_2 < 0,001$ [34,9%] $p_4 = 0,1$ [6,6%]	$4,7 \pm 0,22$ (95% ДІ/СІ: 4,3–5,2) $p_2 < 0,001$ [38,7%] $p_4 = 0,028$ [12,2%]

Примітки:

p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
Індексми 1, 2, 3 вказано номер групи, з показниками якої проведено порівняння.

Notes:

p_1 – the level of statistical significance of the differences in indicators;
[%] – the percentage value of the differences in the indicators;
The indices 1, 2, 3 indicate the group number with which the comparison of indicators was made.

Згідно з отриманими результатами, найбільш виразне зниження рівня загального Т3 відбулось у групі щурів, які отримували КС-МСК, що свідчить про можливий потужний коригувальний ефект цього препарату на гормональний фон у щурів з АІТ.

Щодо рівня вільного Т3, то він також зазнав суттєвих змін в аналогічних умовах експерименту. У щурів контрольної групи рівень вільного Т3 досяг $7,7 \pm 0,22$ (95% ДІ: 7,3–8,2) пкмоль/л, що на 133,6% перевищувало рівень вільного Т3 в інтактних щурах ($3,3 \pm 0,16$ (95% ДІ: 3,0–3,6) пкмоль/л). При цьому введення L-тироксину щурам з АІТ призвело до зниження рівня вільного Т3 на 30,3% ($p < 0,001$), до $5,4 \pm 0,14$ (95% ДІ: 5,1–5,7) пкмоль/л. У групах тварин, яким вводили КЕП та КЕС, рівень вільного Т3 також знизився, хоча цей ефект був менш виразним, ніж у групі тварин з АІТ, яким вводили L-тироксин (табл. 1).

Зокрема, на тлі введення КЕП рівень вільного Т3 знизився на 48,5% ($p < 0,001$) та становив $4,0 \pm 0,19$

According to the obtained results, the most significant decrease in total T3 levels occurred in the group of rats receiving MSC-CM, which suggests a potentially powerful corrective effect of this agent on the hormonal background in rats with AIT.

Regarding free T3 levels, significant changes were also observed under similar experimental conditions. In the control group, the free T3 level reached 7.7 ± 0.22 (95% CI: 7.3–8.2) pmol/l, which was 133.6% higher than the level of free T3 in intact rats (3.3 ± 0.16 (95% CI: 3.0–3.6) pmol/l). Administration of L-thyroxine to rats with AIT led to a 30.3% reduction in free T3 levels ($p < 0.001$) to 5.4 ± 0.14 (95% CI: 5.1–5.7) pmol/l. In the groups of rats receiving CEP and CES, free T3 levels also decreased, although this effect was less pronounced than in the group receiving L-thyroxine (see Table 1).

In particular, after administering CEP, the free T3 level decreased by 48.5% ($p < 0.001$) to 4.0 ± 0.19 (95% CI: 3.6–4.4) pmol/l, while after CES administration,

(95% ДІ: 3,6–4,4) пкмоль/л, а на тлі введення КЕС рівень вільного Т3 становив $5,0 \pm 0,15$ (95% ДІ: 4,8–5,3) пкмоль/л, що було нижче на 34,9% ($p < 0,001$) відносно показників щурів контрольної групи (АІТ без лікування). Введення КС-МСК теж призвело до зниження рівня вільного Т3 до $4,7 \pm 0,22$ (95% ДІ: 4,3–5,2) пкмоль/л, що на 38,7% статистично вірогідно ($p < 0,001$) було нижче за показники щурів контрольної групи (див. табл. 1).

Таким чином, дані дослідження свідчать про те, що введення як референс-препарату L-тироксину, так і КЕП, КЕС та КС-МСК, має суттєвий вплив на рівень Т3 у сироватці крові щурів з АІТ, зокрема виявлено виразне зниження рівня загального та вільного Т3 на тлі лікування. Зниження рівня Т3 на тлі введення КС-МСК виявилось найбільш значущим, що свідчить про можливі механізми його лікувальної ефективності у тварин з АІТ.

За результатами дослідження рівня загального та вільного Т3 встановлено, що на 28-й день експерименту у щурів з АІТ відмічено статистично вірогідне ($p = 0,03$) зниження співвідношення загального до вільного Т3 на 27,4% у контрольній групі (АІТ без лікування), порівняно з інтактними щурами. Це свідчить про порушення функції ЩЗ в умовах АІТ, яке проявляється в зниженні доступності вільного Т3 (рис. 1).

the free T3 level was 5.0 ± 0.15 (95% CI: 4.8–5.3) pmol/l, which was 34.9% lower ($p < 0.001$) compared to the control group (AIT without treatment). Administration of MSC-CM also led to a decrease in free T3 levels to 4.7 ± 0.22 (95% CI: 4.3–5.2) pmol/l, which was statistically significantly ($p < 0.001$) 38.7% lower than the levels in the control group (see Table 1).

Thus, the study results confirm that the administration of L-thyroxine, as well as CEP, CES, and MSC-CM, has a significant impact on the levels of T3 in the serum of rats with AIT, leading to a noticeable decrease in both total and free T3 levels. The most pronounced decrease in T3 levels was observed in the MSC-CM group, suggesting its potential therapeutic effectiveness in animals with AIT.

Additionally, it was established that by the 28th day of the experiment, in the control group of rats with AIT, there was a statistically significant ($p = 0.03$) reduction of 27.4% in the ratio of total to free T3 compared to intact rats. This indicates a dysfunction of the thyroid gland under AIT conditions, manifested in the reduced availability of free T3 (Fig. 1).

I

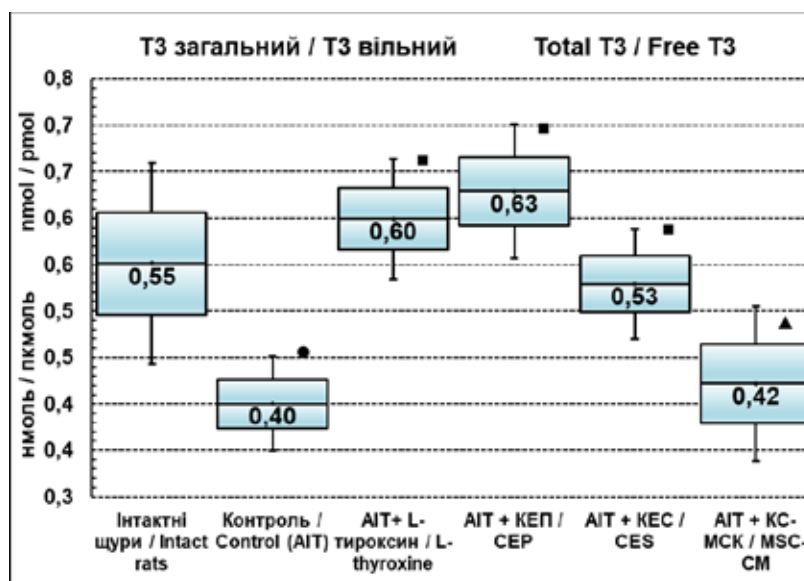


Рис. 1. Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС), кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) та левотироксину на співвідношення загального та вільного трийодтироніну у щурів з АІТ

Fig. 1. Effect of cryoextract of placenta (CEP), cryoextract of spleen (CES), conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM), and levothyroxine on the ratio of total to free triiodothyronine in rats with AIT

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
- – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
- – $p < 0,05$ відносно показників щурів з АІТ (контрольна група);
- ▲ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з АІТ, яким вводили L-тироксин.

Notes:

1. The distribution of values within each group follows a normal distribution.
2. The boxes include the values for the standard error of the mean, and the vertical lines outside the boxes represent the 95% confidence interval.
3. The horizontal line inside the box represents the mean value.
- – $p < 0.05$ compared to intact rats.
- – $p < 0.05$ compared to rats with AIT (control group).
- ▲ – $p < 0.05$ compared to rats with AIT treated with L-thyroxine.

У групі щурів, яким був введений L-тироксин, співвідношення загального Т3 до вільного Т3 підвищилось на 49,7% ($p < 0,001$) відносно показників тварин контрольної групи, що свідчить про нормалізацію рівня гормонів ЩЗ при використанні синтетичного аналога тиреоїдного гормону.

На тлі застосування КЕП спостерігалось підвищення співвідношення загального Т3 до вільного Т3 на 57,2% ($p = 0,03$) відносно показників щурів контрольної групи. Застосування КЕС також привело до зростання аналогічного показника на 32,2% ($p = 0,007$), але ефект був значно менш виражений, порівняно з L-тироксином та КЕП.

Щури, які отримували КС-МСК, показали тенденцію до підвищення співвідношення загального Т3 до вільного Т3 лише на 5,5% ($p = 0,7$), що є найменшим результатом серед досліджуваних біотехнологічних препаратів та на 32,9% статистично вірогідно ($p = 0,007$) поступались за здатністю відновлювати співвідношення загального до вільного Т3 референс-препарату L-тироксину (див. рис. 1).

Дослідження впливу КЕП, КЕС, КС-МСК та L-тироксину на рівень Т4 у сироватці крові щурів з АІТ на 28-й день експерименту показало статистично значущі зміни в рівні загального та вільного Т4. Так, на тлі розвитку АІТ у щурів спостерігалось підвищення рівня загального Т4 на 51,7% ($p < 0,001$), що свідчить про розвиток дисбалансу в роботі ЩЗ. У щурів, що отримували L-тироксин, рівень загального Т4 був $98,0 \pm 2,2$ (95% ДІ: 93,6–102,4) нмоль/л (табл. 2).

In the rats treated with L-thyroxine, the ratio of total to free T3 increased by 49.7% ($p < 0.001$), indicating the normalization of thyroid hormone levels with the use of the synthetic thyroid hormone analogue.

In the CEP-treated group, the ratio of total to free T3 increased by 57.2% ($p = 0.03$) compared to the control group, while CES administration resulted in a 32.2% ($p = 0.007$) increase in this ratio, though the effect was less pronounced than with L-thyroxine and CEP. Rats treated with MSC-CM showed only a modest increase in this ratio of 5.5% ($p = 0.7$), which was the smallest result among the tested biological products, and they were 32.9% statistically significantly ($p = 0.007$) less effective in restoring the total to free T3 ratio compared to the L-thyroxine group.

These results highlight the importance of selecting the appropriate treatment for correcting thyroid dysfunction in AIT, particularly the potential use of CEP and CES in the therapy of this condition.

The study on the effects of CEP, CES, MSC-CM, and L-thyroxine on the T4 levels in the serum of rats with AIT on the 28th day of the experiment revealed statistically significant changes in both total and free T4 levels. In particular, the development of AIT in rats was associated with a 51.7% increase ($p < 0.001$) in total T4 levels, indicating the development of thyroid gland dysfunction. In rats receiving L-thyroxine, the total T4 level was 98.0 ± 2.2 (95% CI: 93.6–102.4) nmol/L (Table 2).

Таблиця 2. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та L-тироксину на співвідношення загального до вільного тироксину (Т4) у сироватці крові щурів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) на 28-й день експерименту ($M \pm m$ (95% ДІ), $n = 42$)

Table 2. The effect of cryoextract of placenta (CEP), cryoextract of spleen (CES), conditioned medium of mesenchymal stem cells (CMS-CM), and levothyroxine on the ratio of total to free thyroxine (T4) in the serum of rats with autoimmune thyroiditis (AIT) on the 28th day of the experiment ($M \pm m$ (95% CI), $n = 42$)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання The studied parameter, units of measurement	Умови експерименту / Conditions of the experiment					
	I (1) група Group I (1)	II (2) група Group II (2)	III (3) група Group III (3)	IV (4) група Group IV (4)	V (5) група Group V (5)	VI (6) група Group VI (6)
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (АІТ без лікування) Control (AIT without treatment)	АІТ+ L-тироксин AIT + L-thyroxine	АІТ+ КЕП AIT + CEP	АІТ+ КЕС AIT + CES	АІТ+ КС-МСК AIT + MSC-CM
n	7	7	7	7	7	7
Загальний тироксин, нмоль/л Total thyroxine, nmol/L	$66,3 \pm 1,6$ (95% ДІ/СІ: 63,2–69,4)	$100,6 \pm 2,4$ (95% ДІ/СІ: 95,9–105,3) $p_1 < 0,001$ [51,7%]	$98,0 \pm 2,2$ (95% ДІ/СІ: 93,6–102,4) $p_2 = 0,4$ [2,6%]	$78,4 \pm 2,0$ (95% ДІ/СІ: 74,5–82,3) $p_3 < 0,001$ [22,0%] $p_4 < 0,001$ [20,0%]	$99,6 \pm 2,3$ (95% ДІ/СІ: 95,0–104,1) $p_5 = 0,7$ [1,0%] $p_6 = 0,6$ [1,5%]	$81,7 \pm 2,3$ (95% ДІ/СІ: 77,2–86,2) $p_7 < 0,001$ [18,8%] $p_8 < 0,001$ [16,6%]
Вільний тироксин, пкмоль/л Free thyroxine, pmol/L	$8,7 \pm 0,6$ (95% ДІ/СІ: 7,5–9,9)	$24,6 \pm 1,2$ (95% ДІ/СІ: 22,2–26,9) $p_1 < 0,001$ [182,0%]	$17,0 \pm 1,1$ (95% ДІ/СІ: 14,9–19,1) $p_2 < 0,001$ [30,8%]	$16,7 \pm 1,3$ (95% ДІ/СІ: 14,2–19,3) $p_3 < 0,001$ [32,0%] $p_4 < 0,9$ [1,7%]	$19,9 \pm 0,5$ (95% ДІ/СІ: 18,9–20,9) $p_5 = 0,003$ [19,2%] $p_6 = 0,03$ [16,8%]	$12,4 \pm 0,8$ (95% ДІ/СІ: 11,0–13,9) $p_7 < 0,001$ [49,4%] $p_8 = 0,004$ [26,9%]

Примітки:

p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
Індексми 1, 2, 3 вказано номер групи, з показниками якої проведено порівняння.

Notes:

p_1 – the level of statistical significance of the differences in indicators;
[%] – the percentage value of the differences in the indicators;
The indices 1, 2, 3 indicate the group number with which the comparison of indicators was made.

У групах, що отримували КЕП, КЕС та КС-МСК, відзначався значно нижчий рівень загального Т4, ніж

In the groups treated with CEP, CES, and MSC-CM, the total T4 levels were significantly lower than in the

у групі щурів з АІТ без лікування, однак був вищим, ніж у інтактних тварин. Так, на тлі введення КЕП рівень Т4 становив 78.4 ± 2.0 (95% ДІ: 74.5–82.3) нмоль/л, що вказує на помірне коригування рівня Т4, однак залишалося деяке порушення функції ЩЗ.

Щодо вільного Т4, то встановлено, що на тлі розвитку АІТ спостерігалось значне підвищення його рівня на 182.0% ($p < 0.001$), у порівнянні з аналогічними показниками в інтактних щурів. Вільний Т4 у сироватці крові щурів з АІТ без лікування складав 24.6 ± 1.2 (95% ДІ: 22.2–26.9) пкмоль/л, що свідчить про порушення метаболізму тиреоїдних гормонів. Застосування L-тироксину призвело до статистично вірогідного зниження рівня вільного Т4 на 30.8% ($p < 0.001$) відносно показників нелікованих щурів з АІТ, що вказує на здатність до нормалізації рівня вказаного гормону.

У щурів, що отримували КЕП, рівень вільного Т4 становив 16.7 ± 1.3 (95% ДІ: 14.2–19.3) пкмоль/л, що вказує на часткову нормалізацію цього показника, однак залишалось відхилення від норми. У групі, що отримувала КЕС, рівень вільного Т4 був 19.9 ± 0.5 (95% ДІ: 18.9–20.9) пкмоль/л, що також показує менш виразну тенденцію до зниження цього показника, порівняно з групою тварин, яким вводили L-тироксин. На тлі введення КС-МСК рівень вільного Т4 у щурів з АІТ складав 12.4 ± 0.8 (95% ДІ: 11.0–13.9) пкмоль/л, що вказує на найвиразніше зниження рівня Т4, порівняно з іншими підходами до лікування (див. табл. 2).

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що використання біологічних препаратів, таких як КЕП, КЕС та КС-МСК, приводить до коригування рівня Т4. Так, найвиразніше зниження рівня загального Т4 у щурів з АІТ відмічене на тлі введення КЕП, а найвиразніше зниження рівня вільного Т4 відмічено на тлі введення КС-МСК – відповідно на 22.0% ($p < 0.001$) та 49.4% ($p < 0.001$), що на 20.0% ($p < 0.001$) та на 26.9% ($p = 0.004$) було нижче за підвищені аналогічні показники у групі щурів, яким вводили L-тироксин.

Оцінка впливу КЕП, КЕС, КС-МСК та L-тироксину на співвідношення загального до вільного Т4 у сироватці крові щурів з АІТ на 28-й день експерименту виявила значні зміни у досліджуваних показниках. Співвідношення загального до вільного Т4 є важливим показником, що відображає ефективність перетворення Т4 в організмі та його доступність для тканин.

У щурів з АІТ без лікування співвідношення загального до вільного Т4 становило 4.2 ± 0.3 (95% ДІ: 3.6–4.7) нмоль/пкмоль, що на 47.3% було менше порівняно з показниками інтактних щурів ($p < 0.001$). Це свідчить про значне порушення метаболізму Т4 в умовах АІТ, що може бути пов'язано з порушенням зв'язку між загальним і вільним Т4 (рис. 2).

Застосування L-тироксину у щурів з АІТ призвело до статистично вірогідного підвищення співвідношення загального до вільного Т4 на 42.1% ($p = 0.005$), що вказує на ефективність цього препарату у відновленні функції ЩЗ та нормалізації гормональних показників. Співвідношення загального до вільного Т4 на тлі введення L-тироксину склало 5.9 ± 0.4 (95% ДІ: 5.1–6.8) нмоль/пкмоль, що наблизилось до рівня інтактних щурів (7.9 ± 0.7 (95% ДІ: 6.4–9.4) нмоль/пкмоль). Ці результати вказують на те, що L-тироксин не тільки

untreated AIT group but still higher than in the intact rats. Specifically, following CEP administration, the T4 level was 78.4 ± 2.0 (95% CI: 74.5–82.3) nmol/L, indicating moderate correction of T4 levels, though thyroid function remained partially impaired.

Regarding free T4, it was found that in the course of AIT development, there was a significant increase of 182.0% ($p < 0.001$) compared to the levels in intact rats. The free T4 in the serum of untreated AIT rats was 24.6 ± 1.2 (95% CI: 22.2–26.9) pmol/L, indicating thyroid hormone metabolism disruption. The administration of L-thyroxine resulted in a statistically significant decrease in free T4 levels by 30.8% ($p < 0.001$) compared to untreated AIT rats, indicating the potential for normalizing this hormone level.

In rats receiving CEP, the free T4 level was 16.7 ± 1.3 (95% CI: 14.2–19.3) pmol/L, indicating partial normalization of this parameter, although some deviation from the norm persisted. In the CES group, the free T4 level was 19.9 ± 0.5 (95% CI: 18.9–20.9) pmol/L, showing a less pronounced trend of reduction compared to the L-thyroxine-treated group. In rats receiving MSC-CM, the free T4 level was 12.4 ± 0.8 (95% CI: 11.0–13.9) pmol/L, demonstrating the most pronounced decrease in free T4 levels compared to other treatments (Table 2).

Thus, the results of the study confirm that the use of biological agents such as CEP, CES, and MSC-CM leads to the correction of T4 levels. Notably, the most significant decrease in total T4 levels in rats with AIT was observed with CEP administration, and the most pronounced decrease in free T4 levels was seen with MSC-CM administration, with reductions of 22.0% ($p < 0.001$) and 49.4% ($p < 0.001$), respectively. These values were 20.0% ($p < 0.001$) and 26.9% ($p = 0.004$) lower than the elevated similar values observed in the L-thyroxine group.

The assessment of the effects of CEP, CES, MSC-CM, and L-thyroxine on the ratio of total to free T4 in the serum of rats with AIT on the 28th day of the experiment showed significant changes in the studied parameters. The ratio of total to free T4 is an important indicator reflecting the efficiency of T4 conversion in the body and its availability to tissues.

In untreated AIT rats, the ratio of total to free T4 was 4.2 ± 0.3 (95% CI: 3.6–4.7) nmol/pmol, which was 47.3% lower compared to intact rats ($p < 0.001$). This indicates a significant disruption in T4 metabolism in the context of AIT, which may be related to a disruption in the relationship between total and free T4 (Fig. 2).

Administration of L-thyroxine in rats with AIT resulted in a statistically significant increase in the ratio of total to free T4 by 42.1% ($p = 0.005$), indicating the effectiveness of this treatment in restoring thyroid function and normalizing hormonal levels. The ratio of total to free T4 in the L-thyroxine group was 5.9 ± 0.4 (95% CI: 5.1–6.8) nmol/pmol, which approached the levels in intact rats (7.9 ± 0.7 (95% CI: 6.4–9.4) nmol/pmol). These results suggest that L-thyroxine not only normalizes T4 levels in the blood but also restores its optimal ratio.

Regarding the groups of animals that received the investigated cryoextracts, some changes were observed, although less pronounced compared to the group that

нормалізує рівень Т4 в крові, але й відновлює його оптимальне співвідношення.

Щодо груп тварин, які отримували досліджувані кріоекстракти, то тут спостерігалися деякі зміни, однак менш виразні, порівняно з групою, що отримувала L-тироксин.

received L-thyroxine. Administration of CEP resulted in a 15.8% increase in the ratio of total to free T4 ($p < 0.001$), indicating a partial correction of thyroid hormone metabolism disturbances. The total to free T4 ratio in the CEP group was 4.8 ± 0.3 (95% CI: 4.2–5.4) nmol/pmol, suggesting moderate recovery of thyroid function, though still lower than the values in the intact rat group.

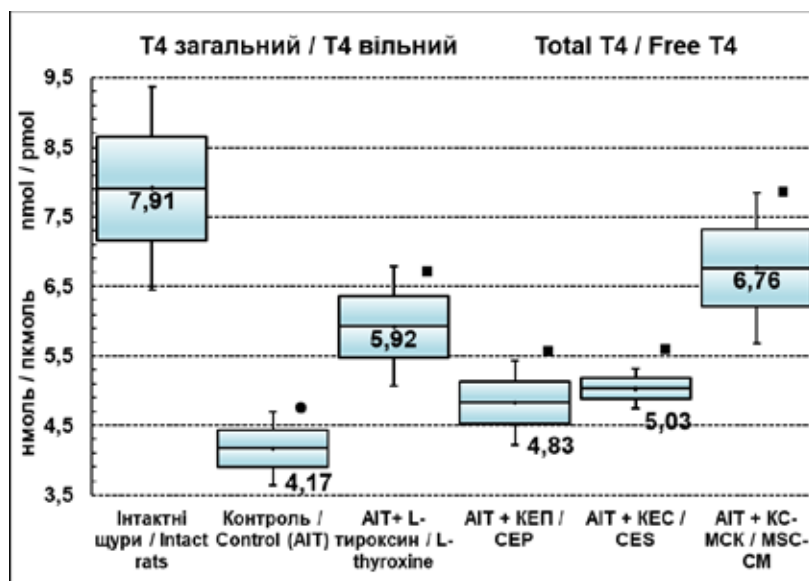


Рис. 2. Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС), кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) та левотироксину на співвідношення загального та вільного тироксину у щурів з АІТ

Fig. 2. Effect of cryoextract of placenta (CEP), cryoextract of spleen (CES), conditioned medium of mesenchymal stem cells (CMSC), and levothyroxine on the ratio of total to free thyroxine in rats with AIT

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
- – $p < 0.05$ відносно показників інтактних щурів;
- – $p < 0.05$ відносно показників щурів з АІТ (контрольна група).

Застосування КЕП привело до підвищення співвідношення загального до вільного Т4 на 15,8% ($p < 0.001$), що відображає певну корекцію порушень метаболізму тироксину. Співвідношення загального до вільного Т4 у групі щурів, що отримували КЕП, становило $4,8 \pm 0,3$ (95% ДІ: 4,2–5,4) нмоль/пкмоль. Це свідчить про помірне відновлення функції ЩЗ, але все ще нижче від показників групи інтактних щурів.

У щурів, що отримували КЕС, співвідношення загального до вільного Т4 становило $5,0 \pm 0,1$ (95% ДІ: 4,7–5,3) нмоль/пкмоль, що на 20,7% більше, порівняно з групою АІТ без лікування, але залишалося меншим за показники інтактних тварин. Різниця була статистично вірогідною ($p = 0.016$), однак ефект лікування був менш вираженим, порівняно з групою L-тироксину.

Щодо введення КС-МСК, то на тлі застосування цього препарату рівень співвідношення загального до вільного Т4 становив $6,8 \pm 0,6$ (95% ДІ: 5,7–7,8) нмоль/пкмоль, що на 62,3% більше, порівняно з показниками щурів з АІТ без лікування ($p = 0.001$).

Notes:

1. The distribution of values within each group of the sample population is normal.
2. The boxes include the values of the standard error of the mean, and the vertical lines outside the boxes represent the 95% confidence interval.
3. The horizontal line inside the box represents the arithmetic mean.
- – $p < 0.05$ compared to the values of intact rats.
- – $p < 0.05$ compared to the values of rats with AIT (control group).

In the group of rats that received CES, the total to free T4 ratio was 5.0 ± 0.1 (95% CI: 4.7–5.3) nmol/pmol, which was 20.7% higher compared to the AIT untreated group but still lower than the values in the intact animals. The difference was statistically significant ($p = 0.016$), although the treatment effect was less pronounced compared to the L-thyroxine group.

Regarding the administration of MSC-CM, the total to free T4 ratio was 6.8 ± 0.6 (95% CI: 5.7–7.8) nmol/pmol, which was 62.3% higher compared to the values in the untreated AIT rats ($p = 0.001$).

Overall, these results suggest that the development of AIT leads to a disturbance in the ratio of total to free T4, an important indicator of thyroid dysfunction. The use of MSC-CM in rats with AIT proved to be the most effective in restoring the normal ratio of total to free T4.

Загалом, ці результати свідчать, що на тлі розвитку АІТ відбувається порушення співвідношення загального до вільного Т4, що є важливим показником порушень у роботі ЩЗ. Застосування КС-МСК у щурів з АІТ виявилось найбільш ефективним у відновленні нормального співвідношення загального та вільного Т4.

ВИСНОВКИ

У проведеному дослідженні на тлі розвитку АІТ у щурів спостерігалось статистично значуще підвищення рівня загального Т3 на 72,0% у контрольній групі, порівняно з інтактними щурами ($p < 0,001$). Лікування L-тироксина не призвело до значних змін у рівні Т3 ($p = 0,5$), тоді як введення КЕП, КЕС і КС-МСК спричинило зниження рівня загального Т3: на 19,1%, 13,5% та 36,6% відповідно, з найбільш виразним ефектом у групі з КС-МСК ($p < 0,001$).

На тлі АІТ у щурів відбулося зниження співвідношення загального до вільного Т3 на 27,4% ($p < 0,001$), що свідчить про порушення функції ЩЗ. Лікування L-тироксина і КЕП сприяло значному підвищенню цього співвідношення, тоді як КЕС та КС-МСК показали менші результати.

Рівень загального Т4 у щурів з АІТ збільшився на 51,7% ($p < 0,001$), що вказує на порушення функції ЩЗ. Підвищений рівень вільного Т4 у групах з АІТ на 182,0% ($p < 0,001$) був коригований L-тироксинам на 30,8% ($p < 0,001$). Найвиразніше зниження рівня загального Т4 у щурів з АІТ відмічене на тлі введення КЕП, а найвиразніше зниження рівня вільного Т4 відмічено на тлі введення КС-МСК – відповідно на 22,0% ($p < 0,001$) та 49,4% ($p < 0,001$), що на 20,0% ($p < 0,001$) та на 26,9% ($p = 0,004$) було нижче за підвищені аналогічні показники у групі щурів, яким вводили L-тироксин.

Співвідношення загального до вільного Т4 у щурів з АІТ без лікування знизилось на 47,3% ($p < 0,001$), що підтверджує порушення метаболізму. Лікування L-тироксинам привело до підвищення цього співвідношення на 42,1% ($p = 0,005$), наближаючи його до рівня інтактних щурів. Введення КЕП, та КЕС також покращило співвідношення, хоча ефекти були менш вираженими. На тлі введення КС-МСК співвідношення загального до вільного Т4 у щурів з АІТ становило $6,8 \pm 0,6$ (95% ДІ: 5,7–7,8) нмоль/пкмоль, що на 62,3% було більше, порівняно з показниками щурів з АІТ без лікування ($p = 0,001$).

CONCLUSIONS

The study revealed that in rats with AIT, there was a statistically significant increase in the total T3 level by 72.0% in the control group compared to intact rats ($p < 0.001$). Treatment with L-thyroxine did not cause significant changes in T3 levels ($p = 0.5$), whereas the administration of CEP, CES, and MSC-CM led to a reduction in total T3 levels: by 19.1%, 13.5%, and 36.6%, respectively, with the most pronounced effect observed in the MSC-CM group ($p < 0.001$).

In rats with AIT, the total to free T3 ratio decreased by 27.4% ($p < 0.001$), indicating thyroid dysfunction. Treatment with L-thyroxine and CEP led to a significant increase in this ratio, whereas CES and MSC-CM produced less pronounced results.

The total T4 level in rats with AIT increased by 51.7% ($p < 0.001$), indicating thyroid dysfunction. The elevated free T4 level in the AIT groups (by 182.0%, $p < 0.001$) was corrected by L-thyroxine by 30.8% ($p < 0.001$). The most pronounced decrease in total T4 levels in rats with AIT was observed with CEP administration, while the most significant reduction in free T4 was observed with MSC-CM – by 22.0% ($p < 0.001$) and 49.4% ($p < 0.001$), respectively. These reductions were 20.0% ($p < 0.001$) and 26.9% ($p = 0.004$) lower than the elevated corresponding levels in the L-thyroxine-treated group.

The total to free T4 ratio in rats with AIT without treatment decreased by 47.3% ($p < 0.001$), confirming metabolic disturbances. L-thyroxine treatment led to a 42.1% increase in this ratio ($p = 0.005$), bringing it closer to the levels in intact rats. Administration of CEP and CES also improved the ratio, although the effects were less pronounced. The ratio of total to free T4 in rats with AIT on MSC-CM treatment was 6.8 ± 0.6 (95% CI: 5.7–7.8) nmol/pmol, which was 62.3% higher compared to untreated AIT rats ($p = 0.001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Patrizio A., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Balestri E., Botrini C., Rugani L., Mazzi V., Antonelli A., Fallahi P., Benvenga S. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. Т. 15. 1408684 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1408684>
2. Tywanek E., Michalak A., Świrski J., Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2024. Т. 25, № 9. 4703 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094703>

REFERENCES

1. Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Balestri E, Botrini C, Rugani L, Mazzi V, Antonelli A, Fallahi P, Benvenga S. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1408684. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1408684>
2. Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(9):4703. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094703>

3. Jeong C., Baek H., Bae J., Hwang N., Ha J., Cho Y.S., Lim D.J. Gut microbiome in the Graves' disease: Comparison before and after anti-thyroid drug treatment. *PLoS One*. 2024. T. 19, № 5. e0300678 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300678>
4. Stassi G., De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature reviews. Immunology*. 2002. T. 2, № 3. P. 195–204. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri750>
5. Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., Churilov L.P., Ferrari S.M., Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2019. T. 33, № 6. 101367 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
6. Armstrong M., Asuka E., Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
7. Підченко Н.С. Застосування L-тироксину в лікуванні патологій щитовидної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 4. С. 387–402. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.387-402>
8. Gereben B., Zavacki A.M., Ribich S., Kim B.W., Huang S.A., Simonides W.S., Zeold A., Bianco A.C. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine reviews*. 2008. T. 29, № 7. P. 898–938. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0019>
9. Bianco A.C. Emerging Therapies in Hypothyroidism. *Annual review of medicine*. 2024. T. 75. P. 307–319. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060622-101007>
10. Jonklaas J., Bianco A.C., Cappola A.R., Celi F.S., Fliers E., Heuer H. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid*. 2021. T. 31, № 2. P. 156–182. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0720>
11. Ahluwalia R., Baldeweg S.E., Boelaert K., Chatterjee K., Dayan C., Okosieme O. Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for Endocrinology consensus statement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023. T. 99, № 2. P. 206–216. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14935>
12. Гладких Ф.В., Чиж М.О. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми uszkodження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 4. С. 253–266. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
13. Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О. Характеристика антиульцерогенної активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженні шлунка. *Сучасні медичні технології*. 2023. Т. 56, № 1. С. 62–68. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)
14. Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Анальгетичний потенціал кріоекстрактів біологічних тканин і кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артриту. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 186, № 1. С. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
15. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Соловйов С.О. Особливості клітинного циклу гепатоцитів при експериментальному аутоімунному гепатиті під впливом кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиційного середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. Т. 7, № 37. С. 24–37. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.03>
16. Hladkykh F.V., Chyzh M.O., Manchenko A.O., Belochkina I.V., Mikhailova I.P. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021. Vol. 9, № 4. P. 278–293. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293>
17. Курилко Ю.С. Експериментальне визначення впливу біопрепарату кордової крові на функціональну активність щитоподібної залози та імунну систему у щурів за умов моделювання аутоімунного тиреоїдиту [дисертація]. Харків, 2024. 189 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0823U101476/>
3. Jeong C., Baek H., Bae J., Hwang N., Ha J., Cho YS, Lim DJ. Gut microbiome in the Graves' disease: Comparison before and after anti-thyroid drug treatment. *PLoS One*. 2024;19(5):e0300678. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300678>
4. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature reviews. Immunology*. 2002;2(3):195–204. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri750>
5. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(6):101367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
6. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
7. Pidchenko NS. The use of L-thyroxine in the treatment of thyroid pathologies and problems of therapy control (literature review). *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2020;28(4):387–402. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.387-402>
8. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeold A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):898–938. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0019>
9. Bianco AC. Emerging Therapies in Hypothyroidism. *Annual review of medicine*. 2024;75:307–19. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060622-101007>
10. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid*. 2021;31(2):156–82. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0720>
11. Ahluwalia R, Baldeweg SE, Boelaert K, Chatterjee K, Dayan C, Okosieme O. Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for Endocrinology consensus statement. *Clinical Endocrinology*. 2023;99(2):206–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14935>
12. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2020;54(4):253–266. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
13. Hladkykh FV, Koshurba MO, Chyzh MO. Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach. *Modern Medical Technology*. 2023;56(1):62–68. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)
14. Hladkykh FV, Liadova TI. Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned medium of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odessa Medical Journal*. 2024;186(1):35–41. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
15. Hladkykh FV, Liadova TI, Solovyiov SO. Features of the hepatocyte cell cycle in experimental autoimmune hepatitis under the influence of cryoextracts from placenta and spleen, as well as the conditioned medium of mesenchymal stem cells. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;7(3):24–37. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.03>
16. Hladkykh FV, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(4):278–293. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-29>
17. Kurylko YuS. Experimental determination of the impact of cord blood biopreparations on the functional activity of the thyroid gland and immune system in rats under experimental conditions of autoimmune thyroiditis modeling [dissertation]. Kharkiv, 2024:189. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0823U101476/>

18. Witebsky E., Rose N.R., Terplan K., Paine J.R., Egan R.W. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *Journal of the American Medical Association*. 1957. Т. 164, № 13. Р. 1439–1447. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980130015004>
19. Kahaly G.J., Gottwald-Hostalek U. Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: a historical perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. 1054983 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1054983>
20. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки та вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів [дисертація]. Харків, 2004. 326 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
20. Беспалова І.Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свині та шкіри поросяти. [дисертація]. Харків, 2016. 162 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
22. Глоба В.Ю. Використання кріоконсервованих клітинних культур і нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. [дисертація]. Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
23. Golubinskaya P.A., Sarycheva M.V., Dolzhikov A.A., Bondarev V.P., Stefanova M.S., Soldatov V.O., Nadezhdin S.V., Korokin M.V., et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020. № 8 (6). С. 416–25. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
24. Zar J.H. Biostatistical analysis. (5 ed.). Englewood: Prentice-Hall, 2014. 960 p.
18. Witebsky E., Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *Journal of the American Medical Association*. 1957;164(13):1439–47. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980130015004>
19. Kahaly GJ, Gottwald-Hostalek U. Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: a historical perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;1054983. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1054983>
20. Shepitko VI. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs [dissertation]. Kharkiv, 2004:326. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
21. Bepalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin. [dissertation]. Kharkiv, 2016:162. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
22. Globa VYu. Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. [dissertation]. Kharkiv, 2021:156. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
23. Golubinskaya PA, Sarycheva MV, Dolzhikov AA, Bondarev VP, Stefanova MS, Soldatov VO, Nadezhdin SV, Korokin MV, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):416–25. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
24. Zar J.H. Biostatistical analysis. (5 ed.). Englewood: Prentice-Hall, 2014:960.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Доцільно дослідити можливість комбінації КЕП, КЕС та КС-МСК з L-тироксинам для досягнення більш вираженого терапевтичного ефекту. Крім того, необхідно оцінити довготривалі результати лікування та його вплив на інші метаболічні процеси в організмі. Важливо також дослідити потенціал цих препаратів для лікування інших захворювань щитоподібної залози, що відкриває нові можливості для терапії та профілактики таких порушень.

It would be valuable to investigate the possibility of combining CEP, CES, and MSC-CM with L-thyroxine to achieve a more pronounced therapeutic effect. Furthermore, it is important to assess the long-term results of treatment and its impact on other metabolic processes in the body. Additionally, exploring the potential of these drugs for treating other thyroid disorders could open up new opportunities for therapy and prevention of such conditions.

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 declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

The article is a fragment of the planned scientific research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, and viral-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improvement of treatment strategies», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, leader – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея роботи, формулювання мети, виконання експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тексту рукопису.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: t.lyadova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні отриманих результатів, редагування тексту статті.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: the idea of the study, formulation of the purpose, conducting experimental research, analysis and generalization of the obtained results, writing the manuscript.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the 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, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: t.lyadova@karazin.ua

tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literature sources, participation in the discussion of the obtained results, editing the article text.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.09.2024

Отримано після рецензування
Received after review
05.10.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-08>
УДК: 616.98:578.825]-097.3:577.112



OPEN ACCESS

Цитокиновий профіль у хворих на оперізувальний герпес

Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

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

Cytokine profile in patients with Herpes Zoster

Volobuieva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

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

Ключові слова:

цитокіни, оперізувальний герпес, анти-тіла, вакцинація, herpes zoster.

Для кореспонденції:

Волобуєва Ольга Вікторівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра інфекційних
хвороб та клінічної імунології;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

© Волобуєва О.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Останніми роками все більше уваги приділяється дослідженню рівнів цитокинів у крові вірусоносців та хворих, оскільки саме цитокини є медіаторами міжклітинних взаємодій усередині імунної системи. Цитокини впливають на інфіковані вірусом герпесу ендотеліальні клітини, сприяючи підвищеній експресії молекул клітинної адгезії та запускають таким чином запальну реакцію судинної стінки. У зв'язку з цим є актуальним вивчення рівнів основних прозапальних та протизапальних цитокинів у хворих на оперізувальний герпес для виявлення ключових імунопатогенетичних особливостей загострення запального процесу, зумовленого вірусом Varicella Zoster.

Мета роботи – оцінка рівнів сироваткових цитокинів з визначенням рівнів антитіл IgG до вірусу вітряної віспи (VZV) у хворих на оперізувальний герпес.

Матеріали та методи. У цьому дослідженні ми вивчали профіль сироваткових цитокинів (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , IL-23), що представляють клітинний та гуморальний імунітет, методом ELISA (Elabscience, USA) та оцінювали рівень антитіл IgG до VZV (тест Varicella Zoster-Virus IgG ELISA, DRG Diagnostics Germany) у 30 хворих на оперізувальний герпес.

Результати та їх обговорення. Захворюваність на оперізувальний герпес залежить від віку і найбільш схильні до неї особи старше 61 року. При оцінці співвідношення досліджених цитокинів у першу добу госпіталізації були отримані результати, які вказують на серйозність порушень балансу про- та протизапальних цитокинів, що, ймовірно, є наслідком порушень функціонального балансу Т-хелперних лімфоцитів. Титри антитіл VZV IgG у хворих на оперізувальний герпес були значно вищими ($p < 0,0001$). Таким чином, реактивація VZV та виникнення уражень при цій патології підвищували рівень антитіл до вірусу. Аналіз рівнів цитокинів і антитіл IgG VZV показав сильний кореляційний зв'язок між усіма досліджуваними показниками. Сильна кореляція IL-17 спостерігалася у групі хворих і слабка у контрольній групі, негативна кореляція IL-4 спостерігалася у групі хворих на оперізувальний герпес.

Висновки. У дослідженні визначено підвищення концентрації цитокинів, відповідальних за клітинний та гуморальний імунітет, що підтверджує активацію імунної системи.

Для профілактики та запобігання реактивації VZV необхідна вакцинація осіб віком понад 60 років.

Для цитування:

Волобуєва О.В. Цитокиновий профіль у хворих на оперізувальний герпес. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 4(51). С. 535–541. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-08>

Key words:

cytokines, shingles, antibodies, vaccination, Herpes zoster.

ABSTRACT

Background. In recent years, increasing attention has been paid to studying cytokine levels in the blood of virus carriers and patients, as cytokines are mediators of intercellular interactions within the immune system. They influence herpes virus-infected endothelial cells, promoting enhanced expression of cellular adhesion molecules and initiating inflammatory reactions in the vascular walls. This study focuses on

For correspondence:

Volobuieva Olha Viktorivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobuieva@karazin.ua

© Volobuieva O.V., 2024

investigating the levels of major pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with herpes zoster to reveal key immunopathogenetic features of inflammatory process exacerbations caused by the Varicella Zoster virus (VZV).

Purpose – to assess serum cytokine levels and IgG antibody levels against VZV in patients with herpes zoster.

Materials and Methods. Serum cytokine profiles (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , IL-23) were analyzed using ELISA (Elabscience, USA), along with IgG antibody levels against VZV (Varicella Zoster Virus IgG ELISA, DRG Diagnostics Germany) in 30 patients with herpes zoster.

Results. The incidence of herpes zoster was age-dependent, with patients over 61 years being the most affected. Significant imbalances between pro- and anti-inflammatory cytokines were observed during the first day of hospitalization, likely due to functional imbalance in T-helper lymphocytes. VZV IgG antibody titers were significantly higher ($P < 0.0001$) in patients with herpes zoster compared to the control group. Strong correlations between cytokine and antibody levels were observed. High IL-17 levels were notable in the patient group, while IL-4 levels negatively correlated with disease severity.

Conclusions. Elevated cytokine levels associated with cellular and humoral immunity were identified, confirming immune system activation. Vaccination for individuals aged 60 and above is recommended to prevent VZV reactivation.

For citation:

Volobuieva OV. Cytokine profile in patients with Herpes Zoster. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):535–541. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-08>

ВСТУП

Вірус вітряної віспи (VZV) – це нейропатичний α -герпесвірус, який викликає дві клінічно різні форми захворювання – вітряну віспу під час первинного інфікування та оперізувальний герпес, також відомий як оперізувальний лишай. Після перенесеної вітряної віспи вірус латентно зберігається у черепно-мозкових нервах і гангліях задніх корінців і може реактивуватися через багато років у пацієнтів з ослабленим імунітетом, що зазвичай призводить до розвитку оперізувального герпесу. Клінічні прояви оперізувального герпесу характеризуються больовим синдромом, зона його поширення відповідає корінцям ураженого ганглія. Далі спостерігається везикулярна висипка на різних стадіях розвитку, яка зазвичай обмежується одним дерматомом [1]. Захворювання набагато частіше уражує літніх людей, які особливо страждають на хронічні захворювання [2]. Ця група пацієнтів може бути профілактично вакцинована проти VZV, щоб запобігти не тільки реактивації вірусу, але й потенційно тяжкому перебігу захворювання, який може призвести до кровотечі, гангрени, порушенню мозкового кровообігу, глаукомі, постгерпетичній невралгії, приєднанню бактеріальної суперінфекції. Однак для того, щоб вакцинація була ефективною, необхідна важлива умова – адекватність імунної системи. Клітинний імунітет, специфічний до VZV, відіграє ключову роль у контролі латентності та зниженні реактивації вірусу [3].

Таким чином, оперізувальний герпес залишається серйозною проблемою. Частота випадків інфекції серед вакцинованої популяції залишається значною [4]. Це оцінюється як несприятливий фактор, що знижує якість життя пацієнтів, особливо літнього віку.

Мета роботи – оцінка рівнів сироваткових цитокінів з визначенням рівнів антитіл IgG до VZV у хворих на оперізувальний герпес порівняно з групою контролю.

INTRODUCTION

The varicella-zoster virus (VZV) is a neurotropic α -herpesvirus that causes two clinically distinct diseases: chickenpox during primary infection and herpes zoster, also known as shingles. After chickenpox, the virus remains latent in cranial nerves and dorsal root ganglia and can reactivate years later in immunocompromised patients, typically leading to the development of herpes zoster. Clinical manifestations of herpes zoster are characterized by pain, with the affected area corresponding to the roots of the involved ganglion. This is followed by a vesicular rash at various stages of development, which is usually confined to a single dermatome [1]. The disease is significantly more common in older adults, especially those with chronic conditions [2]. This group of patients may benefit from prophylactic vaccination against VZV to prevent not only viral reactivation but also the potentially severe course of the disease, which can lead to complications such as bleeding, gangrene, cerebrovascular disorders, glaucoma, post-herpetic neuralgia, and secondary bacterial infections. However, for vaccination to be effective, the immune system's adequacy is a crucial condition. Cell-mediated immunity specific to VZV plays a key role in controlling latency and reducing viral reactivation [3].

Thus, herpes zoster remains a significant problem. The incidence of infection among vaccinated populations remains substantial [4], which is considered an adverse factor contributing to a reduced quality of life, particularly in elderly patients. Despite vaccination efforts, herpes zoster remains a significant problem, particularly among the elderly.

Objective – this study aimed to assess serum cytokine levels and VZV IgG antibody titers in patients with herpes zoster compared to a control group.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Показники імунної відповіді вивчалися у 30 хворих на оперізувальний герпес (9 чоловіків (30%), 21 жінка (70%)) віком 41–84 роки (середній вік – $65,6 \pm 4,1$ років). Контрольну групу склали 20 здорових осіб, що за статтю та віком статистично не відрізнялись від хворих на оперізувальний герпес. Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (генеральний директор – Кухар Д.І.) клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Діагноз «Оперізувальний герпес» встановлювали на підставі факту перенесеної вітряної віспи, оперізувального герпесу в анамнезі життя, наявності характерної поліморфної висипки (папули, везикули, пустули, шкірочки), з локалізацією в проекції уражених дерматомів за ходом нервів, яка супроводжувалась больовим синдромом та парестезіями, рівня антитіл VZV IgG.

Для аналізу сироваткових цитокінів і антитіл VZV IgG зразки венозної крові були отримані з периферичної вени в перший день госпіталізації. Для оцінки рівня цитокінів в сироватці крові використовували такі тести: ІФА Human IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , IL-23 ELISA (Elabscience, USA). Для визначення рівня антитіл VZV IgG до VZV використовувався тест Varicella Zoster-Virus IgG ELISA (DRG Diagnostics Germany). Усі хворі та особи контрольної групи були включені в дослідження за інформованою письмовою згодою. Дослідження було ухвалено біоетичною комісією медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України. Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10.

This study included 30 patients with herpes zoster (9 men (30%) and 21 women (70%)) aged 41 to 81 years (mean age 65.6 ± 4.1 years). The control group comprised 20 healthy individuals matched by age and sex. All patients received inpatient care at the Regional Children's Infectious Disease Hospital affiliated with the medical faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. The diagnosis of herpes zoster was based on a history of chickenpox, clinical symptoms, and IgG antibody levels against VZV.

Blood samples were collected from all participants on the first day of hospitalization to measure serum cytokine levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , IL-23) using ELISA tests and IgG antibody titers against VZV using the Varicella Zoster Virus IgG ELISA test. The study was approved by the bioethics committee of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. Statistical analyses were performed using STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Вік хворих коливався від 40 до 84 років. Захворювання спостерігали у 4 (13,3%) осіб віком 40–50 років, у 5 (16,6%) осіб – 51–60 років та у 21 (70,2%) особи віком 61–84 роки. Таким чином, захворюваність на оперізувальний герпес була залежною від віку і найбільш схильні до неї особи старше 61 року (табл. 1).

Patients ranged in age from 40 to 84 years. The highest incidence (70.2%) occurred in individuals aged 61 to 84 years. Dermatome lesions most frequently involved the trigeminal nerve (63.3%), followed by other spinal segments (Table 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика групи хворих на оперізувальний герпес
Table 1. General characteristics of patients with Herpes Zoster

Характеристика / Characteristic	Оперізувальний герпес Herpes Zoster, n=30	Контрольна група Control, n=20
Вік: чоловіки/жінки // Age (male/female)	69,5/63,8	62,3/61,1
Співвідношення: чоловіки/жінки / Male/Female ratio	9/21	11/9
Локалізація дерматомів: / Dermatomes affected		
Гілки трійчастого нерва / Trigeminal nerve branches	18 (63,3%)	–
Грудний сегмент / Thoracic segment	2 (6,7%)	–
Шийний сегмент / Cervical segment	2 (6,7%)	–
Попереково-крижовий сегмент / Lumbosacral segment	5 (16,7%)	–
Шийно-грудний сегмент / Cervicothoracic segment	3 (10%)	–

Ураження шкіри найчастіше з'являлися в дерматоматах, що іннервуються трійчастим нервом – у 63,3% випадків, сенсорними гілками від C2 до Th12–23,4% випадків (табл. 2).

Analysis of cytokine levels revealed significant increases in pro-inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, IL-17 α , IL-23) and decreases in anti-inflammatory markers (IL-10) in patients compared to controls (Table 2).

Таблиця 2. Концентрація цитокінів (нг/мл) у сироватці крові хворих на оперізувальний герпес
Table 2. Serum Cytokine in patients with Herpes Zoster (ng/mL)

Показник / Marker	Контрольна група / Control	Група хворих на оперізувальний герпес / Herpes Zoster	p
IL-1 β	36,6 $\pm$ 2,6	132,1 $\pm$ 10,4	p<0,001
IL-4	8,7 $\pm$ 1,1	16,2 $\pm$ 1,5	p<0,05
IL-6	4,8 $\pm$ 0,9	6,13 $\pm$ 1,7	p<0,05
IL-10	10,6 $\pm$ 1,4	7,01 $\pm$ 1,76	p<0,01
IL-17 α	2,1 $\pm$ 0,3	22,4 $\pm$ 1,1	p<0,001
IL-23	24,89 $\pm$ 1,9	71,8 $\pm$ 8,4	p<0,001

Примітка:

p – достовірна різниця між показниками групи контролю та групи хворих на оперізувальний герпес.

Note:

p – statistically significant difference between the indicators of the control group and the group of patients with herpes zoster.

IL-1 β , IL-4 у нашому дослідженні показав достовірні зміни у хворих на оперізувальний герпес у першу добу госпіталізації у порівнянні з групою контролю, що доповнює неясну картину ролі порушень цієї ланки у патогенезі захворювання. [5]. Відмінностей між чоловіками та жінками залежно від віку також не було виявлено.

При аналізі концентрації IL-6 залежно від віку та статі пацієнтів основної групи відмінностей виявити не вдалося. При визначенні сироваткового IL-6 у першу добу госпіталізації в обстежених пацієнтів було виявлено відмінності із контрольними значеннями (p < 0,05).

Було визначено дефіцит IL-10 у групі хворих у порівнянні з контрольними значеннями на першу добу. Не вдалося зареєструвати впливу статі та віку на концентрацію IL-10 у сироватці крові групи хворих на оперізувальний герпес у порівнянні з контрольною групою.

При аналізі рівня IL-17, IL-23 у сироватці крові, отриманої в першу добу госпіталізації, ми зареєстрували підвищення концентрації IL-17, IL-23 в основній групі порівняно з групою контролю (p < 0,001). Вікових та статевих відмінностей концентрації IL-17, IL-23 у групі хворих у порівнянні з контролем не зареєстровано.

При оцінці співвідношення досліджених цитокінів у першу добу госпіталізації були отримані результати, що вказують на серйозність порушень балансу про- та протизапальних цитокінів, що, ймовірно, є наслідком порушень функціонального балансу Т-хелперних лімфоцитів.

Титри антитіл VZV IgG у хворих на оперізувальний герпес були значно вищими (p < 0,0001) в порівнянні з контрольною групою. Таким чином, реактивація VZV та виникнення уражень при цій патології підвищували рівень антитіл до вірусу.

Аналіз рівнів цитокінів і антитіл IgG VZV показав сильний кореляційний зв'язок між усіма досліджуваними показниками. Сильна кореляція IL-17 спостерігалася у групі хворих і слабка у контрольній групі, негативна кореляція IL-4 спостерігалася у групі хворих на оперізувальний герпес.

In our study, IL-1 β and IL-4 showed significant changes in patients with Herpes Zoster on the first day of hospitalization compared to the control group, complementing the unclear picture of the role of disturbances in this pathway in the pathogenesis of the disease [5]. No differences between males and females based on age were found.

When analyzing IL-6 concentration by age and sex of patients in the primary group, no differences were identified. However, serum IL-6 levels measured on the first day of hospitalization in the examined patients differed significantly from control values (p < 0.05).

A deficiency of IL-10 was identified in the patient group compared to control values on the first day. No influence of sex or age on serum IL-10 levels in the herpes zoster group compared to the control group was registered.

Analyzing IL-17 and IL-23 levels in serum collected on the first day of hospitalization revealed an increase in IL-17 and IL-23 concentrations in the patient group compared to the control group (p < 0.001). No age- or sex-related differences in IL-17 and IL-23 concentrations were observed between the patient and control groups.

Evaluating the ratios of the cytokines studied on the first day of hospitalization highlighted the severity of the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which is likely a consequence of functional imbalance in T-helper lymphocytes.

The VZV IgG antibody titers in patients with herpes zoster were significantly higher 51,44 compared to the control group 19,1(p < 0.0001). Thus, VZV reactivation and lesion development in this pathology elevated antibody levels against the virus.

An analysis of cytokine and VZV IgG antibody levels revealed a strong correlation between all the studied parameters. A strong correlation of IL-17 was observed in the patient group, while a weak correlation was noted in the control group. Negative correlation of IL-4 was observed in the herpes zoster patient group.

Cell-mediated immune response is the most critical mechanism of immune defense against VZV infection. Changes in the T-cell-mediated immune response are

Клітинно-опосередкована імунна відповідь є найважливішим механізмом імунного захисту від інфекції VZV. Зміни імунної відповіді, опосередковані Т-клітинами, мають особливе значення для реактивації VZV. Цей клітинний імунітет, на відміну від гуморального, знижується з віком, що може пояснювати схильність до реактивації VZV. Механізм переходу VZV з латентного стану в реактивацію, поки що нез'ясований, але вважається, що Т-клітини відіграють вирішальну роль у взаємодії між імунною системою та латентною інфекцією VZV. Деякі цитокіни при оперізуювальному герпесі були вже добре вивчені (наприклад, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ і TNF- α) [6]. У нашому дослідженні були обрані відомі цитокіни (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , IL-23), що представляють широкий спектр імунологічної відповіді (клітинної та гуморальної). Дослідження показало, що середній рівень цих цитокінів у сироватці був значно вищим у хворих на оперізуювальний герпес, ніж в осіб контрольної групи.

IL-4 виробляється клітинами Th2 та базофілами. Він має широку біологічну дію, включаючи індукцію диференціювання Т-клітин у клітини Th2 та перемикавання класу IgE у В-клітинах, а також збільшення експресії МНС класу II на В-клітинах. IL-4 пригнічує вироблення клітин Th1, IL-1, IL-6, ФНП- α та IFN- γ . Надлишкова продукція IL-4 пов'язана із запальними та аутоімунними захворюваннями [7].

Інший цитокін, IL-10, є протизапальним цитокіном, який здатний пригнічувати ефektorні функції макрофагів, Т-клітин, натуральних кілерів [8], посилювати В-клітинну проліферацію та секрецію імуноглобулінів, відновлювати ендотелій судин [9], має протибольову дію. Підвищений рівень IL-10 пригнічує специфічну імунну відповідь при інфікуванні вірусом Varicella-Zoster, що зумовлює хронізацію інфекції та розвиток рецидивів [10,11].

IL-17 індукує продукцію прозапальних цитокінів. Надлишкове вироблення IL-17 пов'язане з багатьма хронічними запальними захворюваннями, такими як астма, atopічний дерматит та псоріаз [12]. З іншого боку, у разі інфекційних захворювань IL-17 відіграє позитивну роль у захисті від патогенів, особливо бактерій та грибків [13]. Ми виявили, що рівні IL-17 були значно вищими у хворих на оперізуювальний герпес, ніж в осіб контрольної групи. IL-23, який також був предметом нашого дослідження, продукується активованими дендритними клітинами, макрофагами та кератиноцитами [14,15]. Він посилює проліферацію та цитотоксичність Т-клітин, викликає секрецію IFN- γ Т-клітинами, впливає на кровотворення, посилюючи продукцію нейтрофілів та тромбоцитів, пригнічує еритропоез та індукує продукцію білків гострої фази.

Цікаво, що у нашому дослідженні ми спостерігали одночасне збільшення експресії IL-4 та IL-17, що досить незвичайно, оскільки ці цитокіни зазвичай негативно регулюють один одного. Однак деякі дослідження показали, що клітини Th17, що продукують IL-17, можуть бути стійкі до пригнічення IL-4, що може бути пов'язане з процесом дозрівання або стабілізації. Автори показали, що після кількох раундів стимуляції клітини Th17 значно стійкі до пригнічення IL-4 [16]. Таким чином, це може бути пов'язане з хронічним впливом антигену VZV на клітини Th17

particularly significant for VZV reactivation. Unlike humoral immunity, this cell-mediated immunity declines with age, which may explain the predisposition to VZV reactivation. The mechanism by which VZV transitions from latency to reactivation remains unclear, but T-cells are believed to play a pivotal role in the interaction between the immune system and latent VZV infection. Some cytokines in herpes zoster have been well studied (e.g., IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , and TNF- α) [6]. In our study, we focused on well-known cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 α , and IL-23) representing a broad spectrum of immunological responses (cellular and humoral). The study showed that the mean levels of these cytokines in serum were significantly higher in herpes zoster patients compared to the control group.

IL-4 is produced by Th2 cells, mast cells, and basophils. It has a wide range of biological effects, including inducing T-cell differentiation into Th2 cells, switching IgE production in B-cells, and increasing MHC class II expression on B-cells. IL-4 suppresses Th1 cell production, as well as IL-1, IL-6, TNF- α , and IFN- γ . Excessive IL-4 production is associated with inflammatory and autoimmune diseases [7].

The second cytokine, IL-10, is an anti-inflammatory cytokine capable of suppressing the effector functions of macrophages, T-cells, and natural killer cells [8]. It promotes B-cell proliferation and immunoglobulin secretion, restores vascular endothelium [9], and has an analgesic effect. Elevated IL-10 levels suppress specific immune responses to Varicella-Zoster virus, contributing to infection chronicity and the development of relapses [10, 11].

IL-17 induces the production of pro-inflammatory cytokines. Excessive IL-17 production is associated with many chronic inflammatory diseases, such as asthma, atopіc dermatitis, and psoriasis [12]. On the other hand, in infectious diseases, IL-17 plays a positive role in protecting against pathogens, particularly bacteria and fungi [13]. We found that IL-17 levels were significantly higher in herpes zoster patients compared to the control group. IL-23, another cytokine investigated in our study, is produced by activated dendritic cells, macrophages, and keratinocytes [14, 15]. It enhances T-cell proliferation and cytotoxicity, induces IFN- γ secretion by T-cells, affects hematopoiesis by increasing neutrophil and platelet production, suppresses erythropoiesis, and induces acute-phase protein production.

Interestingly, our study observed simultaneous increases in IL-4 and IL-17 expression, which is unusual because these cytokines typically negatively regulate each other. However, some studies have shown that Th17 cells producing IL-17 may resist IL-4 suppression, potentially due to their maturation or stabilization process. Authors have demonstrated that after several rounds of stimulation, Th17 cells become significantly resistant to IL-4 suppression [16]. This phenomenon might be related to the chronic exposure of Th17 cells to the VZV antigen during periodic subclinical reactivation episodes, rendering them resistant to IL-4 inhibition.

VZV IgG antibody titers were significantly different in herpes zoster patients compared to the control group ($p < 0.0001$), indicating their effective production and the potential for cytokine production upon repeated antigen exposure. The significantly higher antibody lev-

під час періодичних епізодів субклінічної реактивації, що робить їх стійкими до інгібування IL-4.

Рівні титрів антитіл IgG VZV значно відрізнялися у хворих на оперізувальний герпес порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), це вказувало на те, що їхня продукція ефективна та показує можливість продукції цитокінів при повторному надходженні антигену. Наявність значно вищого рівня антитіл, ніж у контрольній групі, демонструє потенційну ефективність імунної системи у відповідь на цей антиген.

els compared to the control group demonstrate the immune system's potential effectiveness in responding to this antigen.

ВИСНОВКИ

В дослідженні визначено підвищення концентрації цитокінів, відповідальних за клітинний та гуморальний імунітет, що підтверджує активацію імунної системи.

Для профілактики та запобігання реактивації VZV необхідна вакцинація осіб віком 60 років і більше.

CONCLUSIONS

The study identified an increase in the concentration of cytokines responsible for cellular and humoral immunity, confirming the activation of the immune system.

Vaccination is necessary for persons aged 60 years and older to prevent and prevent VZV reactivation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022. T. 14, № 2. 192 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14020192>
2. Kelley A. Herpes zoster: A primary care approach to diagnosis and treatment. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2022. T. 35, № 12. P. 13–18. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000892712.73041>
3. Kaikai S.M., Dowling Evans D. Presentation, Management, and Prevention of Herpes Zoster. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2022. T. 44, № 1. P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000395>
4. Wang Q., Yang L., Li L., Liu C., Jin H., Lin L. Willingness to Vaccinate Against Herpes Zoster and Its Associated Factors Across WHO Regions: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2023. T. 9. e43893 p. DOI: <https://doi.org/10.2196/43893>
5. Yue J., Yao M. Humoral Cytokine Levels in Patients with Herpes Zoster: A Meta-Analysis. *Journal of Pain Research*. 2024. T. 17. P. 887–902. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S449211>
6. Онищенко Н.В. Роль интерлейкина-10 и полиморфизма его гена в течении инфекций, вызванных вирусом ветряной оспы. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. T. 22, № 1(118). С. 66–71. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/download>
7. Чопяк В.В., Гаврилюк А.М., Зубченко С.О. Клінічна імунологія та алергологія. Київ: ВСВ «Медицина», 2024. 479 с. URL: <https://www.medpublish.com.ua/klinichna-imunologija-ta-alergologija-pidruchnik-vv-chopjak-am-gavriljuk-so-zubchenko-ta-in/p-1058.html?srsltid=AfmBOooVLGwVwAzOMMnttTQJabPF1Rl8jPpZayGaf41raeX4MV00nZaU>
8. Nagata K., Nishiyama C. IL-10 in Mast Cell-Mediated Immune Responses: Anti-Inflammatory and Proinflammatory Roles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. T. 22, № 9. 4972 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094972>
9. Gu J., Yuan Y., Wang J., Liu H., Zhang Z., Yan Y. Serum Inflammatory Cytokine Levels in Herpes Zoster Patients and Their Association with Postherpetic Neuralgia: A Prospective Study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2023. T. 29. e941878 p. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.941878>
10. Chen W., Zhu L., Shen L.L., Si S.Y., Liu J.L. T Lymphocyte Subsets Profile and Toll-Like Receptors Responses in Patients with Herpes Zoster. *Journal of Pain Research*. 2023. T. 16. P. 1581–1594. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S405157>
11. Fukuyasu A., Kamata M., Sy Hau C. Serum interleukin-10 level increases in patients with severe signs or symptoms of herpes zoster and predicts the duration of neuralgia. *The Journal of Dermatology*. 2021. T. 48, № 4. P. 511–518. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15818>
12. Zhu Q., Zhao L., Ding H. Interleukins and Psoriasis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2024. T. 28, № 2. P. NP19–NP35. DOI: <https://doi.org/10.1177/12034754241227623>
13. Sahu U., Biswas D., Prajapati V.K. Interleukin-17 – A Multifaceted Cytokine in Viral Infections. *Journal of Cellular Physiology*. 2021. T. 236, № 12. P. 8000–8019. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.30471>

REFERENCES

1. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022;14(2):192. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14020192>
2. Kelley A. Herpes zoster: A primary care approach to diagnosis and treatment. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2022;35(12):13–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000892712.73041>
3. Kaikai SM, Dowling Evans D. Presentation, Management, and Prevention of Herpes Zoster. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2022;44(1):3–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000395>
4. Wang Q, Yang L, Li L, Liu C, Jin H, Lin L. Willingness to Vaccinate Against Herpes Zoster and Its Associated Factors Across WHO Regions: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2023;9:e43893. DOI: <https://doi.org/10.2196/43893>
5. Yue J, Yao M. Humoral Cytokine Levels in Patients with Herpes Zoster: A Meta-Analysis. *Journal of Pain Research*. 2024;17:887–902. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S449211>
6. Onishchenko NV. The role of interleukin-10 and ego gene polymorphism in the course of infections caused by the varicella virus. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020;22(1(118)):66–71. (In Ukrainian). URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/download>
7. Chopyak VV, Gavriljuk AM, Zubchenko SO. Clinical Immunology and Allergology. Kyiv: VSV «Medicine», 2024;479. (In Ukrainian). URL: <https://www.medpublish.com.ua/klinichna-imunologija-ta-alergologija-pidruchnik-vv-chopjak-am-gavriljuk-so-zubchenko-ta-in/p-1058.html?srsltid=AfmBOooVLGwVwAzOMMnttTQJabPF1Rl8jPpZayGaf41raeX4MV00nZaU>
8. Nagata K, Nishiyama C. IL-10 in Mast Cell-Mediated Immune Responses: Anti-Inflammatory and Proinflammatory Roles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4972. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094972>
9. Gu J, Yuan Y, Wang J, Liu H, Zhang Z, Yan Y. Serum Inflammatory Cytokine Levels in Herpes Zoster Patients and Their Association with Postherpetic Neuralgia: A Prospective Study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2023;29:e941878. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.941878>
10. Chen W, Zhu L, Shen LL, Si SY, Liu JL. T Lymphocyte Subsets Profile and Toll-Like Receptors Responses in Patients with Herpes Zoster. *Journal of Pain Research*. 2023;16:1581–94. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S405157>
11. Fukuyasu A, Kamata M, Sy Hau C. Serum interleukin-10 level increases in patients with severe signs or symptoms of herpes zoster and predicts the duration of neuralgia. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(4):511–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15818>
12. Zhu Q, Zhao L, Ding H. Interleukins and Psoriasis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2024;28(2):NP19–35. DOI: <https://doi.org/10.1177/12034754241227623>
13. Sahu U, Biswas D, Prajapati VK. Interleukin-17 – A Multifaceted Cytokine in Viral Infections. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(12):8000–19. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.30471>

14. Wu K.K., Lee M.P., Lee E.B., Wu J.J. Risk of herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2020. Т. 31, № 4. Р. 359–365. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1597246>
15. Krueger J.G., Eyerich K., Kuchroo V.K. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Frontiers in Immunology*. 2024. Т. 15. 1331217 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1331217>
16. Guo K., Zhang X. Cytokines that Modulate the Differentiation of Th17 Cells in Autoimmune Uveitis. *Journal of Immunology Research*. 2021. 6693542 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6693542>
14. Wu KK, Lee MP, Lee EB, Wu JJ. Risk of herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(4):359–65. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1597246>
15. Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1331217. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1331217>
16. Guo K, Zhang X. Cytokines that Modulate the Differentiation of Th17 Cells in Autoimmune Uveitis. *Journal of Immunology Research*. 2021;6693542. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6693542>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Отримані результати потребують подальших досліджень для виявлення ключових імунопатогенетичних особливостей загострення запального процесу, зумовленого вірусом Varicella Zoster.

The results obtained require further research to identify key immunopathogenetic features of the exacerbation of the inflammatory process caused by the Varicella Zoster virus.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors certify that there is no actual or potential conflict 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

Робота не має фінансування.

The work has no funding.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: o.volobyeva@karazin.ua моб.: +38 (099) 048-31-18

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

Volobuieva Olha Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

tel.: +38 (099) 048-31-18

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
15.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-09>
УДК: 616.89-008.441.44:[338.438:338.246]



Відсутність продовольчої безпеки, як мішень превенції суїциду (огляд літератури)

Ротшильд-Варібрус В.З.¹, <https://orcid.org/0009-0006-5571-618X>, e-mail: rothschildacademia@gmail.com

Савіна М.В.², <https://orcid.org/0000-0002-1292-7482>, e-mail: m.savina@karazin.ua

Фріцше Л.М.¹, <https://orcid.org/0009-0003-3456-5771>, e-mail: rothschildacademia@gmail.com

¹Громадська організація «Ротшильдівська академія наук», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Food insecurity as a target for suicide prevention (literature review)

Rothschild-Varibrus V.Z.¹, <https://orcid.org/0009-0006-5571-618X>, e-mail: rothschildacademia@gmail.com

Savina M.V.², <https://orcid.org/0000-0002-1292-7482>, e-mail: m.savina@karazin.ua

Fritzsche L.M.¹, <https://orcid.org/0009-0003-3456-5771>, e-mail: rothschildacademia@gmail.com

¹Public Organization «Rothschild Academy of Sciences», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

суїцид, суїцидальна інтенція, відсутність продовольчої безпеки, просуїцидальний чинник, мішень превенції суїциду.

Для кореспонденції:

Савіна Майя Василівна

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: m.savina@karazin.ua

© Ротшильд-Варібрус В.З.,

Савіна М.В., Фріцше Л.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В огляді подано результат узагальнення англomовних джерел, в яких простежено зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальною поведінкою людини. Дослідження проведене з метою аналітичного виокремлення нової мішені превенції суїциду. Перевірялось припущення, що відсутність продовольчої безпеки може бути просуїцидальним чинником, тобто таким, що підвищує рівні суїцидальної активності та суїцидальної смертності, і через те може бути мішенню превенції суїциду.

Відсутність доступу до якісного та достатнього харчування є значним психологічним, соціально-економічним і медичним викликом. Це сприяє підвищенню рівня депресії, тривожності та суїцидальної поведінки, особливо серед вразливих груп населення (підлітки, студенти, люди похилого віку, ветерани).

Мета роботи – проаналізувати стан наявних досліджень щодо впливу відсутності продовольчої безпеки на психічне здоров'я, зокрема на ризик виникнення суїцидальної поведінки, а також визначення ключових напрямків та інструментів, які можуть бути використані для запобігання суїцидам через покращення продовольчої безпеки.

Матеріали та методи. Систематичний огляд літератури за останні 5 років із міжнародних баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science). Контент-аналіз досліджень і звітів для виявлення основних гіпотез та взаємозв'язків. Міждисциплінарний підхід із використанням знань із психології, соціології, економіки та медицини.

Результати та їх обговорення. Дослідження підтвердило, що продовольча безпека відіграє ключову роль у підтримці психічного здоров'я, а її відсутність є значущим фактором ризику розвитку суїцидальної поведінки.

Вплив продовольчої незабезпеченості на психічне здоров'я: люди, які стикаються з дефіцитом продовольства, частіше зазнають тривожності, депресії та суїцидальних думок. Наприклад, у США молодь із недостатньою продовольчою безпекою мала втричі вищі шанси на розвиток суїцидальних ідей порівняно з їх однолітками, які не стикалися з цією проблемою. В Танзанії серед школярів, що потерпають від нестачі харчування, частота суїцидальних спроб була вдвічі вищою, ніж у їхніх забезпечених ровесників.

Глобальні тенденції: на африканському континенті регіони з хронічним дефіцитом продовольства демонструють значний рівень суїцидальних думок – до 30% серед дорослого населення. У Канаді дослідники виявили, що гострий брак харчів пов'язаний зі зниженням тривалості життя та збільшенням ризику самогубств. Серед літніх людей у країнах із низьким рівнем доходу недостатнє харчування утрічі підвищувало ймовірність спроб самогубства.

Молодь та студенти – особливо вразливі групи: відсутність продовольчої безпеки особливо гостро впливає на психічне здоров'я підлітків і студентів. У Канаді до 13% підлітків із нестачею продовольства повідомляли про суїцидальні думки. Університетські студенти в Бангладеш також виявилися вразливою групою: 75,5% із них стикалися з продовольчою незабезпеченістю, що супроводжувалося високою поширеністю суїцидальних ідей, планів та спроб.

Проблеми військових ветеранів: серед ветеранів збройних сил у США відсутність продовольчої безпеки асоціювалася зі збільшенням ризику суїцидальних думок майже вчетверо. Особливо високий ризик фіксувався у тих, хто також мав психічні розлади.

Соціальні механізми впливу: недостатність харчування породжує стрес, почуття соціальної ізоляції та безнадійності – чинники, що значно підвищують імовірність суїцидальних думок. Встановлено, що до 46% цього зв'язку опосередковані стресовими переживаннями та ізолюваністю.

Неоднорідність даних та методології: окремі аспекти дослідження залишаються нерівномірно висвітленими. Відмінності у підходах до вимірювання продовольчої незабезпеченості ускладнюють порівняння результатів, проте всі джерела підтверджують її суттєвий вплив на психічне благополуччя.

Результати дослідження вказують на необхідність комплексного підходу до вирішення проблеми продовольчої безпеки. Визнання її відсутності як важливого фактора ризику для психічного здоров'я відкриває можливість для розробки цільових програм превенції суїцидів. Забезпечення доступу до якісного харчування, проведення локальних досліджень, а також включення параметра продовольчої безпеки у плани національної політики можуть значно знизити ризики розвитку суїцидальної поведінки. Зокрема, створення регіональних програм підтримки, спрямованих на вразливі групи, дозволить забезпечити не лише фізичний, а й психологічний добробут населення.

Результати підтверджують, що продовольча безпека є не лише соціально-економічною, а й суттєвою психологічною категорією, яка потребує уваги як наукової спільноти, так і урядів.

Висновки. Продовольча безпека виходить за межі забезпечення фізичних потреб і охоплює комплексні соціально-економічні та психологічні виклики. Її забезпечення є важливим кроком до збереження психічного здоров'я та життя людей у всьому світі. Відсутність продовольчої безпеки є значущим соціально-економічним і психологічним фактором, що сприяє підвищенню ризику суїцидальної поведінки серед різних категорій населення. Її вплив простежується як у країнах із низьким рівнем доходу, так і у високорозвинених державах, що підтверджує глобальний характер цієї проблеми. Продовольча незабезпеченість викликає стрес, почуття безнадійності та соціальної ізоляції, що опосередковують її вплив на розвиток суїцидальних думок і поведінки. До 46% зв'язку між нестачею продовольства та суїцидальністю пояснюється саме цими факторами.

Визнання відсутності продовольчої безпеки, як мішені превенції суїцидів, відкриває нові можливості для зниження соціальної напруги та збереження життя людей.

Для цитування:

Ротшильд-Варібрус В.З., Савіна М.В., Фріцше Л.М. Відсутність продовольчої безпеки, як мішень превенції суїциду (огляд літератури). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 542–559. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-09>

Key words:

suicide, suicidal intent, food insecurity, pro-suicidal factor, suicide prevention target

For correspondence:

Savina Maiia Vasylyvna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of neurology, psychiatry, narcology and medical psychology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: m.savina@karazin.ua

© Rothschild-Varibrus V.Z.,
Savina M.V., Fritzsche L.M., 2024

ABSTRACT

Background. The review presents a summary of English-language sources that explore the relationship between food insecurity and suicidal behavior in humans. The study was conducted to analytically identify a new target for suicide prevention. The hypothesis was tested that food insecurity could be a pro-suicidal factor, i.e., one that increases levels of suicidal activity and mortality, and thus serves as a potential target for suicide prevention.

The lack of access to adequate and quality nutrition poses a significant psychological, socio-economic, and medical challenge. It contributes to elevated levels of depression, anxiety, and suicidal behavior, particularly among vulnerable population groups such as adolescents, students, older adults, and veterans.

Purpose – the study aims to analyze the impact of food insecurity on mental health and suicidal behavior. It identifies the potential of leveraging food security improvement approaches for suicide prevention.

Materials and Methods. A systematic review of the literature from the past five years using international databases (PubMed, Scopus, Web of Science). Content analysis of studies and reports to uncover key hypotheses and relationships. A multidisciplinary approach, integrating insights from psychology, sociology, economics, and medicine.

Results and discussion. The study confirms that food security plays a vital role in supporting mental health, while its absence is a significant risk factor for developing suicidal behavior.

Impact of Food Insecurity on Mental Health: Individuals experiencing food deficits are more prone to anxiety, depression, and suicidal thoughts. For example, in the United States, youth with insufficient food security were three times more likely to develop suicidal ideation compared to their food-secure peers. In Tanzania, school-children suffering from food scarcity had twice the frequency of suicide attempts as their well-fed counterparts.

Global Trends: Regions in Africa with chronic food shortages report high levels of suicidal thoughts – up to 30% among adults. In Canada, acute food deprivation was linked to reduced life expectancy and increased suicide risk. Among older adults in low-income countries, inadequate nutrition tripled the likelihood of suicide attempts.

Youth and Students as Vulnerable Groups: Food insecurity profoundly impacts the mental health of adolescents and students. In Canada, up to 13% of adolescents facing food insecurity reported suicidal thoughts. Similarly, in Bangladesh, 75.5% of university students experienced food insecurity, which was associated with high rates of suicidal ideation, plans, and attempts.

Challenges Faced by Military Veterans: Among U.S. military veterans, food insecurity was associated with nearly a fourfold increase in the risk of suicidal thoughts. This risk was particularly pronounced among those with co-existing mental health disorders.

Social Mechanisms of Influence: Food insufficiency leads to stress, feelings of social isolation, and hopelessness – factors that significantly increase the likelihood of suicidal thoughts. It was found that up to 46% of this link is mediated by stress and isolation.

Heterogeneity in Data and Methodology: Some aspects of the research remain unevenly addressed. Differences in measuring food insecurity complicate the comparison of results; however, all sources confirm its substantial impact on mental well-being.

The results highlight the need for a comprehensive approach to addressing food security issues. Recognizing the absence of food security as a major risk factor for mental health opens new avenues for developing targeted suicide prevention programs. Ensuring access to quality food, conducting localized research, and integrating food security parameters into national policy plans can significantly reduce suicide risks. Notably, the creation of regional support programs targeting vulnerable groups can ensure both physical and psychological well-being.

Conclusion – The findings confirm that food security is not merely a socio-economic issue but also a crucial psychological category that demands attention from both the scientific community and governments. Ensuring food security transcends the fulfillment of physical needs, encompassing complex socio-economic and psychological challenges. Its provision is a vital step toward preserving mental health and saving lives globally. Recognizing food insecurity as a target for suicide prevention offers new opportunities to alleviate social tension and safeguard human lives.

For citation:

Rothschild-Varibrus VZ, Savina MV, Fritzsche LM. Food insecurity as a target for suicide prevention (literature review). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):542–559. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-09>

ВСТУП

Сучасний світ стикається з численними викликами, серед яких особливо гостро постає проблема продовольчої безпеки. Відсутність доступу до якісного та достатнього харчування є не лише соціально-економічною, а й значною мірою психологічною проблемою, яка впливає на добробут людей. Одним із найбільш тривожних аспектів цієї ситуації є її взаємозв'язок із рівнем психічного здоров'я населення, включаючи ризики розвитку суїцидальних тенденцій. Встановлення чітких зв'язків між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальністю може стати вагомим внеском у створення ефективних програм превенції, спрямованих на зменшення соціальної напруги та збереження життя людей.

Актуальність проблеми продовольчої безпеки має глобальний характер, проте її наслідки особливо відчутні у країнах із низьким рівнем доходу, а також

INTRODUCTION

The modern world faces numerous challenges, among which the issue of food security is particularly acute. Lack of access to quality and sufficient nutrition is not only a socio-economic problem but also significantly a psychological issue that impacts people's well-being. One of the most concerning aspects of this situation is its interrelation with the mental health status of the population, including the risks of developing suicidal tendencies. Establishing clear links between food insecurity and suicidality could make a significant contribution to creating effective prevention programs aimed at reducing social tension and preserving human lives.

The relevance of food security as a global problem is undeniable; however, its consequences are especially pronounced in low-income countries and regions experiencing economic crises, armed conflicts, or environmental disasters. Food shortages impose additional psycho-

у регіонах, що переживають економічні кризи, збройні конфлікти чи екологічні катастрофи. Нестача харчових ресурсів створює додатковий психологічний тиск, сприяючи виникненню депресивних станів, тривожності та інших психічних розладів, які є чинниками суїцидальної поведінки. У цьому контексті дослідження взаємозв'язку між продовольчою безпекою та ризиками суїциду є надзвичайно важливим для розробки ефективних стратегій превенції, що враховують не лише медичні, а й соціально-економічні аспекти. Актуальність теми також зумовлена потребою в інтегрованому підході до вирішення проблеми, який включатиме міждисциплінарні дослідження та співпрацю міжнародних організацій, урядів і громадського сектора.

Мета роботи – проаналізувати стан наявних досліджень щодо впливу відсутності продовольчої безпеки на психічне здоров'я, зокрема на ризик виникнення суїцидальної поведінки, а також визначення ключових напрямків та інструментів, які можуть бути використані для запобігання суїцидам через покращення продовольчої безпеки.

logical stress, contributing to depression, anxiety, and other mental disorders, which are significant factors in suicidal behavior. This study is particularly relevant as it addresses the pressing need to explore the interconnection between food security and mental health in order to design effective strategies for suicide prevention that encompass both medical and socio-economic aspects.

The urgency of the topic is further emphasized by the necessity of adopting an integrated approach to the issue. Such an approach involves interdisciplinary research and collaboration among international organizations, governments, and the public sector. This ensures comprehensive problem-solving and paves the way for innovative solutions that address the root causes of food insecurity and its psychological implications.

The objective of this work is to analyze the state of existing research on the impact of food insecurity on mental health, particularly the risk of suicidal behavior, and to identify key directions and tools that can be used to prevent suicides through improving food security.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Були використані дослідження, що розглядають соціально-економічні чинники суїцидальної поведінки, з акцентом на регіони з високим рівнем продовольчої нестабільності. Дані статистичних агентств і національних урядів щодо рівня продовольчої безпеки, суїцидальних показників та супутніх факторів; рецензовані наукові статті, опубліковані у міжнародних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science) за останні 5 років; аналітичні звіти міжнародних організацій щодо продовольчої безпеки та психічного здоров'я.

У процесі підготовки оглядової статті використовувались такі методи:

1. *Систематичний огляд літератури*: пошук, відбір і аналіз джерел, що стосуються теми дослідження, з метою узагальнення ключових висновків.

2. *Контент-аналіз*: вивчення текстів досліджень і звітів для визначення основних тем, гіпотез та інтерпретацій.

3. *Метод порівняння*: порівняння даних із різних джерел для виявлення закономірностей і відмінностей у підходах до дослідження взаємозв'язку продовольчої безпеки та психічного здоров'я.

Також використовувався міждисциплінарний підхід, що полягав у інтеграції знань із галузей психології, соціології, економіки та охорони здоров'я для всебічного висвітлення проблеми.

Ці методи дозволяють створити комплексний огляд сучасного стану досліджень у цій сфері, виявити прогалини в знаннях та запропонувати рекомендації для подальших досліджень і практичних дій.

The study utilized research examining the socio-economic factors of suicidal behavior, focusing on regions with high levels of food instability. Data from statistical agencies and national governments on food security levels, suicide rates, and associated factors were used, as well as peer-reviewed scientific articles published in international databases (PubMed, Scopus, Web of Science) over the past five years, and analytical reports from international organizations on food security and mental health.

In preparing the review article, the following methods were employed:

1. *Systematic literature review*: search, selection, and analysis of sources related to the research topic to summarize key findings.

2. *Content analysis*: examination of research texts and reports to identify main themes, hypotheses, and interpretations.

3. *Comparative method*: comparison of data from different sources to identify patterns and differences in approaches to studying the relationship between food security and mental health.

An interdisciplinary approach was also applied, integrating knowledge from psychology, sociology, economics, and healthcare to comprehensively address the problem.

These methods provide a comprehensive review of the current state of research in this field, identify knowledge gaps, and offer recommendations for further research and practical actions.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Продовольча безпека визначається чинним законодавством як захищеність життєвих інтересів людини, яка виражається у гарантуванні державою безперешкодного економічного доступу людини до

Food security is defined by current legislation as the protection of an individual's vital interests, expressed in the state's guarantee of unobstructed economic access to food to sustain their normal life

продуктів харчування з метою підтримання її звичайної життєвої діяльності» (Розділ I, ст. 2, п. 2.13. Закону України «Про державну підтримку сільського господарства України») [1].

Продовольча безпека в ієрархії різних видів безпеки займає особливе місце, оскільки нормальні й повноцінні продукти харчування не мають альтернативних замінників [2]. Незважаючи на значний масив досліджень проблематики продовольчої безпеки у мирний час [3–5], як і в умовах повномасштабних воєнних дій, з якими стикнулася Україна починаючи з 24 лютого 2022 р. [6], деякі питання залишаються осторонь, а саме питання медичних ризиків, виникнення яких обумовлено вимушеним голодуванням, відсутністю або критичним зниженням рівня продовольчої безпеки.

Відповідно до світової статистики, щорічно близько 800 000 людей у світі завершують своє життя самогубством [7]. На країни з низьким та середнім рівнем доходу припадає 79% врахованих самогубств [8]. Одним із критеріїв віднесення країни до груп «країни з низькими доходами» та «країни з доходами нижчими за середні», згідно з класифікацією Світового банку, є дефіцит продовольства, який вказує на відсутність або небезпечне зниження продовольчої безпеки [9]. У зв'язку з тим, що більшість самогубств у світі припадає на країни з проблемним станом продовольчої безпеки, закономірним, на наш погляд, є питання про наявність та ступінь вивченості зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки із суїцидальною поведінкою.

Дослідження проведене з метою аналітичного виокремлення нової мішені превенції суїциду. Перевірялось припущення, що відсутність продовольчої безпеки може бути просуїцидальним чинником, тобто таким, що підвищує рівні суїцидальної активності та суїцидальної смертності, і через те – мішенню превенції суїциду. Через брак вітчизняних публікацій за темою дослідження, аналізувалися виключно іноземні (англомовні) джерела. Систематичний пошук був проведений на електронних ресурсах PsycINFO, PubMed, SciELO за період з 2019 по 2024 роки з використанням ключових слів: «суїцид», «суїцидальна інтенція», «відсутність продовольчої безпеки», «просуїцидальний чинник», «мішень превенції суїциду».

Зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальними ідеями серед молодих людей у Сполучених Штатах Америки було простежено у дослідженні Nagata Jason M., Kartika Palar, Holly C. Gooding та ін. (2019). Використовуючи дані з четвертої хвилі Національного лонгітюдного дослідження здоров'я підлітків та дорослих (Add Health), автори встановили, що молоді люди з відсутністю продовольчої безпеки мали значно вищі шанси виникнення суїцидальних ідей порівняно з їхніми однолітками, які мали продовольчу безпеку (скориговане ставлення шансів [AOR] 3,34 проти 2,76, $p < 0.001$) [10].

F.K. Shayo, P.S. Lawala (2019) провели оцінку зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальною поведінкою школярів у Танзанії. Дослідження ґрунтувалося на вторинному аналізі матеріалів GSHS (Глобального обстеження здоров'я учнів) проведеного в країні у 2014 році. Вибірку склали 3793 респондента. Первинною незалежною змінною була «відсутність

activities (Section I, Article 2, Clause 2.13 of the Law of Ukraine «On State Support for Agriculture of Ukraine») [1].

Food security occupies a special place in the hierarchy of various types of security because normal and adequate food products have no alternative substitutes [2]. Despite the significant body of research on food security issues in peacetime [3–5], as well as during the large-scale military actions faced by Ukraine since February 24, 2022 [6], certain issues remain unexplored, particularly the medical risks associated with forced starvation, lack, or critical decline in food security.

According to global statistics, approximately 800,000 people worldwide take their own lives annually [7]. Low- and middle-income countries account for 79% of reported suicides [8]. One criterion for classifying countries as «low-income» or «lower-middle-income», according to the World Bank classification, is food scarcity, which indicates the absence or dangerous reduction of food security [9]. Since the majority of suicides globally occur in countries with problematic food security, it is logical, in our view, to question the existence and degree of study of the connection between the absence of food security and suicidal behavior.

This study aimed to analytically isolate a new target for suicide prevention. The hypothesis tested was that food insecurity might act as a pro-suicidal factor, meaning it increases the levels of suicidal activity and mortality, thereby serving as a target for suicide prevention. Due to the lack of domestic publications on the subject, only foreign (English-language) sources were analyzed. A systematic search was conducted on the electronic resources PsycINFO, PubMed, and SciELO for the period from 2019 to 2024 using the keywords: «suicide», «suicidal intent», «food insecurity», «pro-suicidal factor», and «suicide prevention target».

Nagata Jason M., Kartika Palar, Holly C. Gooding, et al. (2019) explored the connection between food insecurity and suicidal ideation among young people in the United States. Using data from the fourth wave of the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health), the authors found that young individuals experiencing food insecurity were significantly more likely to have suicidal thoughts compared to their food-secure peers (adjusted odds ratio [AOR] 3.34 vs. 2.76, $p < 0.001$) [10].

F.K. Shayo and P.S. Lawala (2019) evaluated the association between food insecurity and suicidal behavior among schoolchildren in Tanzania. This study was based on a secondary analysis of data from the Global School-Based Student Health Survey (GSHS) conducted in the country in 2014. The sample included 3,793 respondents. The primary independent variable was «food insecurity» (FI), and the dependent variables were «suicidal ideation» (SI) and «suicide attempts» (SA). Pearson's chi-square test and multivariate logistic regression were used to evaluate the relationship between the variables. Among the sample, 254 (6.7%) schoolchildren experienced food shortages and were categorized as FI by the authors. Compared to food-secure schoolchildren, those with FI exhibited significantly higher levels of suicidal behavior. Specifically,

продовольчої безпеки» (food insecurity – FI), залежними змінними – «думки про самогубство» (suicide ideation – SI) та «спроба самогубства» (suicide attempt – SA). Оцінюючи зв'язок між змінними автори використовували критерій Пірсона (χ^2) і багатомірну логістичну регресію. 254 (6,7%) школяра у вибірці зазнавали нестачі продовольства та були віднесені авторами до категорії осіб з FI. У порівнянні зі школярами, достатньо забезпеченими продуктами харчування, у школярів із FI вираженість суїцидальних проявів була значно вище. Зокрема, у школярів із FI частіше виникали суїцидальні думки і вони частіше робили суїцидальні спроби: (AOR; 1,8 95% CI 1,3–2,5, $p < 0,001$) та AOR; 2,4, 95% CI 1,7–3, 3; $p < 0,001$). Відсутність продовольчої безпеки автори визначили як незалежний предиктор суїцидальної поведінки. Висловлено думку, що втручання, спрямоване на забезпечення продовольчої безпеки на шкільному рівні, може захистити підлітків з голодуючих сімей від суїцидальної поведінки [11].

A.C. Sweetland, A. Pala Norcini, J. Mootz та ін. (2019) вивчили поширеність і зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки, психічними розладами та суїцидальними думками у трьох групах сільських поселень в Африці на південь від Сахари. У вибірку було включено 1142 особи з трьох сільських поселень у Нігерії ($n = 380$), Уганді ($n = 380$) та Гані ($n = 382$). Відсутність продовольчої безпеки вимірювалася на основі кількості місяців у попередньому році, коли сім'я респондента повідомляла, що «не може собі дозволити два повноцінні прийоми їжі на день». Наявність/відсутність психічного розладу встановлювалася за допомогою шкали Kessler Psychological Distress Scale (KPDS), а суїцидальних думок – за допомогою Шкали первинної оцінки психічних розладів (The Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD). Поширеність осіб з помірними або тяжкими психічними розладами в Нігерії, Уганді та Гані становила 35,5%, 30,8% та 30,4%, а рівень суїцидальних думок – 29,7%, 21, 3% та 10,9%, відповідно. Ризик суїцидальних думок був пов'язаний з відсутністю продовольчої безпеки в Нігерії, жіночою статтю та літнім віком в Уганді [12].

F. Men, C. Gundersen, M.L. Urquia, V. Tarasuk (2020) у популяційному ретроспективному когортному дослідженні простежили зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки домогосподарств та смертністю у Канаді. У фокусі уваги авторів знаходився передбачуваний зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки в сім'ї та смертністю від усіх, і від конкретних причин.

Під час встановлення статусу «відсутність продовольчої безпеки» у канадських дорослих автори спиралися на результати Обстеження здоров'я населення Канади за 2005–2017 роки; при оцінюванні структури передчасної смертності серед респондентів – на базу даних статистики природного руху населення Канади за 2005–2017 роки. Застосувавши Cox survival analyses до пов'язаних наборів даних, автори порівняли загальну смертність дорослого населення з небезпечною смертністю з усіх причин та небезпечною смертністю з причини відсутності продовольчої безпеки у домогосподарстві. У ході дослідження було встановлено, що з 510 010 відібраних дорослих (3 390 500 людино-років), 25 460 померли

FI schoolchildren were more likely to have suicidal thoughts (AOR 1.8, 95% CI 1.3–2.5, $p < 0.001$) and suicide attempts (AOR 2.4, 95% CI 1.7–3.3, $p < 0.001$). The authors identified food insecurity as an independent predictor of suicidal behavior and suggested that school-level food security interventions could protect adolescents from food-insecure families against suicidal behavior [11].

A.C. Sweetland, A. Pala Norcini, J. Mootz, et al. (2019) examined the prevalence and association between food insecurity, mental disorders, and suicidal ideation in three rural settlements in sub-Saharan Africa. The sample included 1,142 individuals from Nigeria ($n = 380$), Uganda ($n = 380$), and Ghana ($n = 382$). Food insecurity was measured based on the number of months in the previous year that the respondent's family reported being unable to afford two full meals per day. Mental disorders were assessed using the Kessler Psychological Distress Scale (K10), and suicidal ideation was measured with the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD). The prevalence of moderate or severe mental disorders was 35.5% in Nigeria, 30.8% in Uganda, and 30.4% in Ghana, while the prevalence of suicidal ideation was 29.7, 21.3, and 10.9%, respectively. Suicidal ideation risk was linked to food insecurity in Nigeria and to female gender and older age in Uganda [12].

F. Men, S. Gundersen, M.L. Urquia, V. Tarasuk (2020) conducted a population-based retrospective cohort study on the relationship between household food insecurity and mortality in Canada. They focused on the predicted connection between household food insecurity and mortality from all and specific causes. Food insecurity status among Canadian adults was determined using data from the Canadian Community Health Survey (2005–2017), and mortality patterns were analyzed using linked vital statistics data. Cox survival analyses compared the mortality risks among food-secure and food-insecure adults. The study revealed that of the 510,010 adults (3,390,500 person-years) surveyed, 25,460 died prematurely by 2017. Mortality rates for food-secure individuals and those with marginal, moderate, and severe food insecurity were 736, 752, 834, and 1,124 per 100,000 person-years, respectively. Adjusted hazard ratios (HRs) for premature mortality from all causes were 1.10 (95% CI 1.03–1.18) for marginal, 1.11 (95% CI 1.05–1.18) for moderate, and 1.37 (95% CI 1.27–1.47) for severe food insecurity. Adults experiencing severe food insecurity died an average of 9 years earlier than their food-secure counterparts (mean age of 59.5 vs. 68.9 years). Severe food insecurity was consistently associated with higher mortality risks from all causes except cancer, with the strongest associations observed for infectious diseases (HR 2.24, 95% CI 1.42–3.55), unintentional injuries (HR 2.69, 95% CI 2.04–3.56), and suicides (HR 2.21, 95% CI 1.50–3.24). The authors concluded that Canadian adults from food-insecure households were more likely to die prematurely, emphasizing food insecurity as a significant social determinant of mortality [13].

A.D. Brown et al. (2022) investigated the relationship between food insecurity and suicidal behavior

передчасно до 2017 року. Смертність дорослих, які мали продовольчу безпеку, та осіб, які відчували незначну, помірну та серйозну нестачу продовольства, складала 736, 752, 834 та 1124 на 100 000 людей-років, відповідно. Кориговані коефіцієнти ризику передчасної смертності (КР) від усіх причин для граничної, помірної та тяжкої нестачі продовольства склали 1,10 (95% CI 1,03–1,18), 1,11 (95% CI 1,05–1,18) та 1,37 (95% CI 1,27–1,47), відповідно. Серед дорослих, які померли передчасно, ті, хто відчував гостру нестачу продовольства, померли в середньому на 9 років раніше, ніж їхні однолітки, які мали безпечне харчування (вік 59,5 проти 68,9 року). Серйозний брак продовольства постійно асоціювався з вищою смертністю з усіх причин смерті, крім раку; асоціація була особливо вираженою для інфекційно-паразитарних захворювань (скоригований КР = 2,24, 95% CI 1,42–3,55), ненавмисних травм (скоригований КР = 2,69, 95% CI 2,04–3,56) і самогубств (скоригований КР = 2,21, 95% CI 1,50–3,24). Зроблено висновок, що канадські дорослі з домогосподарств, які відчувають брак продовольства, з більшою ймовірністю помруть передчасно, ніж однолітки, які мають продовольчу безпеку. При плануванні зусиль скорочення передчасної смертності авторами запропоновано розглядати відсутність продовольчої безпеки як значущу соціальну детермінанту [13].

У дослідженні A.D. Brown та ін. (2022) простежено зв'язок між переживанням продовольчої незабезпеченості (відсутності продовольчої безпеки – Food insecurity – FI) та суїцидальною поведінкою у старшокласників США. У дослідженні було використано об'єднані дані з 11 штатів, які були отримані під час вивчення ризикованої поведінки молоді у 2017 році. Аналітичну вибірку склали 26962 та 24051 учнів старших класів. Оцінку стратифікованих за расовою/етнічною належністю та статтю коефіцієнтів поширеності (prevalence ratios – PRs) проводили за допомогою моделей регресії Пуассона. 10,8% респондентів повідомили про FI. У респондентів, які відчували FI, був підвищений ризик суїцидальної поведінки (роздуми чи планування самогубства та спроби самогубства принаймні один раз протягом року до опитування), незалежно від їхньої раси/етнічної приналежності чи статі. Значення PRs варіювалися від 1,9 (95% [confidence interval – CI]: 1,8, 2,0) до 3,1 (CI: 2,7, 3,6). Це дослідження підкреслює значущі зв'язки між переживанням FI та ризиком самогубства серед старшокласників усіх рас/етнічних груп та статей. Зв'язки, встановлені між переживанням FI та ризиком самогубства у цьому дослідженні, підтверджують необхідність розширення послуг з охорони психічного здоров'я та профілактичних програм для старшокласників, які мають FI. Висловлено думку, що одним із можливих напрямків превенції самогубств було б розширення та/або перепроектування поточних шкільних програм сніданків та обідів у США та літніх програм, щоб вони краще охоплювали старшокласників [14].

Метою дослідження L. Smith, J.I. Shin, C. Carmichael та ін. (2022), було вивчення зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки, суїцидальними думками та спробами самогубства у дорослих віком ≥ 50 років із шести країн з низьким та середнім рівнем доходу (LMICs). Авторами було проаналізовано перехресні

among U.S. high school students. Data were derived from 11 states participating in the 2017 Youth Risk Behavior Surveillance. Analytical samples included 26,962 and 24,051 high school students. Prevalence ratios (PRs) stratified by race/ethnicity and gender were calculated using Poisson regression models. Among respondents, 10.8% reported food insecurity. Those experiencing FI had an increased risk of suicidal behavior (thinking, planning, or attempting suicide at least once in the year prior to the survey), regardless of race/ethnicity or gender, with PRs ranging from 1.9 (95% CI: 1.8–2.0) to 3.1 (95% CI: 2.7–3.6). This study underscores the significant associations between FI and suicide risk among high school students and highlights the need to expand mental health and preventive programs for food-insecure adolescents. The authors suggested revising existing school meal programs and summer food initiatives to better address the needs of high school students [14].

The aim of the study by L. Smith, J.I. Shin, C. Carmichael, et al. (2022) was to examine the association between food insecurity, suicidal ideation, and suicide attempts among adults aged ≥ 50 years in six low- and middle-income countries (LMICs). The authors analyzed cross-sectional data from local communities collected in the World Health Organization's Study on Global Ageing and Adult Health. Self-reported information was gathered on suicidal thoughts and attempts within the past 12 months. Food insecurity over the past 12 months was assessed through two questions regarding the frequency of inadequate nutrition and hunger due to a lack of food. Multivariate logistic regression analysis was conducted to evaluate the relationship between food insecurity and suicidal ideation or attempts.

The final analytical sample included 34,129 individuals aged ≥ 50 years [mean (SD) age: 62.4 (16.0) years; 52.1% women]. Severe food shortages in adults aged ≥ 50 years from LMICs were associated with a significantly higher risk of suicidal ideation (2.78 times higher; 95% CI: 1.73–4.45). Moderate and severe food insecurity were associated with 2.59 (95% CI: 1.35–4.97) and 5.15 (95% CI: 2.52–10.53) times higher likelihood of suicide attempts, respectively. The study concluded that food insecurity is positively associated with suicidal ideation and attempts. The authors suggested that improving food security among older adults in LMICs could reduce suicidal ideation and attempts [15].

The study by T. Steare, G. Lewis, S. Evans-Lacko, et al. (2023) examined national-level factors linking food insecurity with suicidal thoughts and behaviors in school-aged adolescents. The authors analyzed data from 309,340 adolescents from 83 countries participating in the Global School-Based Health Survey between 2003 and 2018. The prevalence of suicidal thoughts and behaviors was compared between adolescents with and without food insecurity. Poisson regression was used for analysis.

The study found that suicidal ideation, suicide planning, and suicide attempts were more common among adolescents with food insecurity compared to those with food security in 72, 78, and 90% of countries, respectively. The study concluded that food insecurity may contribute to the development of suicidal thoughts

дані місцевих спільнот із дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я з проблем глобального старіння та здоров'я дорослих. Було зібрано інформацію, яку повідомляли самі учасники про суїцидальні думки і спроби самогубства протягом останніх 12 місяців. Відсутність продовольчої безпеки за останні 12 місяців оцінювалася за допомогою двох питань про частоту недостатнього харчування та голод через брак їжі. Багатоваріантний логістичний регресійний аналіз було проведено для оцінки зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальними думками чи спробами самогубства. Остаточна аналітична вибірка включала 34 129 осіб віком ≥ 50 років [середній (SD) вік 62,4 (16,0) року; 52,1% жінки]. Встановлено, що серйозна нестача продовольства у дорослих віком ≥ 50 років з низьким та середнім рівнем доходу була пов'язана зі значним у 2,78 (95% SI = 1,73–4,45) рази вищим ризиком виникнення суїцидальних думок, тоді як помірна та тяжка форма відсутності продовольчої безпеки була пов'язана з 2,59 (95% SI = 1,35–4,97) і в 5,15 (95% SI = 2,52–10,53) рази вищою ймовірністю спроб самогубства, відповідно. Зроблено висновок, що відсутність продовольчої безпеки позитивно пов'язана із суїцидальними думками та спробами самогубства. Висловлено припущення, що підвищення рівня продовольчої безпеки серед людей похилого віку в країнах з низьким і середнім рівнем доходу може привести до зниження суїцидальних думок та спроб самогубства [15].

У дослідженні Т. Steare, G. Lewis, S. Evans-Lacko та ін. (2023) були вивчені національні чинники зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальними думками й поведінкою у підлітків-школярів. Автори проаналізували дані про 309 340 підлітків із 83 країн, які брали участь у Глобальному обстеженні здоров'я школярів у період з 2003 по 2018 рік. Порівнювалася поширеність суїцидальних думок та поведінки серед підлітків з відсутністю та наявністю продовольчої безпеки. При оцінюванні результатів використовувалася регресія Пуассона. У ході дослідження було встановлено, що суїцидальні думки, планування самогубства та спроби самогубства були більш поширеними серед підлітків з відсутністю продовольчої безпеки порівняно з підлітками з продовольчою безпекою у 72, 78 та 90% країн відповідно. Зроблено висновок, що відсутність продовольчої безпеки може сприяти розвитку суїцидальних думок та поведінки у підлітків. Дані дослідження наголошують на значущості відсутності продовольчої безпеки у розвитку суїцидальних думок та поведінки. Зроблено припущення, що відсутність продовольчої безпеки може розглядатися як важлива ціль превенції самогубств серед підлітків [16].

Дослідження J. Tetteh, G. Ekem-Ferguson, E. Nii-Boye Quarshie та інш. (2023) було спрямоване на оцінку поширеності відсутності продовольчої безпеки (Food Insecurity (FI)) та факторів, пов'язаних з FI, також подальшу кількісну оцінку впливу FI на вживання психоактивних речовин та суїцидальну поведінку (думки, планування та неодноразові спроби самогубства) серед школярів Африки. Дослідження включало вторинний аналіз переписних даних Глобального дослідження здоров'я школярів (GSHS),

and behaviors in adolescents. These findings highlight the importance of addressing food insecurity as a significant factor in adolescent suicidal ideation and behavior. The authors suggested that food insecurity could be considered a critical target for suicide prevention efforts among adolescents [16].

The study by J. Tetteh, G. Ekem-Ferguson, E. Nii-Boye Quarshie, et al. (2023) aimed to evaluate the prevalence of food insecurity (FI) and its associated factors, as well as to quantify the impact of FI on substance use and suicidal behavior (ideation, planning, and multiple attempts) among African schoolchildren. The study involved secondary analysis of cross-sectional data from the Global School-Based Health Survey (GSHS) conducted in Africa.

The authors used Poisson regression with double selection least absolute shrinkage and selection operator (DSLASSOPM) to assess risk factors associated with FI and employed coarsened exact matching with DSLASSOPM to evaluate the impact of FI on the outcomes. Meta-analysis was conducted to identify heterogeneity between countries in FI prevalence and the prevalence ratios for substance use and suicidal behavior.

The study involved 34,912 school-aged adolescents. The cumulative prevalence of FI over 30 days was 11.1% (95% CI: 9.1–18.6), ranging from 6.7% (95% CI: 5.0–8.3) in Tanzania to 18.4% (95% CI: 14.4–22.4) in Benin. Combined prevalence ratios for substance use, suicidal ideation, suicide planning, and repeat suicide attempts among adolescents with food insecurity were 1.92 (95% CI: 1.69–2.16), 1.56 (95% CI: 1.46–1.66), 1.50 (95% CI: 1.41–1.58), and 1.90 (95% CI: 1.73–2.07), respectively. The study identified a high prevalence of food insecurity in West Africa and a strong positive association between FI and substance use, as well as suicidal behavior [17].

The study by J. Lee, T.Y. Pak (2023) investigated the longitudinal associations between food insecurity (FI) and suicidal ideation (SI), as well as the mitigating role of intervention programs. Data were analyzed from the Korean Welfare Panel Study conducted from 2012 to 2019. The analytical sample consisted of men and women aged ≥ 65 years at baseline ($n = 4,425$) with annual follow-ups over an average of 6.58 years. Conditional fixed-effects logistic regressions were used to examine:

- 1) the association between food insecurity and suicidal ideation;
- 2) whether the association was mitigated by participation in food aid and income support programs.

Food insecurity was associated with a higher likelihood of suicidal ideation in the full sample (OR: 1.77; 95% CI: 1.37–2.29), among women (OR: 1.67; 95% CI: 1.24–2.26), and among men (OR: 2.06; 95% CI: 1.25–3.40). The association between FI and SI was attenuated by participation in a home meal delivery program (OR: 0.43; 95% CI: 0.21–0.88).

Older adults suffering from food insecurity were more likely to contemplate suicide than their food-secure peers. Food assistance through home meal delivery – but not other intervention programs – could weaken this association [18].

проведеного в Африці. Автори використовували модель регресії Пуассона з найменшим абсолютним скороченням та оператором відбору з подвійним вибором (DSLASSOPM) для оцінки факторів ризику, пов'язаних з FI, а також використовували грубе точне зіставлення з використанням DSLASSOPM для оцінки впливу FI на результати дослідження. Метааналіз було проведено з метою виявлення неоднорідності між країнами за поширеністю FI та співвідношенням поширеності вживання психоактивних речовин та суїцидальної поведінки. У дослідженні взяли участь 34912 школярів-підлітків. Сукупна оцінка поширеності FI за 30 днів склала 11,1% (95% CI 9,1–18,6), варіюючись від 6,7% (95% CI 5,0–8,3) у Танзанії до 18,4% (95% CI 14,4–22,4) у Беніні. Об'єднаний коефіцієнт поширеності вживання психоактивних речовин, суїцидальних думок, суїцидального планування та повторних спроб самогубства серед підлітків з відсутністю продовольчої безпеки, становив 1,92 (95% CI 1,69–2,16), 1,56 (95% CI 1,46–1,66), 1,50 (95% CI 1,41–1,58) та 1,90 (95% CI 1,73–2,07) відповідно. Дослідження виявило високу поширеність відсутності продовольчої безпеки у Західній Африці. Встановлено виражений позитивний зв'язок між FI та вживанням психоактивних речовин, між FI та суїцидальною поведінкою [17].

Метою дослідження J. Lee, T.Y. Pak (2023) було вивчення поздовжніх зв'язків між відсутністю продовольчої безпеки (FI) та суїцидальними думками (SI), а також стримуючої ролі програм втручання. Аналізувалися дані, отримані під час дослідження Корейської групи добробуту у 2012–2019 роках. Аналітична вибірка: чоловіки та жінки віком ≥ 65 років на початковому рівні ($n = 4425$) та їх щорічні подальші вимірювання в середньому протягом 6,58 року. Умовні логістичні регресії з фіксованими ефектами використовувалися для перевірки:

- 1) зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та виникненням суїцидальних думок;
- 2) чи були асоціації між FI та SI пом'якшені програмами продовольчої допомоги та підтримки доходів.

Результати: відсутність продовольчої безпеки була пов'язана з більш високою ймовірністю виникнення суїцидальних думок у повній вибірці (OR, 1,77; 95% CI, 1,37–2,29), серед жінок (OR, 1,67; 95% CI, 1,24–2,26) та чоловіків (OR, 1,24–2,26) 2,06; 95% CI, 1,25–3,40). Зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальними думками був ослаблений долученням респондента до програми доставки їжі додому (OR, 0,43; 95% CI, 0,21–0,88).

Висновок: літні люди, які потерпали від нестачі їжі, частіше замислювалися про самогубство, ніж їхні однолітки, забезпечені продовольством. Продовольча допомога шляхом доставки їжі додому, але не інші програми втручання, може послабити цей зв'язок [18].

Головна мета дослідження S. Graham, G. Ciciurkaite (2023) полягала в тому, щоб розширити лінію вивчення зв'язку відсутності продовольчої безпеки / продовольчої незабезпеченості – суїцидальних ідей, розглянувши роль двох потенційних шляхів, що лежать в основі цього зв'язку, а саме стресу, що сприймається, і соціальної ізоляції. Обидва фактори були вже встановлені як кореляти продовольчої небезпеки (Bruening, Dinour i Chavez, 2017; Bruening et al., 2018;

The primary goal of the study by S. Graham and G. Ciciurkaite (2023) was to expand the exploration of the link between food insecurity and suicidal ideation by examining the role of two potential underlying pathways: perceived stress and social isolation. Both factors have previously been established as correlates of food insecurity (Bruening, Dinour, and Chavez, 2017; Bruening et al., 2018; Diamond, Stebleton, and delMas, 2020; Whittle et al., 2019; Wolfson, Garcia, and Leung, 2021) and predictors of suicidal thoughts (Calati et al., 2019; Chen and Kuo, 2020; Cole et al., 2015; King and Merchant, 2008; Trout, 1980; Wilcox et al., 2010; Xu et al., 2022).

The authors hypothesized that the risk of food insecurity increases perceived stress and social isolation, which in turn heightens the risk of suicidal ideation. They analyzed responses from young adults aged 24–32 (analytical sample: $N = 14,897$) obtained during the fourth wave of the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health) in the United States.

Respondents who answered «no» to the question, «In the past 12 months, have you seriously thought about committing suicide»? were coded as 0, while those who answered «yes» were coded as 1. Food insecurity risk was assessed using the question, «In the past 12 months, was there ever a time when you/your household were worried that food would run out before you had money to buy more»? Respondents who answered «no» were coded as 0, while those who answered «yes» were coded as 1. This dichotomous measure has 85–87% specificity for defining food insecurity, as validated by the U.S. Household Food Security Survey Module (Nagata et al., 2019).

Perceived stress was measured using four items from the Perceived Stress Scale (PSS), a psychological tool for assessing stress perception (Cohen, Kamarck, and Mermelstein, 1983). Items included:

1. «In the past 30 days, how often did you feel unable to control the important things in your life»?
2. «In the past 30 days, how often did you feel confident about your ability to handle personal problems»?
3. «In the past 30 days, how often did you feel that things were going your way»?
4. «In the past 30 days, how often did you feel that difficulties were piling up so high that you could not overcome them»?

Responses ranged from 0 = «never» to 4 = «very often». Items 2 and 3 were reverse-coded, and responses were summed to create a stress scale ranging from 0 to 16. The PSS variable demonstrated acceptable internal reliability (Cronbach's $\alpha = 0.73$) and validity (no factor loadings < 0.50).

Perceived social isolation was assessed with the question: «How often do you feel isolated from others»? Responses included «never», «rarely», «sometimes», and «often». A dichotomous measure was created by combining «never/rarely» and «sometimes/often» (1 = yes). Sociodemographic variables included race/ethnicity, birthplace (1 = foreign-born), gender (1 = female), and age (continuous, range 24–32). Socioeconomic variables included education level, personal income, receipt of social benefits (1 = yes), employment status (1 = employed), marital status

Diamond, Stebleton i delMas, 2020; Whittle et al., 2019; Wolfson, Garcia та Leung, 2021) і предиктори суїцидальних думок (Calati et al. 2019; Chen and Kuo 2020; Cole et al. 2015; King and Merchant 2008; Trout 1980; Wilcox et al. 2010; Xu et al. 2022). Автори розглядали можливість того, що ризик продовольчої незабезпеченості призведе до більшого стресу, що сприймається, і соціальної ізоляції, тим самим збільшуючи ризик суїцидальних ідей. Автори аналізували відповіді молодих людей віком 24–32 роки (розмір аналітичної вибірки: $N = 14897$), які було отримано під час четвертої хвилі Національного лонгitudного дослідження здоров'я підлітків і дорослих у США (Add Health). Респонденти, які відповіли «ні» на запитання: «За останні 12 місяців ви іноді серйозно думали про самогубство?», були закодовані як 0, а респонденти, що відповіли «так», були закодовані як 1. Ризик відсутності продовольчої безпеки. Респонденти, що відповіли «ні» на запитання: «Чи був за останні 12 місяців час, коли {Ви/Ваше домогосподарство були/було} стурбовані тим, що їжа закінчиться до того, як у вас з'являться гроші на покупку нової?», були закодовані як 0, а респонденти, що відповіли «так», були закодовані як 1. Дана дихотомічна міра ризику відсутності продовольчої безпеки має 85–87-відсоткову специфічність для визначення відсутності продовольчої безпеки, як визначено у 18-пунктовій шкалі продовольчої безпеки домогосподарств США (Nagata et al. 2019). Індикатор стресу, що сприймається, був створений з чотирьох пунктів шкали стресу, що сприймається (PSS), психологічного інструменту, який вимірює сприйняття стресу (Cohen, Kamarck, and Mermelstein 1983). Питання шкали включали: «За останні 30 днів, як часто ви відчували, що не можете контролювати важливі речі у своєму житті?», «За останні 30 днів як часто ви відчували впевненість у своїй здатності справлятися зі своїми особистими проблемами?», «За останні 30 днів, як часто ви відчували, що все йде так, як вам хочеться?» і «За останні 30 днів, як часто ви відчували, що труднощі накопичуються так високо, що ви не можете їх подолати?». Відповіді включали 0 = «ніколи», 1 = «майже ніколи», 2 = «іноді», 3 = «досить часто» і 4 = «дуже часто». Питання 2 і 3 були закодовані в зворотному порядку, і відповіді на чотири питання підсумовувалися для створення шкали стресу з діапазоном від 0 до 16. Автори вирахували альфа-показник Кронбаха та провели дослідницький факторний аналіз, який показав, що змінна PSS має прийнятну внутрішню надійність (альфа Кронбаха = 0,73) та валідність (відсутність факторних навантажень < 0,50).

Вимірювання соціальної ізоляції, що сприймається, було засноване на питанні: «Як часто ви відчуваєте себе ізольованим від інших?» Відповіді включали «ніколи», «рідко», «іноді» та «часто». Дихотомічний захід був створений шляхом об'єднання «ніколи/рідко» та «іноді/часто» (1 = так). Соціально-демографічні показники включали расу/етнічну приналежність, закодовану відповідно до рекомендацій Add Health – «неіспаномовний, білий» (референт), «іспаномовний», «неіспаномовний, чорний», «неіспаномовний, азіат/інший», місце народження (1 = іноземець), стать (1 = жінка) та вік (безперервний, діапазон 24–32). Показники соціально-економічного статусу включали рівень

(1 = married), and the presence of children in the household (1 = yes).

The authors decided to include personal income rather than household income, in line with Nagata et al. (2019), and also considered employment status (1 = employed), marital status (1 = married), presence of children in the household (1 = yes), and the racial and socioeconomic status of the area.

First, the authors evaluated descriptive statistics for each of the study variables across the entire sample to contextualize the results. Second, they computed a correlation matrix of the dependent variable, the main independent variable, and the mediators. Then, the authors used the Generalized Structural Equation Modeling (GSEM) approach to examine the extent to which suicidal ideation was influenced by perceived stress and social isolation in the context of food insecurity risk.

The GSEM approach is flexible in that it allows for harmonizing logistic regression models with binary outcome variables and binary mediators. First, a preliminary link was established between food insecurity risk and suicidal ideation, adjusted for control variables. Then, mediating variables – perceived stress and social isolation – were added to the model.

To formally test the significance of indirect effects, the Stata binary_mediation program was used. This program supports multiple mediators, both binary and continuous, in a nonlinear model. Moreover, the program rescales (or standardizes) coefficients before calculating indirect effects to account for the fixed residual variance in logistic regression and the changing residual variance in ordinary least squares (OLS) regression as variables are added to or removed from the regression equation. Coefficients from OLS models are rescaled using the standard deviations of the observed variables, while coefficients from logistic regression models are rescaled using the standard deviation of the underlying latent variable for binary variables. Rescaling (or standardizing) the indirect effects allows for calculating the total indirect effect using the product of coefficients.

The authors formally assessed direct and indirect effects using the bootstrapping approach described by Preacher and Hayes (2008), with 1,000 replications to calculate standard errors and 95% bias-corrected confidence intervals. Finally, the authors evaluated the proportion of the effect mediated (PME) by dividing the total indirect effect by the total effect.

Descriptive analysis of the key variables revealed the following:

1. Suicidal ideation was relatively rare in the studied sample, as fewer than 7% of young adults reported experiencing suicidal thoughts in the past 12 months.

2. Approximately 11% of respondents indicated experiencing food insecurity at some point in the past 12 months.

3. About one-third of the sample (29.3%) reported feeling socially isolated «sometimes» or «often».

4. The average perceived stress score was 4.8, with a range of 0 to 16.

Significant correlations ($p < 0.001$) were found between suicidal ideation, food insecurity risk, perceived

освіти («нижче за середню шкільну освіту» (референт), «середній шкільний диплом», «деяку вищу освіту» та «ступінь бакалавра або вище»), особистий дохід та здобуття соціального забезпечення ($1 = \text{так}$). Автори вирішили включити особистий прибуток, а не дохід домогосподарства відповідно до Nagata et al. (2019), також враховували статус зайнятості ($1 = \text{зайнятий}$), сімейний стан ($1 = \text{одружений}$), наявність дітей у домогосподарстві ($1 = \text{так}$) та расовий та соціально-економічний статус району. Аналітична стратегія. По-перше, автори оцінили описову статистику для кожної із змінних досліджень для всієї вибірки, що допомогло контекстуалізувати отримані результати. По-друге, обчислили кореляційну матрицю обраної залежної змінної, головної незалежної змінної та медіаторів. Потім автори використовували підхід узагальненого структурного моделювання рівнянь (GSEM), щоб вивчити ступінь, у якому ймовірність виникнення думок про самогубство було порушено більш сильним стресом, який сприймається, і соціальною ізоляцією в контексті ризику відсутності продовольчої безпеки. Підхід GSEM є гнучким у тому сенсі, що він дозволяє гармонізувати модель логістичної регресії з бінарною змінною результату та бінарним медіатором. Спочатку було встановлено попередній зв'язок між ризиком відсутності продовольчої безпеки та думками про самогубство із поправкою на контрольні змінні. Потім у модель були додані опосередковані змінні стресу, що сприймається, і соціальної ізоляції. Для формальної перевірки значущості непрямих ефектів було використано програму Stata binary_mediation. Програма binary_mediation допускає наявність кількох медіаторів, як бінарних, так і безперервних у нелінійній моделі. Крім того, ця програма перемасштабує (або стандартизує) коефіцієнти перед обчисленням непрямих ефектів для обліку фіксованої залишкової дисперсії в логістичній регресії і залишкової дисперсії, що змінюється в звичайній регресії найменших квадратів (OLS) у міру введення або видалення змінних з рівняння регресії. Коефіцієнти з моделей OLS перемасштабовуються з використанням стандартних відхилень змінних, що спостерігаються, а коефіцієнти з моделей логістичної регресії перемасштабовуються з використанням стандартного відхилення базової прихованої змінної для бінарних змінних. Перемасштабування (або стандартизація) непрямих ефектів дозволяє обчислити загальний непрямий ефект з використанням добутку коефіцієнтів. Автори формально оцінили прямі та непрямі ефекти, використовуючи підхід бутстрепінгу, описаний Пречером та Хейсом (2008) з 1000 повторень для обчислення стандартних помилок та 95-відсоткових довірчих інтервалів. Нарешті автори оцінили частку ефекту, який був опосередкований (PME), розділивши загальний непрямий ефект на загальний ефект.

Аналіз описової статистики основних змінних досліджень показав таке. Думки про самогубство були відносно рідкісні у вивченій вибірці, оскільки менше 7% молодих людей вказали, що вони відчували думки про самогубство протягом останніх 12 місяців. Крім того, близько 11 відсотків респондентів вказали, що вони наражалися на ризик відсутності продовольчої безпеки в якийсь момент за останні 12 місяців, і близько третини вибірки (29,3 відсотка) повідомили, що відчували себе соціально ізольованими «іноді»

stress, and social isolation, all of which were weakly but positively correlated.

The results of the preliminary link between food insecurity risk and suicidal ideation, adjusted for control variables, showed a significant path coefficient indicating that food insecurity risk is associated with higher log odds of suicidal ideation ($\beta = 0.66$, $SE = 0.09$). When perceived stress and social isolation were added to the model, the path coefficient between food insecurity risk and suicidal ideation weakened in magnitude but remained significant ($\beta = 0.40$, $SE = 0.09$).

1. Food insecurity risk was significantly associated with higher levels of perceived stress ($\beta = 1.33$, $SE = 0.07$) and higher log odds of perceived social isolation ($\beta = 0.49$, $SE = 0.06$).

2. Greater perceived stress was significantly associated with increased log odds of suicidal ideation ($\beta = 0.18$, $SE = 0.01$).

3. Perceived social isolation was also significantly associated with increased log odds of suicidal ideation ($\beta = 0.88$, $SE = 0.08$).

The results of the standardized coefficients for the indirect effect of each mediator, as well as the combined (total) indirect effect, showed the following:

1. Both perceived stress and social isolation had significant indirect effects on suicidal ideation, although perceived stress had a greater indirect effect ($\beta = 0.038$, $SE = 0.004$) than perceived social isolation ($\beta = 0.017$, $SE = 0.003$).

2. PME indicated that 14.5% of the total effect was mediated by perceived social isolation, while 31.8% of the total effect was mediated by perceived stress.

3. The total indirect effect ($\beta = 0.055$, $SE = 0.004$) indicated that 46.3% of the total effect was mediated by perceived social isolation and perceived stress.

The baseline analysis demonstrated that food insecurity risk was significantly associated with higher odds of suicidal ideation, independent of control variables. Furthermore, the study found that food insecurity risk was linked to increased perceived stress and social isolation, which, in turn, contributed to a higher likelihood of suicidal ideation.

Notably, formal mediation analysis revealed that perceived stress accounted for 31.8% and perceived social isolation for 14.5% of the indirect effect on suicidal ideation [19].

Previous studies hypothesized that stress and social isolation might underlie the link between food insecurity and suicidal ideation (Koyanagi et al., 2019; Nagata et al., 2019), but this study provides the first empirical confirmation. Overall, the research marks a significant step toward a better understanding of the mechanisms connecting food insecurity to suicidality.

M.M. Kaggwa, R. Akatussasira, F. Al-Mamun, et al. [20] in their review titled «The Global Burden of Suicidal Behavior Among People Experiencing Food Insecurity: A Systematic Review and Meta-Analysis» (2023), summarized the literature on the prevalence of suicidal behavior among individuals experiencing food insecurity and examined the strength of this relationship. Databases (Ovid, PubMed, Web of Science, and CINAHL) were searched from their inception until July 2022 using relevant search terms. Studies reporting the number/prevalence of suicidal behavior

або «часто». Середній бал стресу, що сприймається, склав 4,8 з діапазоном від 0 до 16. Були встановлені кореляції між думками про самогубство, ризиком відсутності продовольчої безпеки, стресом що сприймається, і соціальною ізоляцією, всі з яких значущі на рівні $p < 0.001$. Кожна з конструкцій слабко та позитивно корелює. Результати оцінки попереднього зв'язку між ризиком відсутності продовольчої безпеки та суїцидальними ідеями, скориговані з урахуванням контрольних змінних. Значущий коефіцієнт шляху показав, що ризик відсутності продовольчої безпеки пов'язаний з більш високими логарифмічними шансами суїцидальних ідей ($\beta = 0,66$, $SE = 0,09$). При додаванні стресу, що сприймається, і соціальної ізоляції коефіцієнт шляху від ризику відсутності продовольчої безпеки до суїцидальних ідей слабшає за величиною, але залишається значущим ($\beta = 0,40$, $SE = 0,09$). Ризик відсутності продовольчої безпеки значуще пов'язаний з підвищеним рівнем стресу, що сприймається ($\beta = 1,33$, $SE = 0,07$) і підвищеними логарифмічними шансами соціальної ізоляції, що сприймається ($\beta = 0,49$, $SE = 0,06$). Більше того, більш високий стрес, що сприймається, значно пов'язаний зі збільшенням логарифмічних шансів суїцидальних думок ($\beta = 0,18$, $SE = 0,01$), а соціальна ізоляція, що сприймається, значно пов'язана зі збільшенням логарифмічних шансів суїцидальних думок ($\beta = 0,88$, $SE = 0,08$). Результати оцінки стандартизованих коефіцієнтів непрямого ефекту кожного медіатора та об'єднаного (загального) непрямого ефекту разом із бутстрепованими стандартними помилками, 95-відсотковими довірчими інтервалами з поправкою на зміщення та часткою опосередкованого ефекту (PME). Стрес, що сприймається, так і соціальна ізоляція надають значний непрямий вплив на суїцидальні думки, хоча стрес, що сприймається, має більший непрямий вплив ($\beta = 0,038$, $SE = 0,004$), ніж соціальна ізоляція, що сприймається ($\beta = 0,017$, $SE = 0,003$). PME вказують, що 14,5% загального ефекту опосередковані соціальною ізоляцією, що сприймається, а 31,8% загального ефекту опосередковані стресом, що сприймається. Відповідно, загальний непрямий ефект ($\beta = 0,055$, $SE = 0,004$) вказує, що 46,3 відсотка загального ефекту опосередковуються соціальною ізоляцією, що сприймається, і стресом, що сприймається. Базовий аналіз отриманих авторами результатів показав, що ризик відсутності продовольчої безпеки був значуще пов'язаний з підвищеними шансами виникнення думок про самогубство, за винятком контрольних змінних. Крім того, було виявлено, що ризик відсутності продовольчої безпеки був пов'язаний зі збільшенням стресу, що сприймається, та соціальної ізоляції, що, у свою чергу, вплинуло на збільшення шансів виникнення думок про самогубство. Фактично, формальний аналіз посередництва показав, що стрес, що сприймається становив 31,8%, а соціальна ізоляція, що сприймається – 14,5% непрямого ефекту думок про самогубство [19].

Попередники припускали, що вплив стресу та соціальна ізоляція можуть лежати в основі зв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та думками про самогубство (Koynagi et al. 2019; Nagata et al. 2019), але дослідження авторів є першим, що це доказово підтверджує. В цілому дослідження знаменує собою

among those experiencing food insecurity or the association between food insecurity and suicidal behavior were included. The pooled prevalence of suicidal behavior was determined using a random-effects model. The review was registered in PROSPERO (CRD42022352858).

In total, 47 studies involving 75,346 individuals who faced food insecurity were analyzed. The pooled prevalence was: 22.3% for suicidal thoughts (95% CI: 14.7–29.9; $I^2 = 99.6\%$, $p < 0.001$, $k = 18$), 18.1% for suicide plans (95% CI: 7.0–29.1; $k = 4$), 17.2% for suicide attempts (95% CI: 9.6–24.8; $I^2 = 99.9\%$, $p < 0.001$, $k = 12$), and 4.6% for unspecified suicidal behavior (95% CI: 2.8–6.4; $I^2 = 85.5\%$, $p < 0.001$, $k = 5$).

A positive association was identified between food insecurity and: suicidal thoughts (aOR = 1.049 [95% CI: 1.046–1.052; $I^2 = 99.6\%$, $p < 0.001$, $k = 31$]), suicide plans (aOR = 1.480 [95% CI: 1.465–1.496; $I^2 = 99.1\%$, $p < 0.001$, $k = 5$]), and unspecified suicidal behavior (aOR = 1.133 [95% CI: 1.052–1.219; $I^2 = 53.0\%$, $p = 0.047$, $k = 6$]).

However, a negative association was observed between food insecurity and suicide attempts (aOR = 0.622 [95% CI: 0.617–0.627; $I^2 = 98.8\%$, $p < 0.001$, $k = 15$]).

The continent and income level of the country where the study was conducted were common sources of heterogeneity. The odds of association between food insecurity and suicidal behavior were higher in North America and high-income countries (HICs). Regarding suicide attempts, all non-HICs demonstrated a negative association with food insecurity.

Suicidal behavior is highly prevalent among individuals experiencing food insecurity. Initiatives to reduce food insecurity are likely to improve mental well-being and reduce the risk of suicidal behavior. The paradoxical finding of a negative association with suicide attempts warrants further research.

Nitai Roy, Md. Aktarujjaman, Aysha Siddiky, et al. (2024) aimed to investigate the relationship between food insecurity (FIS) and suicidal behavior among university students in Bangladesh. The cross-sectional study was conducted from August to September 2022. Data were collected on sociodemographic information, mental health issues, FIS-related events, and suicidal behavior. Both unadjusted and adjusted chi-square tests and multivariate logistic regression models were used to examine the relationship between FIS and suicidal behavior. The study included 1,480 students from six public universities in Bangladesh.

A significant portion of respondents faced FIS, with 75.5% reporting low or very low food security. Students experiencing FIS had significantly higher prevalence rates of suicidal thoughts, plans, and attempts compared to food-secure students (18.6% vs. 2.8, 8.7% vs. 0.8, and 5.4% vs. 0.3, respectively). Students with personal debt and those participating in food assistance programs were at an even higher risk of suicidal behavior.

The study revealed a strong association between FIS and suicidal behavior among university students. This is particularly concerning given the heightened vulnerability of university students due to the unique pressures of academic life. The authors suggest that their findings should be pivotal for policymakers and

крок до кращого розуміння потенційних механізмів, що пов'язують відсутність продовольчої безпеки із суїцидністю.

М.М. Kaggwa, R. Akatussasira, F. Al-Mamun та ін. [20] у огляді «Глобальний тягар суїцидальної поведінки серед людей, які відчувають брак продовольства: систематичний огляд і метааналіз» (2023), узагальнили літературу щодо поширеності суїцидальної поведінки серед осіб, які відчувають відсутність продовольчої безпеки, і дослідили силу цього зв'язку. Бази даних (Ovid, PubMed, Web of Science та CINAHL) були переглянуті з моменту їх створення до липня 2022 року з використанням відповідних пошукових термінів. Були включені відповідні дослідження, які повідомляють про кількість/поширеність суїцидальної поведінки серед осіб, які відчувають нестачу продовольства, або про зв'язок між нестачею продовольства та суїцидальною поведінкою. Об'єднану поширеність суїцидальної поведінки було визначено з використанням моделі випадкових ефектів. Огляд був зареєстрований у PROSPERO (CRD42022352858). Усього простежено 47 досліджень за участю 75 346 осіб, які зіткнулися з відсутністю продовольчої безпеки. Об'єднана поширеність становила 22,3% для суїцидальних думок (95% CI: 14,7–29,9; $I^2 = 99,6\%$, $p < 0,001$, $k = 18$), 18,1% для планів самогубства (95% CI: 7,0–29,1; $k = 4$), 17,2% для спроб самогубства (95% CI: 9,6–24,8; $I^2 = 99,9\%$, $p < 0,001$, $k = 12$) та 4,6% для неуточненої суїцидальної поведінки (95% CI: 2,8–6,4; $I^2 = 85,5\%$, $p < 0,001$, $k = 5$). Виявлено позитивний зв'язок між відчуттям відсутності продовольчої безпеки та (i) думками про самогубство (aOR = 1,049 [95% CI: 1,046–1,052; $I^2 = 99,6\%$, $p < 0,001$, $k = 31$]), (ii) планами самогубства (aOR = 1,480 [95% CI: 1,465–1,496; $I^2 = 99,1\%$, $p < 0,001$, $k = 5$]) та (iii) невизначеною суїцидальною поведінкою (aOR = 1,133 [95% CI: 1,052–1,219; $I^2 = 53,0\%$, $p = 0,047$, $k = 6$]). Однак було виявлено негативний зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки та спробами самогубства (aOR = 0,622 [95% CI: 0,617–0,627; $I^2 = 98,8\%$, $p < 0,001$, $k = 15$]). Континент і рівень доходу країни, де проводилося дослідження, були поширеними причинами неоднорідності відмінностей у шансах взаємозв'язку між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальною поведінкою – при цьому у Північній Америці та країнах з високим рівнем доходу (high-income countries – HIC) шанси були вищими. Щодо спроб самогубства, то всі країни, що не належать до HIC, мали негативний зв'язок із відсутністю продовольчої безпеки.

Висновок: існує висока поширеність суїцидальної поведінки серед людей, які відчувають нестачу продовольства. Ініціативи щодо зниження нестачі продовольства, ймовірно, будуть корисні для психічного благополуччя та знизять ризик суїцидальної поведінки серед населення, що відчуває нестачу продовольства. Парадоксальне відкриття спроб самогубства, які мають негативний зв'язок із нестачею продовольства, потребує подальшого дослідження.

Метою дослідження Nitai Roy, Md. Aktarujjaman, Aysha Siddiky та ін. (2024) було вивчення взаємозв'язку між відсутністю продовольчої безпеки (FIS) та суїцидальною поведінкою серед студентів університетів Бангладеш. Крос-секційне дослідження проводилося у період із серпня до вересня 2022 року.

intervention programs addressing FIS at both household and institutional levels. Recommended initiatives include increased government funding for food programs, counseling services, and support programs for students suffering from food insecurity. Targeted mental health screenings, assessments, and interventions at universities could be crucial in addressing the needs of high-risk students experiencing FIS [21].

The study by L. Jacqdom, L. Lounis, and F. Elgar (2024) examined the relationship between household food insecurity and suicidal behavior in a representative sample of Canadian adolescents. The 2019 Canadian Health Survey on Children and Youth (CHSCY) included 6,735 adolescents (aged 15–17 years) who self-reported four types of suicidal behavior: suicidal thoughts (in the past 12 months), a previous suicide attempt (lifetime), sadness/hopelessness (in the past 12 months), and a diagnosed mood disorder.

Household food insecurity was assessed based on parental reports using the U.S. Department of Agriculture's Household Food Security Survey Module, an 18-item scale that identifies moderate or severe food insecurity in households. Household income data linked to taxation records were obtained from Statistics Canada. Weighted Poisson regressions were used to calculate relative risks (RR) for each type of suicidal behavior in relation to moderate or severe household food insecurity, adjusting for income and other relevant variables (household size, community size, family structure). This study received ethical approval from the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine at McGill University (protocol A03-M13-19A).

The prevalence of suicidal behavior was as follows: suicidal thoughts – 13.81%, previous suicide attempts – 6.67%, sadness/hopelessness – 25.76%, mood disorders – 5.57%.

Severe food insecurity, identified in 3.27% of the sample, was associated with: an increased risk of previous suicide attempts (RR 2.13, 95% CI 1.32–3.44), sadness/hopelessness (RR 1.31, 95% CI 1.02–1.69), and mood disorders (RR 2.53, 95% CI 1.65–3.88). Moderate food insecurity, identified in 7.87% of the sample, was associated with suicidal thoughts (RR 1.44, 95% CI 1.10–1.90). The associations were observed across all age and gender groups. The findings highlight the detrimental impact of food insecurity on adolescents' mental well-being and emphasize the need for further exploration of contextual risk factors that predict suicidal behavior [22].

E.B. Elbogen, R.C. Graziano, and G. LaRue (2024) investigated the potential link between food insecurity and suicidal thoughts in military veterans. The nationwide longitudinal study analyzed randomly selected participants from over one million U.S. service members who served post-September 11, 2001 ($N = 1,090$). Two waves of data were compared with a one-year interval.

Results. Veterans experiencing food insecurity were nearly four times more likely to have suicidal thoughts within a year compared to food-secure veterans (39% vs. 10%). In a multivariate analysis controlling for demographic, military, and clinical covariates, food insecurity (OR = 2.37, $p = 0.0165$) predicted suicidal thoughts, as did mental health disorders (OR = 2.12,

Була зібрана інформація, що стосується соціально-демографічних даних, проблем із психічним здоров'ям, FIS та пов'язаних з ними подій, а також суїцидальної поведінки. Для вивчення взаємозв'язку між FIS та суїцидальною поведінкою використовувалися як нескориговані, так і скориговані тести χ^2 та багатофакторні моделі логістичної регресії. У дослідженні взяли участь 1480 студентів з шести державних університетів в Бангладеш. Результати: значна частина респондентів зіткнулася з FIS, при цьому 75,5% повідомили про низьку або дуже низьку продовольчу безпеку. Учні, що зіткнулися з FIS, мали значно більшу поширеність суїцидальних думок, планів та спроб порівняно зі студентами, які мали продовольчу безпеку (18,6% проти 2,8, 8,7% проти 0,8 та 5,4% проти 0,3 відповідно; крім того, у студентів, які мають особисті борги та беруть участь у програмах продовольчої допомоги, був більш високий ризик суїцидальної поведінки. Дослідження встановило значну поширеність FIS серед студентів вищих навчальних закладів та міцний зв'язок між FIS і суїцидальною поведінкою. Автори вважають, що це особливо тривожно, враховуючи підвищену вразливість студентів університету через унікальний тиск академічного життя. На думку авторів, наслідки їх дослідження мають бути вирішальними для розробників цільових програм втручання та політики, що стосуються FIS як всередині домогосподарства, так і навчальних закладів. Бажані такі ініціативи, як збільшення державного фінансування продуктів харчування, надання консультаційних послуг та послуг підтримки для студентів, які страждають від нестачі їжі. Цільовий скринінг психічного здоров'я, оцінка та втручання в університетах можуть мати вирішальне значення для задоволення потреб студентів із групи високого ризику, які стикаються з FIS [21].

У дослідженні L. Jacqdom, L. Lounis, F. Elgar (2024) було вивчено зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки в сім'ї та суїцидальною поведінкою у репрезентативній вибірці канадських підлітків. Канадське обстеження здоров'я дітей та молоді 2019 року (CHSCY) включало 6735 підлітків (15–17 років), які самостійно повідомили про наявність чотирьох видів суїцидальної поведінки: суїцидальні думки (останні 12 місяців), попередня спроба самогубства (протягом життя), смуток/безнадійність (останні 12 місяців) та діагностований розлад настрою. Продовольча незабезпеченість домогосподарств оцінювалася на основі батьківських звітів з використанням модуля обстеження продовольчої безпеки домогосподарств Міністерства сільського господарства США, шкали з 18 пунктів, що визначає помірну чи тяжку продовольчу незабезпеченість у домогосподарствах. Дані про доходи домогосподарств, пов'язаних із податками, було отримано зі Статистичного управління Канади. В аналізі результатів використовувалися зважені регресії Пуассона для розрахунку відносного ризику (RR), пов'язаного з кожним видом суїцидальної поведінки по відношенню до помірної або тяжкої продовольчої незабезпеченості, з поправкою на дохід та інші відповідні змінні (розмір домогосподарства, розмір спільноти, структура сім'ї).

Дане дослідження отримало етичне схвалення Інституційної наглядової ради медичного факультету Університету Макгілла (протокол A03-M13-19A).

$p = 0.0097$). Veterans with both food insecurity and mental health disorders had a ninefold higher likelihood of suicidal thoughts (48.5% vs. 5.5).

The obtained results allowed the authors to recognize food insecurity as an independent risk marker for suicidal thoughts among military veterans. Based on the study findings, the following generalizations were made:

1. Military veterans experiencing food insecurity (who reported problems with food supply) are at an increased risk of developing suicidal thought.

2. Veterans with mental health disorders had higher chances of suicidal thoughts within a year.

3. Food insecurity combined with mental health disorders led to a significant increase in suicidal thoughts.

Regular assessment of food insecurity and appropriate interventions can be considered measures to reduce the likelihood of suicide among military veterans [23].

Результати. Поширеність суїцидальної поведінки склала 13,81% (ідеї), 6,67% (попередня спроба), 25,76% (сум/безнадійність) та 5,57% (розлад настрою). Тяжкий брак продовольства, виявлений у 3,27% вибірки, був пов'язаний з підвищеним ризиком попередньої спроби самогубства (RR 2,13, 95% CI 1,32–3,44), смутку/безнадійності (RR 1,31, 95% CI 1,02–1,69) та розладів настрою (RR 2,53, 95% CI 1,65–3,88). Помірна нестача продовольства, виявлена у 7,87% вибірки, пов'язана із суїцидальними думками (RR 1,44, 95% CI 1,10–1,90). Встановлені асоціації відзначені у всіх вікових та гендерних групах. Отримані дані підкреслюють згубний вплив відсутності продовольчої безпеки на психічний добробут підлітків і свідчать про необхідність подальшого вивчення контекстуальних факторів ризику, які проорокують суїцидальну поведінку [22].

E.B. Elbogen, R.C. Graziano, G. LaRue (2024) вивчали потенційний зв'язок між відсутністю продовольчої безпеки та суїцидальними думками у ветеранів збройних сил. У ході загальнонаціонального поздовжнього дослідження було проаналізовано учасників, обраних випадковим чином з понад мільйона військовослужбовців США всіх родів військ, що служили після 11 вересня 2001 року (N = 1090). Порівнювали дві хвили даних із різницею в один рік.

Результати. У ветеранів з відсутністю продовольчої безпеки суїцидальні думки через рік виникали майже вчетверо частіше, ніж у ветеранів, які не повідомляли про проблеми з продовольчою забезпеченістю (39% проти 10). У багатофакторному аналізі, що контролює демографічні, військові та клінічні каваріати, продовольча незабезпеченість (OR = 2,37, $p = 0.0165$) передбачала виникнення суїцидальних думок через рік, так само, як і розладів психічного здоров'я (OR = 2,12, $p = 0.0097$). У ветеранів із продовольчою незабезпеченістю та розладами психічного здоров'я прогнозована ймовірність суїцидальних думок у наступний рік була більш ніж удев'ятеро вищою порівняно з ветеранами достатньо забезпечених продовольством без розладів психічного здоров'я (48,5% проти 5,5). Отримані результати дозволили авторам визнати відсутність продовольчої безпеки незалежним маркером ризику суїцидальних думок у військових ветеранів. За результатами дослідження зроблено узагальнення:

1. Військові ветерани з відсутністю продовольчої безпеки (що повідомляли про проблеми з продовольчою забезпеченістю) схильні до підвищеного ризику виникнення суїцидальних думок.

2. Ветерани з розладами психічного здоров'я мали вищі шанси на суїцидальні думки через рік.

3. Відсутність продовольчої безпеки у поєднанні із розладами психічного здоров'я призвели до суттєвого зростання суїцидальних думок.

Регулярна оцінка продовольчої незабезпеченості та відповідне втручання можуть розглядатись як заходи для зниження ймовірності самогубства серед військових ветеранів [23].

ВИСНОВКИ

Незважаючи на досить високий рівень розробленості проблематики продовольчої безпеки в Україні [3–6], низка важливих питань не отримали належного

CONCLUSIONS

Despite a relatively high level of research on food security issues in Ukraine [3–6], several important aspects remain insufficiently addressed, particularly the

висвітлення, зокрема питання наслідків критичного зниження продовольчої безпеки в аспекті суїцидології.

Зв'язок між відсутністю / низьким / критичним / небезпечним рівнем продовольчої безпеки людини, родини, домогосподарства та суїцидальною поведінкою є нещодавно встановленим науковим фактом.

Суїцидальні ризики, які зумовлені відсутністю або небезпечним зниженням продовольчої безпеки людини, родини, домогосподарства, не досліджені належним чином. Наявні дослідження проведені з використанням неоднорідної методології, що ускладнює сумісність їх результатів. Вітчизняні дослідження з цієї проблематики відсутні. Незважаючи на тенденцію зниження рівня продовольчої безпеки в Україні [4], дослідження потенційних медико-соціальних ризиків, зокрема, суїцидальних, не проведені, і не проводяться, що ускладнює планування і здійснення науково-обґрунтованої державної політики у відповідній сфері національної безпеки.

Продовольча незабезпеченість/відсутність продовольчої безпеки ширше, ніж фізичне відчуття голоду, і охоплює проблеми, пов'язані з доступом до їжі соціально прийнятними способами, обмеженою різноманітністю дієтичних виборів та занепокоєнням щодо потенційного виснаження продовольчих ресурсів [19].

Існує висока поширеність суїцидальної поведінки серед людей, які відчувають нестачу продовольства [20].

Відсутність продовольчої безпеки доказово визнається як фактор ризику суїцидальної поведінки у представників суспільно-вразливих груп і контингентів (підлітків [10, 16, 22], школярів [11, 14, 17], студентів вищих навчальних закладів [21], людей похилого віку [18], молодих людей [19], військових ветеранів [23]); як фактор, що підвищує рівень суїцидальної смертності [13].

Визнання відсутності продовольчої безпеки як просуїцидального чинника, тобто такого, що підвищує рівні суїцидальної активності та суїцидальної смертності, та його потенційна змінність, дозволяє ідентифікувати «відсутність продовольчої безпеки» як перспективну мішень превенції суїциду.

Потенційна вимірюваність параметра «відсутність продовольчої безпеки» родини, домогосподарства дозволяє розглядати його також як фактор предикції суїцидальності в регіональному та державному форматах.

Проведене аналітичне дослідження актуалізує необхідність вивчення медичних наслідків критичної нестачі продовольства, небезпечного зниження продовольчої безпеки людини, родини, домогосподарства в Україні, насамперед на регіональному рівні, на рівні територіальних громад.

consequences of critically low food security levels in the context of suicidology.

The connection between a lack of / low / critical / dangerous levels of food security for individuals, families, and households and suicidal behavior is a recently established scientific fact.

Suicidal risks associated with a lack of or dangerous decline in food security at the individual, family, or household levels have not been adequately studied. Existing studies often utilize heterogeneous methodologies, complicating the comparability of their results. Domestic research on this issue is absent. Despite the trend of declining food security levels in Ukraine [4], research into potential medical and social risks, including suicidal risks, has not been conducted, hindering the planning and implementation of scientifically grounded state policies in this area of national security.

Food insecurity goes beyond the physical sensation of hunger and encompasses issues related to socially acceptable access to food, limited diversity in dietary choices, and concerns about the potential depletion of food resources [19].

There is a high prevalence of suicidal behavior among people experiencing food insecurity [20].

Food insecurity has been evidenced as: a risk factor for suicidal behavior in socially vulnerable groups and populations (adolescents [10, 16, 22], schoolchildren [11, 14, 17], university students [21], older adults [18], young adults [19], and military veterans [23]); a factor that increases the rate of suicide mortality [13].

Recognizing food insecurity as a pro-suicidal factor – one that increases levels of suicidal activity and suicide mortality – and its potential variability identifies «food insecurity» as a promising target for suicide prevention.

The measurable nature of the «food insecurity» parameter at the family and household levels allows it to be considered as a predictive factor for suicidality at regional and national scales.

This analytical study emphasizes the need for research into the medical consequences of critical food shortages and dangerous declines in food security at the individual, family, and household levels in Ukraine, particularly at the regional level and within local communities.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Про державну підтримку сільського господарства України: Закон України від 24 червня 2004 р. № 1877-IV. *Відомості Верховної Ради України*. 2004. № 49. Ст. 527. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1877-15#Text>
2. Дудар В. Продовольча безпека України та складові її забезпечення у контексті економічної безпеки держави. *Вісник Тернопільського національного економічного університету*. 2016. № 2. С. 20–32. URL: <http://dspace.wunu.edu.ua/handle/316497/3936>
3. Харабовський Ю.І. Методичні основи забезпечення продовольчої безпеки. *Причорноморські економічні студії*. 2021. Вип. 64. С. 22–25. URL: http://bses.in.ua/journals/2021/64_2021/6.pdf
4. Киш Л.М. Продовольча безпека України: актуальні питання якості та доступності продуктів харчування. *Причорноморські економічні студії*. 2018. Вип. 18. С. 59–63. URL: http://bses.in.ua/journals/2018/27_1_2018/14.pdf
1. On state support for agriculture in Ukraine: Law of Ukraine dated June 24, 2004 No. 1877-IV. *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine*. 2004. № 49. Art. 527. (In Ukrainian). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1877-15#Text>
2. Dudar V. Food security of Ukraine and components of its provision in the context of the economic security of the state. *Bulletin of the Ternopil National Economic University*. 2016;2:20–32. (In Ukrainian). URL: <http://dspace.wunu.edu.ua/handle/316497/3936>
3. Kharabovskiy YI. Methodological foundations of ensuring food security. *Black Sea Economic Studies*. 2021;64:22–5. (In Ukrainian). URL: http://bses.in.ua/journals/2021/64_2021/6.pdf
4. Kysh LM. Food security of Ukraine: current issues of quality and availability of food products. *Black Sea Economic Studies*. 2018;18:59–63. (In Ukrainian). URL: http://bses.in.ua/journals/2018/27_1_2018/14.pdf

5. Гринишин В.Є. Методологічні основи дослідження продовольчої безпеки країни. *Економіка та держава*. 2020. № 2. С. 141–146. DOI: 10.32702/2306-6806.2020.2.141
6. Пашченко О.М. Проблеми правового забезпечення продовольчої безпеки в умовах воєнного стану. *Економічна безпека держави: теорія і практика*. 2022. № 1–2. С. 283–291. DOI: <https://doi.org/10.32850/sulj.2022.1-2.50>
7. World Health Organization (WHO). Preventing suicide. *CMAJ*. 2014. T. 143, № 7. P. 609–610. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779>
8. McKinnon B., Gariépy G., Sentenac M., Elgar F.J. Adolescent suicidal behaviours in 32 low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016. T. 94, № 5. P. 340–350F. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.15.163295>
9. Стан справ у галузі продовольчої безпеки та харчування у світі – 2018. Підвищення стійкості до кліматичних впливів з метою забезпечення продовольчої безпеки та харчування. Рим: ФАО, 2018. 182 с.
10. Nagata J.M., Palar K., Gooding H.C., Garber A.K., Whittle H.J., Bibbins-Domingo K., Weiser S.D. Food insecurity is associated with poorer mental health and sleep outcomes in young adults. *Journal of Adolescent Health*. 2019. T. 65, № 6. P. 805–811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.010>
11. Shayo F.K., Lawala P.S. Does food insecurity link to suicidal behaviors among in-school adolescents? Findings from the low-income country of sub-Saharan Africa. *BMC Psychiatry*. 2019. T. 19. 227 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2212-6>
12. Sweetland A.C., Norcini P.A., Mootz J., Kao J.C.-W. Food insecurity, mental distress and suicidal ideation in rural Africa: Evidence from Nigeria, Uganda and Ghana. *International Journal of Social Psychiatry*. 2019. T. 65, № 1. P. 20–27. DOI: <https://doi.org/10.1177/0020764018814274>
13. Men F., Gundersen C., Urquia M.L., Tarasuk V. Association between household food insecurity and mortality in Canada: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ*. 2020. T. 192, № 3. P. E53–E60. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.190385>
14. Brown A.D., Seligman H., Sliwa S., Barnidge E., Krupsky K.L., Demissie Z., Liese A.D. Food Insecurity and Suicidal Behaviors Among US High School Students. *Journal of School Health*. 2022. T. 92, № 9. P. 898–906. DOI: <https://doi.org/10.1111/josh.13199>
15. Smith L., Shin J.I., Carmichael C. Association of food insecurity with suicidal ideation and suicide attempts in adults aged ≥50 years from low- and middle-income countries. *Journal of Affective Disorders*. 2022. T. 309. P. 446–452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.109>
16. Steare T., Lewis G., Evans-Lacko S., Pitman A., Rose-Clarke K., Patalay P. Food Insecurity, Adolescent Suicidal Thoughts and Behaviors, and Country-Level Context: A Multi-Country Cross-Sectional Analysis. *Journal of Adolescent Health*. 2024. T. 74, № 3. P. 545–555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.10.018>
17. Tetteh J., Ekem-Ferguson G., Quarshie E.N. Food insecurity and its impact on substance use and suicidal behaviours among school-going adolescents in Africa: evidence from the Global School-Based Student Health Survey. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2024. T. 33, № 2. P. 467–480. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02168-x>
18. Lee J., Pak T.Y. Longitudinal Associations Between Food Insecurity and Suicidal Ideation Among Adults Aged ≥65 in the Korean Welfare Panel Study. *International Journal of Public Health*. 2023. T. 68. 1605618 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605618>
19. Graham C., Ciciurkaite G. The Risk for Food Insecurity and Suicide Ideation among Young Adults in the United States: The Mediating Roles of Perceived Stress and Social Isolation. *Nursing Ethics*. 2023. T. 13, № 1. P. 213–226. DOI: <https://doi.org/10.1177/09697330231191277>
20. Kaggwa M.M., Akatussasira R., Al-Mamun F. The global burden of suicidal behavior among people experiencing food insecurity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2023. T. 342. P. 91–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.09.012>
21. Roy N., Aktarujaman M., Siddiky A. Food insecurity and suicidal behaviours among Bangladeshi university students: a multi-institutional cross-sectional study. *Public Health Nutrition*. 2024. T. 27, № 1. e157 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980024001137>
22. Jacqdom L., Lounis L., Elgar F. Food insecurity and suicidal behaviours in Canadian adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2024. T. 74, № 3. 42 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.11.276>
23. Elbogen E.B., Graziano R.C., LaRue G. Food Insecurity and Suicidal Ideation: Results from a National Longitudinal Study of Military Veterans. *Archives of Suicide Research*. 2024. T. 28, № 2. P. 644–659. DOI: <https://doi.org/10.1080/13811118.2023.2200795>
5. Grynishyn V.E. Methodological foundations of research on the country's food security. *Economy and State*. 2020;2:141–6. (In Ukrainian). DOI: 10.32702/2306-6806.2020.2.141
6. Pashchenko O.M. Problems of legal provision of food security in conditions of martial law. *Economic security of the state: theory and practice*. 2022;1–2:283–91. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32850/sulj.2022.1-2.50>
7. World Health Organization (WHO). Preventing suicide. *CMAJ*. 2014;143(7): 609–10. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779>
8. McKinnon B, Gariépy G, Sentenac M, Elgar FJ. Adolescent suicidal behaviours in 32 low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016;94(5):340–50F. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.15.163295>
9. The State of Food Security and Nutrition in the World – 2018. Building climate resilience for food security and nutrition. Rome: FAO., 2018:182. (In Ukrainian).
10. Nagata JM, Palar K, Gooding HC, Garber AK, Whittle HJ, Bibbins-Domingo K, Weiser SD. Food insecurity is associated with poorer mental health and sleep outcomes in young adults. *Journal of Adolescent Health*. 2019;65(6):805–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.010>
11. Shayo FK, Lawala PS. Does food insecurity link to suicidal behaviors among in-school adolescents? Findings from the low-income country of sub-Saharan Africa. *BMC Psychiatry*. 2019;19:227. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2212-6>
12. Sweetland AC, Norcini PA, Mootz J, Kao JC-W. Food insecurity, mental distress and suicidal ideation in rural Africa: Evidence from Nigeria, Uganda and Ghana. *International Journal of Social Psychiatry*. 2019;65(1):20–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0020764018814274>
13. Men F, Gundersen C, Urquia ML, Tarasuk V. Association between household food insecurity and mortality in Canada: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ*. 2020;192(3):E53–60. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.190385>
14. Brown AD, Seligman H, Sliwa S, Barnidge E, Krupsky KL, Demissie Z, Liese AD. Food Insecurity and Suicidal Behaviors Among US High School Students. *Journal of School Health*. 2022;92(9):898–906. DOI: <https://doi.org/10.1111/josh.13199>
15. Smith L, Shin JI, Carmichael C. Association of food insecurity with suicidal ideation and suicide attempts in adults aged ≥50 years from low- and middle-income countries. *Journal of Affective Disorders*. 2022;309:446–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.109>
16. Steare T, Lewis G, Evans-Lacko S, Pitman A, Rose-Clarke K, Patalay P. Food Insecurity, Adolescent Suicidal Thoughts and Behaviors, and Country-Level Context: A Multi-Country Cross-Sectional Analysis. *Journal of Adolescent Health*. 2024;74(3):545–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.10.018>
17. Tetteh J, Ekem-Ferguson G, Quarshie EN. Food insecurity and its impact on substance use and suicidal behaviours among school-going adolescents in Africa: evidence from the Global School-Based Student Health Survey. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2024;33(2):467–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02168-x>
18. Lee J, Pak TY. Longitudinal Associations Between Food Insecurity and Suicidal Ideation Among Adults Aged ≥65 in the Korean Welfare Panel Study. *International Journal of Public Health*. 2023;68:1605618. DOI: <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605618>
19. Graham C, Ciciurkaite G. The Risk for Food Insecurity and Suicide Ideation among Young Adults in the United States: The Mediating Roles of Perceived Stress and Social Isolation. *Nursing Ethics*. 2023;13(1):213–26. DOI: <https://doi.org/10.1177/09697330231191277>
20. Kaggwa MM, Akatussasira R, Al-Mamun F. The global burden of suicidal behavior among people experiencing food insecurity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2023;342:91–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.09.012>
21. Roy N, Aktarujaman M, Siddiky A. Food insecurity and suicidal behaviours among Bangladeshi university students: a multi-institutional cross-sectional study. *Public Health Nutrition*. 2024;27(1):e157. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980024001137>
22. Jacqdom L, Lounis L, Elgar F. Food insecurity and suicidal behaviours in Canadian adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2024;74(3):42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.11.276>
23. Elbogen EB, Graziano RC, LaRue G. Food Insecurity and Suicidal Ideation: Results from a National Longitudinal Study of Military Veterans. *Archives of Suicide Research*. 2024;28(2):644–59. DOI: <https://doi.org/10.1080/13811118.2023.2200795>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Розробка інтегрованих програм превенції, що включають заходи з підвищення продовольчої безпеки. Проведення цільових досліджень впливу продовольчої безпеки на психічне здоров'я в Україні. Сприяння інтеграції програм продовольчої допомоги у політику охорони здоров'я для підтримки найбільш вразливих груп населення.

Development of integrated prevention programs that include measures to enhance food security. Conducting targeted research on the impact of food security on mental health in Ukraine. Promoting the integration of food assistance programs into health policy to support the most vulnerable population 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 hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be associated with the subject matter of the submitted materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Це наукове дослідження було проведено виключно за ініціативою авторів без залучення фінансової підтримки з боку будь-яких державних, приватних чи міжнародних організацій. Відсутність фінансування не вплинула на об'єктивність, незалежність та якість проведеного дослідження.

This scientific study was conducted solely at the initiative of the authors without financial support from any governmental, private, or international organizations. The absence of funding did not affect the objectivity, independence, or quality of the research conducted.

Подяка

Acknowledgments

Автори висловлюють щире подяку всім, хто сприяв створенню цього дослідження, за моральну підтримку, натхнення та мотивацію на кожному етапі роботи. Особлива вдячність висловлюється родині та близьким за їхнє терпіння, розуміння та віру в успіх цього наукового проєкту. Незважаючи на відсутність зовнішнього фінансування чи допомоги, саме завдяки їхній підтримці вдалося реалізувати цей задум і досягти поставлених цілей.

The authors express their sincere gratitude to everyone who contributed to the creation of this research for their moral support, inspiration, and motivation at every stage of the work. Special thanks are extended to their family and loved ones for their patience, understanding, and belief in the success of this scientific project. Despite the absence of external funding or assistance, it was their support that made it possible to bring this idea to fruition and achieve the set objectives.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ротшильд-Варібрус Велімар Зах – кандидат медичних наук, завідувач кафедри суїцидології Ротшильдівської академії наук; вул. Майка Йогансена, буд. 19 «А-5», м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: rothschildacademia@gmail.com
моб.: +38 (097) 844-29-83

Внесок автора: визначення теоретичної основи дослідження, організація систематичного пошуку джерел, детальний огляд літератури та аналіз ключових концепцій, складав основну частину статті, зосередився на формулюванні основних висновків та обговоренні.

Савіна Майя Василівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: m.savina@karazin.ua
моб.: +38(057) 705-11-73

Внесок автора: критичний аналіз опублікованих досліджень, формулювання висновків, перевірка рукопису на предмет наукової точності. Забезпечення наукового редагування тексту.

Фріцше Лариса Миколаївна – кандидат біологічних наук, науковий радник Ротшильдівської академії наук; вул. Майка Йогансена, буд. 19 «А-5», м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: rothschildacademia@gmail.com
моб.: +38 (097) 844-29-83

Внесок автора: перевірка тексту на відповідність етичним стандартам, забезпечення точності посилань, адаптація тексту до міжнародних стандартів.

Rothschild-Varibrus Velimar Zah – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Suicidology of the Public Organization «Rothschild Academy of Sciences»; 19 «A-5» Mika Johansen Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: rothschildacademia@gmail.com
tel.: +38 (097) 844-29-83

Author's contribution: defined the theoretical framework of the study, conducted a systematic search for sources, performed a detailed literature review, and analyzed key concepts. Drafted the main body of the article, focusing on formulating the main conclusions and discussion.

Savina Maiia Vasylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, and Medical Psychology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: m.savina@karazin.ua
tel.: +38(057) 705-11-73

Author's contribution: conducted a critical analysis of published research, formulated conclusions, reviewed the manuscript for scientific accuracy, ensured proper scientific editing of the text, and adapted the article to the publication's format.

Fritzshe Larysa Nikolaevna – Candidate of Biological Sciences, Scientific Advisor «Rothschild Academy of Sciences»; 19 «A-5» Mika Johansen Str., Kharkiv, Ukraine, 61024.
e-mail: rothschildacademia@gmail.com
tel.: +38 (097) 844-29-83

Author's contribution: reviewed the text for compliance with ethical standards, ensured the accuracy of references, and adapted the text to international standards.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-10>

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616-056.257]-07-008.9:577.112



Показники ФНП- α у гіпертензивних хворих із цукровим діабетом 2-го типу з наявним ожирінням і без нього

Златкіна В.В., <https://orcid.org/0000-0002-7153-4064>, e-mail: v.zlatkina@karazin.ua

Тихонова Т.М., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua

Богун Л.В., <https://orcid.org/0000-0002-7993-3772>, e-mail: lbogun@karazin.ua

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

TNF- α levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus with and without obesity

Zlatkina V.V., <https://orcid.org/0000-0002-7153-4064>, e-mail: mail@gmail.com

Tykhonova T.M., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua

Bogun L.V., <https://orcid.org/0000-0002-7993-3772>, e-mail: lbogun@karazin.ua

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

Ключові слова:

ФНП- α , гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння.

Для кореспонденції:

Златкіна Віра Владиславівна
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: v.zlatkina@karazin.ua

© Златкіна В.В., Тихонова Т.М.,
Богун Л.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Пацієнти з порушеннями вуглеводного обміну та гіпертонічною хворобою (ГХ) дуже часто страждають на надлишкову масу тіла та ожиріння. Отже, вкрай несприятливим є поєднання ГХ з ожирінням, частота якого на сьогодні постійно зростає. В свою чергу, ожиріння, як самостійне захворювання обміну речовин, асоціюється з гіперінсулініемією (ГІ) та інсулінорезистентністю (ІР). Патогенез ІР при вісцеральному ожирінні носить гетерогенний характер і зумовлений наявністю генетичних, статевих, вікових, гормональних впливів та інших факторів. Розвиток запальних процесів при ожирінні супроводжується паралельним зростанням вмісту цитокінів – медіаторів запалення, в тому числі і фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), що пов'язано з підвищенням ризиком розвитку та прогресування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, і відповідним підвищенням частоти асоційованих з цим серцево-судинних ускладнень.

Мета роботи – вивчення змін концентрації прозапального адипоцитокіну (ФНП- α) у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу при поєднанні з ожирінням та без нього.

Матеріали та методи. У дослідження включено 94 пацієнти, яких було розподілено на три групи. Першу групу становили пацієнти з ГХ (група порівняння, $n = 25$), другу – склали пацієнти, у яких було визначено ГХ і ЦД 2-го типу ($n = 35$), третю – пацієнти з ГХ, ЦД 2-го типу і наявним ожирінням ($n = 33$). В усіх групах проводили вимірювання антропометричних та гемодинамічних показників, визначення стану вуглеводного обміну, індексу інсулінорезистентності та плазменого рівня прозапального адипоцитокіну ФНП- α .

Результати та їх обговорення. При оцінюванні показників вуглеводного обміну в групах спостерігається статистично значуще збільшення рівня глюкози натщесерце між першою і другою групою ($p < 0,05$), а також між першою і третьою групами ($p < 0,05$).

Індекс ІР (НОМА-ІР) статистично вірогідно відрізнявся при порівнянні групи з ГХ, ЦД 2-го типу без ожиріння із аналогічною групою з наявним ожирінням, $p < 0,05$.

Вивчаючи рівні прозапального адипоцитокіну ФНП- α було відмічено, що цей маркер збільшується з погіршенням вуглеводного обміну, причому збільшення маси тіла та рівня глюкози корелюють із підвищенням концентрації ФНП- α ($r = 0,343$, $p = 0,020$; $r = 0,041$, $p = 0,013$).

Висновки. Дослідження продемонструвало, що наявність ожиріння обтяжує порушення вуглеводного обміну і перебіг гіпертонічної хвороби (рівні АТ). Встановлено взаємозв'язок збільшення концентрації ФНП- α з наявністю ожиріння і з погіршенням показників вуглеводного обміну (рівні глюкози, інсуліну, індекс НОМА-ІР).

Для цитування:

Златкіна В.В., Тихонова Т.М., Богун Л.В. Показники ФНП- α у гіпертензивних хворих із цукровим діабетом 2-го типу з наявним ожирінням і без нього. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 560–570. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-10>

Key words:

TNF- α , hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity.

For correspondence:

Zlatkina Vira Vladyslavivna
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: v.zlatkina@karazin.ua

© Zlatkina V.V., Tykhonova T.M.,
Bogun L.V., 2024

ABSTRACT

Background. Patients with carbohydrate metabolism disorders and hypertension (HTN) are very often overweight and obese. Thus, the combination of HTN with obesity is extremely unfavorable, the frequency of which is constantly increasing. In turn, obesity, as an independent metabolic disease, is associated with hyperinsulinemia (HI) and insulin resistance (IR). The pathogenesis of IR in visceral obesity is heterogeneous and is due to the presence of genetic, gender, age, hormonal influences, and other factors. The development of inflammatory processes in obesity is accompanied by a parallel increase in the content of cytokines – mediators of inflammation, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which is associated with an increased risk of developing and progressing type 2 diabetes mellitus (DM), and a corresponding increase in the incidence of cardiovascular complications associated with this.

Purpose – of the study was to investigate changes in the concentration of proinflammatory adipocytokine (TNF- α) in patients with hypertension with concomitant type 2 diabetes mellitus in combination with and without obesity.

Materials and Methods. The study included 94 patients who were divided into 3 groups. Group 1 consisted of patients with HTN (comparison group, n = 25), group 2 consisted of patients with HTN and type 2 DM (n = 35), group 3 consisted of patients with HTN, type 2 DM and obesity (n = 33). In all groups, anthropometric and hemodynamic parameters were measured, the state of carbohydrate metabolism, insulin resistance index and plasma levels of the proinflammatory adipocytokine TNF- α were determined.

Results. When evaluating the indicators of carbohydrate metabolism in the groups, a statistically significant increase in fasting glucose levels was observed between group 1 and group 2, $p < 0.05$, as well as between group 1 and group 2, $p < 0.05$.

Index IR (HOMA-IR) was statistically significantly different when comparing the group with HTN, type 2 DM and without obesity with another group with obesity, $p < 0.05$.

Studying the levels of the proinflammatory adipocytokine TNF- α , it was noted that this marker increases with deterioration of carbohydrate metabolism, and an increase in body weight and glucose levels correlate with an increase in the concentration of TNF- α ($r = 0.343$, $p = 0.020$; $r = 0.041$, $p = 0.013$).

Conclusions. The study demonstrated that obesity aggravates carbohydrate metabolism disorders and the course of hypertension (blood pressure levels). The correlation between the increase in the concentration of TNF- α with the presence of obesity and the deterioration of carbohydrate metabolism (glucose, insulin, HOMA-IR index) was established.

For citation:

Zlatkina VV, Tykhonova TM, Bogun LV. TNF- α levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus with and without obesity. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):560–570. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-10>

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основною причиною смертності в усьому світі. Це відбувається через старіння населення, зростання розповсюдженості ожиріння, також мають вплив соціально-економічні та екологічні зміни. АГ часто співіснує з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, ожирінням, дисліпідемією, що призводить до посилення ризику розвитку ускладнень [1]. За останніми даними АГ спостерігається майже у 80% пацієнтів з метаболічним синдромом [2]. При тривалому перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) унаслідок хронічного зниження периферичного кровотоку відбувається зниження чутливості тканин до інсуліну з подальшим розвитком ЦД 2-го типу. ЦД й АГ незалежно від того, що є первинним, взаємно посилюють тяжкість перебігу один одного [3].

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is the leading cause of death worldwide. This is due to the aging of the population, the growing prevalence of obesity, and socioeconomic and environmental changes. Hypertension (HTN) often coexists with type 2 diabetes mellitus (DM), obesity, and dyslipidemia, which leads to an increased risk of complications [1]. According to recent data, HTN is present in almost 80% of patients with metabolic syndrome [2]. In the long course of HTN, a chronic decrease in peripheral blood flow leads to a decrease in tissue sensitivity to insulin with the subsequent development of type 2 diabetes. T2DM and HTN, regardless of which is primary, mutually aggravate the severity of each other [3].

In terms of morbidity growth rate, diabetes outpaces cardiovascular and oncological diseases combined.

За швидкістю зростання захворюваності на ЦД випереджає серцево-судинні та онкологічні хвороби, разом взяті. Відповідно до даних ВООЗ, у 2022 році загальна кількість хворих на ЦД у світі склала 830 млн порівняно з 200 млн у 2000 році [4, 5].

Пацієнти з порушеннями вуглеводного обміну та ГХ дуже часто страждають на надлишкову масу тіла й ожиріння. Отже, вкрай несприятливим є поєднання ГХ з ожирінням, частота якого постійно зростає [6]. В свою чергу, ожиріння як самостійне захворювання обміну речовин, асоціюється з гіперінсулінемією (ГІ) та інсулінорезистентністю (ІР) [8, 9]. Патогенез ІР при вісцеральному ожирінні носить гетерогенний характер і зумовлений наявністю генетичних, статевих, вікових, гормональних впливів та інших факторів [10, 11].

При ожирінні головну роль у розвитку та прогресуванні ІР і різних її проявів відіграє жирова тканина, яка синтезує адипоцитокіни, що мають різні локальні, периферичні та центральні ефекти. За останні роки сформувалась думка, що жирова тканина є не тільки пасивною формою для накопичення надлишку енергії, але й бере активну участь у забезпеченні життєдіяльності організму. В адипоцитах синтезується велика кількість біологічно активних речовин (лептин, вільні жирні кислоти (ВЖК), фактор некрозу пухлин (ФНП- α), інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, ангіотензин-II, інтерлейкіни, простагландини, резистин, вісфатин, васпін, оментин тощо) [12].

Серед цих факторів ФНП- α розглядається як регулятор жирового обміну [14]. ФНП- α було відкрито 1985 р. як речовину, що викликає геморагічний некроз пухлини. У подальших дослідженнях підтвердилася його здатність до регуляції метаболічних процесів шляхом інгібування активності ліпопротеїнази жирової тканини, що приводить до зниження кількості жиру.

При прогресуванні ІР продукція інсуліну панкреатичними β -клітинами зростає. Низькі концентрації адипонектину та підвищені рівні інших адипоцитокінів (у тому числі ФНП- α) пов'язані з підвищенням ризику розвитку та прогресуванню ЦД [15]. Шляхом інгібування дії інсуліну на β -клітини та шляхом індукції NO-синтази ФНП- α може знижувати секрецію інсуліну [13].

Таким чином, вивчення гормонально-метаболічних порушень у хворих на ГХ у поєднанні із ЦД 2-го типу за наявності супутнього ожиріння або без нього, представляє важливий напрямок у вивченні цієї проблеми.

Мета роботи – вивчення змін концентрації прозапального адипоцитокіну ФНП- α у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу при поєднанні з ожирінням та без нього.

According to the WHO, in 2022 the total number of people with diabetes worldwide will be 830 million compared to 200 million in 2000 [4, 5].

Patients with disorders of carbohydrate metabolism and HTN are very often overweight and obese. Thus, the combination of HTN with obesity is extremely unfavorable, and its frequency is constantly increasing [6]. In turn, obesity, as an independent metabolic disease, is associated with hyperinsulinemia (HI) and insulin resistance (IR) [8, 9]. The pathogenesis of IR in visceral obesity is heterogeneous and is due to the presence of genetic, gender, age, hormonal influences, and other factors [10, 11].

In obesity, the main role in the development and progression of IR and its various manifestations is played by adipose tissue, which synthesizes adipocytokines with various local, peripheral and central effects. In recent years, it has been argued that adipose tissue is not only a passive form of energy storage, but also actively participates in the body's vital functions. Adipocytes synthesize a large number of biologically active substances (leptin, free fatty acids (FFAs), tumor necrosis factor – α (TNF- α), insulin-like growth factor, plasminogen activator inhibitor-1, angiotensinogen, angiotensin-II, interleukins, prostaglandins, resistin, visfatin, vaspin, omentin, etc.) [12].

Among these factors, TNF- α is considered a regulator of fat metabolism [14]. TNF- α was discovered in 1985 as a substance that causes hemorrhagic necrosis of the tumor. Subsequent studies have confirmed its ability to regulate metabolic processes by inhibiting the activity of adipose tissue lipoprotein kinase, which leads to a decrease in the amount of fat.

With the progression of IR, insulin production by pancreatic β -cells increases. Low concentrations of adiponectin and elevated levels of other adipocytokines (including TNF- α) are associated with an increased risk of developing and progressing diabetes mellitus [15]. By inhibiting the action of insulin on β -cells and by inducing NO synthase, TNF- α can reduce insulin secretion [13].

Thus, the study of hormonal and metabolic disorders in patients with HTN in combination with type 2 DM with or without concomitant obesity is an important area of research.

Objective – of this study was to investigate changes in the concentration of the proinflammatory adipocytokine TNF- α in patients with hypertension with concomitant type 2 diabetes mellitus in combination with and without obesity.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 94 пацієнти (43 чоловіки і 53 жінки) віком (53.7 ± 8.9) років із ГХ II стадії, 2-го і 3-го ступенів. У дослідження не включали пацієнтів із первинно виявленою і неконтрольованою ГХ, ЦД 1-го типу та іншими ендокринологічними порушеннями, а також наявними онкологічними захворюваннями.

При визначенні стадії та ступеня ГХ, визначенні стратифікації ризику для оцінки прогнозу захворюван-

MATERIALS AND METHODS

The study included 94 patients (43 men and 53 women) aged (53.7 ± 8.9) years with stage II, 2 and 3 degree HTN. The study did not include patients with newly diagnosed and uncontrolled HTN, type 1 DM and other endocrinological disorders, as well as existing oncological diseases.

In determining the stage and degree of HTN, determining risk stratification to assess the prognosis of the disease, the recommendations of the European Society of

ня використовували рекомендації Європейського товариства кардіологів ESC (2018) та рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України (2021) [16, 17].

Для встановлення наявності ожиріння та його ступеня використовувались рекомендації Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця з лікування надлишкової маси тіла та ожиріння у дорослих [18]. Ведення хворих на ЦД 2-го типу відбувалось згідно зі стандартами діагностики і лікування, що затверджені Американською діабетичною асоціацією [19].

Хворих було розподілено на три групи. Першу групу становили пацієнти з ГХ (група порівняння, n = 25), другу групу – пацієнти, у яких було визначено ГХ і ЦД 2-го типу (n = 35), третю групу склали пацієнти з ГХ, ЦД 2-го типу і наявним ожирінням (n = 33) (рис. 1).

Cardiology ESC (2018) and the recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine (2021) were used [16, 17].

The American College of Cardiology and American Heart Association guidelines for the treatment of overweight and obesity in adults were used to determine the presence of obesity and its degree [18]. Patients with type 2 diabetes were managed according to the standards of diagnosis and treatment approved by the American Diabetes Association [19].

Patients were divided into 3 groups. Group 1 consisted of patients with HTN (comparison group, n = 25), group 2 consisted of patients with HTN and type 2 DM (n = 35), and group 3 consisted of patients with HTN, type 2 DM and obesity (n = 33) (Fig. 1).

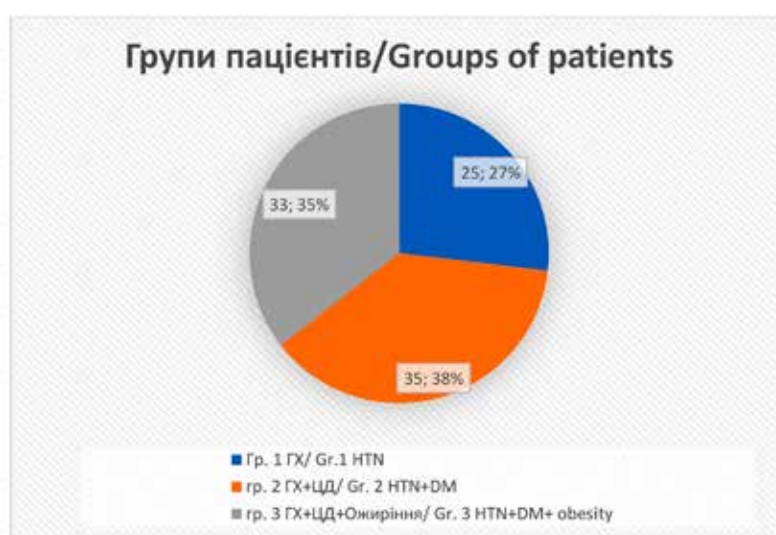


Рис 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів
Fig. 1. Clinical characteristics of the examined patients

Рівень артеріального тиску (АТ) оцінювали за середнім АТ, отриманим у результаті трьох вимірів через двохвилинні інтервали в положенні сидячи.

Індекс маси тіла (ІМТ) (нормальні значення ІМТ – до 24,9 кг/м²) визначали за формулою:

$$IMT = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}.$$

Для встановлення ІР та її ступеня використовували індекс ІР HOMA-IR (нормальні значення до 2,7), який розраховували за формулою:

$$HOMA-IR = \frac{((\text{глюкоза натще}) \times (\text{інсулін натще}))}{22,5} \text{ ммоль/мл}$$

$$HOMA-IR = \frac{((\text{fasting glucose}) \times (\text{fasting insulin}))}{22,5} \text{ mmol/ml}$$

Визначення концентрації глюкози натще проводили глюкозооксидазним методом на аналізаторі «Humolizer» (Німеччина). Концентрацію інсуліну натще в сироватці крові визначали імуноферментним методом з набором реактивів виробництва «DRG» (США). Критеріями гіперінсулінемії вважали рівень інсуліну натще > 12,5 мЕд/мл. ФНП-α у плазмі крові визначали

The level of blood pressure (BP) was assessed by the average BP obtained as a result of three measurements at 2-minute intervals in a sitting position.

Body mass index (BMI) (normal values of BMI are up to 24,9 kg/m²) was determined by the formula:

$$BMI = \frac{\text{weight (kg)}}{\text{height (m}^2\text{)}}.$$

To determine the IR and its degree, we used the IR index HOMA-IR was used (normal values up to 2.7), which was calculated by the formula:

Fasting glucose concentration was determined by the glucose oxidase method using a Humolizer analyzer (Germany). The fasting serum insulin concentration was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using a kit manufactured by DRG (USA). The criteria for hyperinsulinemia were fasting insulin levels > 12.5 mU/mL. TNF-α in blood plasma was determined by

імуноферментним методом за допомогою набору ELISA («Absin», Китай).

Медико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили з використанням пакета прикладних програм: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 for Windows, IBM SPSS 25.0 for Windows та ін.

Усі результати подано у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SE$). Достовірність отриманих результатів обчислювали методом парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стюдента [20]. Статистично достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

Зв'язок показників розраховували за допомогою біваріантної рангової кореляції (r) за Spearman, параметричної – за Pearson.

enzyme-linked immunosorbent assay using an ELISA kit (Absin, China).

The medical and statistical processing of the obtained research results was performed using a package of application programs: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 for Windows, IBM SPSS 25.0 for Windows, etc.

All results are presented as the mean $\pm$ standard deviation from the mean ($M \pm SE$). The reliability of the results was calculated by a paired two-sample test using Students t-test [20]. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

The relationship between the indicators was calculated using the bivariate rank correlation (r) by Spearman, and the parametric correlation by Pearson.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

При визначенні антропометричних показників було виявлено, що ІМТ у пацієнтів із групи виключно з ГХ перевищують нормальні значення, хоча достовірні відмінності спостерігалися тільки між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп (ГХ + ЦД 2-го типу + ожиріння) (табл. 1).

When determining anthropometric parameters, it was found that BMI in patients from the group with HTN (gr. 1) exceeded normal values, although significant differences were observed only between group 1 and patients and group 3 (HTN + type 2 diabetes + obesity) (Table 1).

Таблиця 1. Антропометричні і гемодинамічні показники в обстежених пацієнтів
Table 1. Anthropometric and hemodynamic parameters in the examined patients

Показник Indicator	Група 1 / Group 1	Група 2 / Group 2	Група 3 / Group 3	p^*
	ГХ / HTN	ГХ+ЦД 2-го типу HTN+type 2DM	ГХ+ЦД 2-го типу+ожиріння HTN+type 2DM+Obesity	
	n = 25	n = 35	n = 33	
Маса тіла, кг weight, kg	72,20 $\pm$ 3,40	77,90 $\pm$ 6,20	87,50 $\pm$ 8,40	
Зріст, м height, m	1,64 $\pm$ 0,07	1,67 $\pm$ 0,06	1,66 $\pm$ 0,07	
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,80 $\pm$ 1,90	27,90 $\pm$ 2,40	31,80 $\pm$ 2,31	
CAT, мм рт.ст. SBP, mm Hg	143,0 $\pm$ 7,60	165,0 $\pm$ 7,50 $p^* < 0,05$	163,50 $\pm$ 5,60 $p^* < 0,05$	1–2, 1–3
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	88,30 $\pm$ 5,70	95,5 $\pm$ 5,80	98,30 $\pm$ 3,20	

Примітка:

p^* – достовірність відмінностей порівняно з першою групою.

Note:

p^* is the level of statistical significance of differences compared to the first group.

При оцінюванні показників вуглеводного обміну в групах встановлено статистично значуще збільшення рівня глюкози натщесерце між першою і другою групою ((5,20 $\pm$ 0,70 та 7,3 $\pm$ 0,40) ммоль/л, відповідно, $p < 0,05$), а також між першою і третьою групами ((5,20 $\pm$ 0,70 та 7,60 $\pm$ 0,60) ммоль/л відповідно, $p < 0,05$). При порівнянні рівнів глюкози натще першої та другої груп відмінності виявились недостовірними ((4,6 $\pm$ 0,31 і 5,20 $\pm$ 0,70), відповідно, $p > 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалась при порівнянні концентрації інсуліну натще в плазмі крові пацієнтів у тих самих досліджуваних групах ((10,20 $\pm$ 1,60), (20,1 $\pm$ 5,50) і (24,30 $\pm$ 3,50) відповідно, $p > 0,05$). Індекс HOMA-IR статистично вірогідно відрізнявся при порівнянні 1-ї групи з 2-ю і 3-ю групами ((2,30 $\pm$ 0,50) і (6,50 $\pm$ 2,10) і (8,30 $\pm$ 1,30) відповідно, $p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу були виявлені прямі кореляційні зв'язки ІМТ із концентраціями

When assessing the indicators of carbohydrate metabolism in the groups, a statistically significant increase in fasting glucose levels was observed between the first and second groups ((5.20 $\pm$ 0.70) and (7.3 $\pm$ 0.40) mmol/L, respectively, $p < 0.05$), as well as between the first and third groups ((5.20 $\pm$ 0.70) and (7.60 $\pm$ 0.60) mmol/L, respectively, $p < 0.05$). Comparing the fasting glucose levels of the first and second groups, the differences were not significant (4.6 $\pm$ 0.31 and 5.20 $\pm$ 0.70, respectively, $p > 0.05$).

A similar trend was observed when comparing fasting plasma insulin concentrations in patients in the same study groups ((10.20 $\pm$ 1.60), (20.1 $\pm$ 5.50) and (24.30 $\pm$ 3.50), respectively, $p > 0.05$). The HOMA-IR index was statistically significantly different when comparing group 1 with group 2 and group 3 ((2.30 $\pm$ 0.50) and (6.50 $\pm$ 2.10) and (8.30 $\pm$ 1.30), respectively, $p < 0.05$).

глюкози ($r = 0,443$, $p = 0,016$) та індексом IP (HOMA-IR) ($r = 0,415$, $p = 0,020$). Крім того, проведений кореляційний аналіз показав наявність зв'язків між систолічним артеріальним тиском (CAT) та масою тіла ($r = 0,027$, $p = 0,021$), і між рівнем інсуліну і масою тіла ($r = 0,041$, $p = 0,015$), індексом IP (HOMA-IR) і масою тіла ($r = 0,30$, $p = 0,026$).

Вивчаючи рівні прозапального адипоцитокіну ФНП- α було відмічено, що цей маркер збільшується з погіршенням вуглеводного обміну, причому збільшення маси тіла і рівні глюкози корелюють із підвищенням концентрації ФНП- α ($r = 0,343$, $p = 0,020$; $r = 0,041$, $p = 0,013$).

Водночас плазмenna концентрація ФНП- α змінюється від групи до групи, але статистично значущі відмінності спостерігаються між 1-ю та 2-ю групами і 1-ю та 3-ю групами ((13,30 $\pm$ 1,90) та (27,40 $\pm$ 1,31); (13,30 $\pm$ 2,40) та (31,50 $\pm$ 1,52) відповідно, $p < 0,05$), а також між 2-ю та 3-ю групами ((27,40 $\pm$ 1,31) та (31,5 $\pm$ 1,52) відповідно, $p < 0,05$).

Адипозна тканина відіграє центральну роль у метаболізмі вуглеводів і ліпідів. Вона складається з адипоцитів і судинно-стромальної фракції, в якій присутні макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини та преадипоцити, цитокіни, залучені до метаболізму вуглеводів (адипонектин, резистин), ліпідного метаболізму (білок, що перетворює ефіри холестерину, – CETP), запалення (ФНП- α , інтерлейкін-1), коагуляцію (PAI-1), кров'яний тиск (ангіотензиноген, ангіотензин II) і у формуванні апетиту (лептин), а також тих, що зачіпають метаболізм і функцію багатьох органів і тканин (миязи, печінка, судини, легені) [12, 21, 22].

Таким чином, адипозну тканину можна розглядати як ендокринний орган і частину імунної системи. У жировій тканині зустрічаються два типи макрофагів, такі як M1-макрофаги (які переважно секретують при наявності ожиріння ФНП- α та інтерлейкін-6, посилюючи запалення) [12, 23], і M2-макрофаги, що секретують протизапальні цитокіни [24]. Адипозна тканина виконує не тільки функцію депонування енергії, а також є місцем утворення фактора, який посилює дію інсуліну [25]. Такою речовиною є ФНП- α , підвищена експресія гена якого має місце при ожирінні як в адипозній тканині, так і в м'язовій. І макрофаги, і адипоцити здатні накопичувати ліпіди та секретувати цитокіни. Однак, ФНП- α , утворений в адипоцитах, має локальну дію, оскільки не може секретуватися. ФНП- α збільшує експресію генів, залучених до синтезу *de novo* ВЖК, і знижує експресію генів, залучених до окиснення ВЖК у печінці. Ці аутокринні та паракринні ефекти ФНП- α відповідають за IP. ФНП- α також регулює експресію інших адипокінів у білій адипозній тканині. Наприклад, він знижує експресію адипонектину і збільшує експресію інтерлейкіну-6, іншого цитокіну, залученого в ендокринну роль. У нашому дослідженні спостерігається підвищення рівня ФНП- α у плазмі крові пацієнтів, що корелює з наявним цукровим діабетом і ожирінням (від (12,30 $\pm$ 1,9) пг/мл у пацієнтів першої групи, у пацієнтів другої групи до (27,30 $\pm$ 1,31), і до (31,50 $\pm$ 1,52) пг/мл у пацієнтів третьої групи, $p < 0,05$).

Розвиток запальних процесів за даних патологічних умов супроводжується паралельним зростанням вмісту цитокінів – медіаторів запалення,

The correlation analysis revealed direct correlations between BMI and glucose concentrations ($r = 0.443$, $p = 0.016$) and the HOMA-IR index ($r = 0.415$, $p = 0.020$). In addition, the correlation analysis showed the presence of relationships between systolic blood pressure (SBP) and body weight ($r = 0.027$, $p = 0.021$), and between insulin level and body weight ($r = 0.041$, $p = 0.015$), IR index (HOMA-IR) and weight ($r = 0.30$, $p = 0.026$).

Studying the levels of the proinflammatory adipocytokine TNF- α , it was noted that this marker increases with deterioration of carbohydrate metabolism, and an increase in body weight and glucose levels correlate with an increase in the concentration of TNF- α ($r = 0.343$, $p = 0.020$; $r = 0.041$, $p = 0.013$).

Moreover, the plasma concentration of TNF- α varied from group to group, but statistically significant differences were observed between groups 1 and 2 and groups 1 and 3 ((13.30 $\pm$ 1.90) and (27.40 $\pm$ 1.31); (13.30 $\pm$ 2.40) and (31.50 $\pm$ 1.52), respectively, $p < 0.05$), as well as between groups 2 and 3 (27.40 $\pm$ 1.31) and (31.5 $\pm$ 1.52), respectively, $p < 0.05$).

Adipose tissue plays a central role in the metabolism of carbohydrates and lipids. It consists of adipocytes and the vascular stromal fraction, which contains macrophages, fibroblasts, endothelial cells, and preadipocytes [12], cytokines involved in carbohydrate metabolism (adiponectin, resistin), lipid metabolism (cholesterol ester transferring protein, – CETP), inflammation (TNF- α , interleukin-1), coagulation (PAI-1), blood pressure (angiotensinogen, angiotensin II) and appetite (leptin), as well as those affecting the metabolism and function of many organs and tissues (muscles, liver, blood vessels, lungs) [12, 21, 22].

Thus, adipose tissue can be considered an endocrine organ and part of the immune system. Two types of macrophages are found in adipose tissue, such as M1 macrophages (which predominantly secrete TNF- α and interleukin-6 in the presence of obesity, increasing inflammation) [12, 23], and M2 macrophages that secrete anti-inflammatory cytokines [24]. Adipose tissue performs not only the function of energy storage, but is also a site of formation of a factor that enhances the effect of insulin [25]. Such a substance is TNF- α , whose increased gene expression occurs in obesity both in adipose tissue and muscle tissue. Both macrophages and adipocytes are capable of accumulating lipids and secreting cytokines.

However, TNF- α produced in adipocytes has a local effect because it cannot be secreted. TNF- α increases the expression of genes involved in *de novo* synthesis of FFAs and decreases the expression of genes involved in FFA oxidation in the liver. These autocrine and paracrine effects of TNF- α are responsible for IR. TNF- α also regulates the expression of other adipokines in white adipose tissue. For example, it decreases the expression of adiponectin and increases the expression of interleukin-6, another cytokine involved in endocrine role. In our study, we observed an increase in the level of TNF- α in the blood plasma of patients, which correlates with diabetes mellitus and obesity (from (12.30 $\pm$ 1.9) pg/ml in patients of group 1, in patients of group 2 to (27.30 $\pm$ 1.31), and to (31.50 $\pm$ 1.52) pg/ml in patients of group 3, $p < 0.05$).

The development of inflammatory processes under these pathological conditions is accompanied by

зокрема й ФНП- α , тоді як первинний розвиток запалення поєднується з розвитком гіперліпідемії та порушеннями обміну ліпідів і ліпопротеїдів крові, що підтверджується і нашими даними [12]. Посилення патологічних процесів представлено підвищенням концентрації досліджуваного цитокіну в плазмі.

Відомо, що ФНП- α сприяє розвитку ІР шляхом інгібування експресії генів, які є основними для сигналізації інсуліну та диференціації адипоцитів. ІР супроводжується збільшенням експресії в адипозній тканині мРНК гена ФНП- α [26]. У людини експресія гена ФНП- α в адипозній тканині корелює з ІМТ і ГІ, тоді як втрата маси тіла знижує рівні ФНП- α . Також, як було встановлено у Framingham Offspring Study, рівні ФНП- α натще пов'язані з ІР [27]. У нашому дослідженні показано прямий кореляційний зв'язок між концентрацією цього цитокіну та основними показниками ІР – рівнями глюкози та інсуліну натще. Прогресування порушень вуглеводного обміну і приєднання ожиріння призводить до статистично достовірних змін рівней глюкози натще, інсуліну, індексу ІР (табл. 2). Наявність кореляції між рівнем цього цитокіну та HOMA-IR вказує на важливу роль ФНП- α у прогресуванні порушення чутливості тканин до інсуліну при наявності ожиріння.

Відомо, що експресія прозапального цитокіну ФНП- α підвищується при ЦД 2-го типу та ожирінні та корелює позитивно з ІМТ, що узгоджується з даними інших авторів [28, 29] та підтвердилося результатами нашого дослідження (табл. 2).

a parallel increase in the content of cytokines – inflammatory mediators, including TNF- α , while the primary development of inflammation is combined with the development of hyperlipidemia and disorders of blood lipids and lipoproteins metabolism [12], which is confirmed by our data. The aggravation of pathological processes is represented by an increase in the concentration of the studied cytokine in plasma.

It is known that TNF- α contributes to the development of IR by inhibiting the expression of genes that are essential for insulin signaling and adipocyte differentiation. IR is accompanied by an increase in the expression of TNF- α gene mRNA in adipose tissue [26]. In humans, the expression of the TNF- α gene in adipose tissue correlates with BMI and HI, while weight loss reduces TNF- α levels. Also, as found in the Framingham Offspring Study, fasting levels of TNF- α are associated with IR [27]. Our study shows a direct correlation between the concentration of this cytokine and the main indicators of IR-fasting glucose and insulin levels. The progression of carbohydrate metabolism disorders and the onset of obesity leads to statistically significant changes in fasting glucose, insulin, and IR index (Table 2). The presence of a correlation between the level of this cytokine and HOMA-IR indicates an important role of TNF- α in the progression of impaired tissue sensitivity to insulin in the presence of obesity.

It is known that the expression of the proinflammatory cytokine TNF- α increases in type 2 diabetes and obesity and correlates positively with BMI, which is consistent with the data of other authors [28, 29] and was confirmed by the results of our study (Table 2).

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну і прозапального адипоцитокіну ФНП- α в обстежених групах пацієнтів
Table 2. Indicators of carbohydrate metabolism and proinflammatory adipocytokine TNF- α in the examined groups of patients

Показник Indicator	Група 1 / Group 1	Група 2 / Group 2	Група 3 / Group 3	p*
	ГХ / HTN	ГХ+ЦД 2-го типу HTN+type 2DM	ГХ+ЦД 2-го типу+ожиріння HTN+type 2DM+Obesity	
	n = 25	n = 35	n = 33	
Глюкоза натще, ммоль/мл Fasting glucose, mmol/mL	5,20 $\pm$ 0,70	7,30 $\pm$ 0,40 p* < 0,05	7,60 $\pm$ 0,60 p* < 0,05	1–2, 1–3
Інсулін, мкОд/мл Insulin, μ U/ml	10,20 $\pm$ 1,60	20,10 $\pm$ 5,50 p* < 0,05	24,30 $\pm$ 3,50 p* < 0,05	1–2, 1–3
Індекс HOMA-IR index HOMA-IR	2,30 $\pm$ 0,50	6,50 $\pm$ 2,10 p* < 0,05	8,30 $\pm$ 1,30 p* < 0,05 p** < 0,05	1–2, 1–3, 2–3
ФНП- α , пг/мл TNF- α , pg/ml	13,30 $\pm$ 1,90	27,30 $\pm$ 1,31 p* < 0,05	31,50 $\pm$ 1,52 p* < 0,05 p** < 0,05	1–2, 1–3, 2–3

Примітки:

p* – достовірність відмінностей порівняно з першою групою;

p** – достовірність відмінностей між другою та третьою групою.

Note:

p* – is the level of statistical significance of differences compared to the first group;

p** – is the level of statistical significance of differences between the second group and the third one.

Судинний ендотелій є однією з мішеней ФНП- α . Маючи здатність індукувати апоптоз ендотеліоцитів, ФНП- α спричиняє генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню (супероксид-радикалів), а також NO; впливає на ендотелій, посилюючи експресію молекул адгезії; активує макрофаги, нейтрофіли та інші процеси.

Vascular endothelium is one of the targets of TNF- α . Having the ability to induce endothelial cell apoptosis, TNF- α causes the generation of reactive oxygen species (superoxide radicals) and NO in the cell membrane; affects the endothelium by increasing the expression of adhesion molecules; activates macrophages, neutrophils, and other processes.

При ожирінні мікросудини з вісцерального жиру є важливим джерелом низькодіференційованого запалення (ФНП- α) та оксидативного стресу, які разом з периваскулярною жировою тканиною безпосередньо сприяють судинним змінам, розвитку та прискоренню атеротромботичного процесу в судинах при цьому клінічному стані [30, 31]. Крім того, запалення жирової тканини, біодоступність оксиду азоту, IP та окиснені ліпопротеїни низької щільності є основними факторами, що беруть участь у дисфункції ендотелію при ожирінні [32].

ФНП- α інгібує глюкозо-індуковану секрецію інсуліну *in vitro*, можливо, через синтез оксиду азоту, який може пошкоджувати ланцюги ДНК інсуліну [12]. Імовірно, при ожирінні судинна дисфункція розвивається задовго до явних порушень вуглеводного обміну, що свідчить про важливість раннього виявлення IP як фактора ризику ендотеліальної дисфункції.

Під впливом комплексу характерних для синдрому IP гормонально-метаболических і гемодинамічних порушень функція ендотелію зазнає складних змін, що зрештою призводить до переважання вазоконстрикції та створює передумови для виникнення і швидкого прогресування серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція є наріжним каменем багатьох дискусій, оскільки вона розглядається як ініціатор прогресування серцево-судинних захворювань при ожирінні – клітини ендотелію реагують на імунне запалення і стимуляцію ФНП- α , моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1). Остання описується як активація молекул адгезії, що призводить до проліферації і трансміграції лейкоцитів та сприяє підвищенню їх атерогенного і тромбоемболічного потенціалів [33].

Отже, секреція ФНП- α , що зростає при збільшенні маси тіла, тісно пов'язана з адипозною тканиною, яка, в свою чергу, запускає проатерогенні зміни. Здатність ФНП- α порушувати чутливість тканин до інсуліну, безсумнівно, потрібно брати до уваги при оцінці механізмів виникнення та прогресування IP.

In obesity, visceral fat microvessels are an important source of low-grade inflammation (TNF- α) and oxidative stress, which, together with perivascular adipose tissue, directly contribute to vascular changes, promoting the development and acceleration of the atherothrombotic process in the vessels in this clinical condition [30, 31]. In addition, adipose tissue inflammation, nitric oxide bioavailability, IR, and oxidized low-density lipoprotein are the main factors involved in endothelial dysfunction in obesity [32].

TNF- α inhibits glucose-induced insulin secretion *in vitro*, possibly through the synthesis of nitric oxide, which can damage insulin DNA strands [12]. It is likely that in obesity, vascular dysfunction develops long before obvious disorders of carbohydrate metabolism, which indicates the importance of early detection of IR as a risk factor for endothelial dysfunction.

Under the influence of a complex of hormonal, metabolic and hemodynamic disorders characteristic of the IR syndrome, endothelial function undergoes complex changes, which ultimately leads to the prevalence of vasoconstriction and creates prerequisites for the onset and rapid progression of cardiovascular diseases. Endothelial dysfunction is the cornerstone of many discussions, as it is considered to be the initiator of cardiovascular disease progression in obesity – endothelial cells respond to immune inflammation and and TNF- α stimulation, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). The latter is described as the activation of adhesion molecules, which leads to the proliferation and transmigration of leukocytes and contributes to the increase of their atherogenic and thromboembolic potential [33].

Thus, the secretion of TNF- α , which increases with weight gain, is closely related to adipose tissue, which, in turn, triggers proatherogenic changes. The ability of TNF- α to impair tissue sensitivity to insulin should undoubtedly be taken into account when assessing the mechanisms of onset and progression of IR.

ВИСНОВКИ

Дослідження продемонструвало, що наявність ожиріння обтяжує порушення вуглеводного обміну, рівні АТ.

Встановлено взаємозв'язок збільшення концентрації ФНП- α з наявністю ожиріння і з погіршенням показників вуглеводного обміну (рівні глюкози, інсуліну, індекс HOMA-IR).

CONCLUSIONS

The study demonstrated that obesity aggravates carbohydrate metabolism and blood pressure levels.

An increase in the concentration of TNF- α with the presence of obesity and with deterioration of carbohydrate metabolism (glucose, insulin, HOMA-IR index) was found.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lauder L., Mahfoud F., Azizi M., Bhatt D.L., Ewen S., Kario K. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*. 2023. № 44(23). P. 2066–2077. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>
2. Katsimardou A., Imprialos K., Stavropoulos K., Sachinidis A., Doulas M., Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current hypertension reviews*. 2020. № 16(1). P. 12–18. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>
3. Jia G., Sowers J.R. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021. № 78(5). P. 1197–1205. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>

REFERENCES

1. Lauder L., Mahfoud F., Azizi M., Bhatt DL., Ewen S., Kario K. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*. 2023;44(23):2066–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>
2. Katsimardou A., Imprialos K., Stavropoulos K., Sachinidis A., Doulas M., Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current hypertension reviews*. 2020;16(1):12–8. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>
3. Jia G., Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197–205. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>

4. World Health Organization. Key facts on diabetes [EB/OL]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Mankovskyi B.M. Storichchia likuvannia tsukrovoho diabetu: pidsumovuiuchy dosiahnennia i vtraty. *Zdorovia Ukrainy «Diabetologhiia, Tyreoidologhiia, Metabolichni rozlady»* 2022. № 1–2. P. 57–58. URL: https://health-ua.com/newspaper/tn_diabeto_terioi-do_met_r/69727-tematichnij-nomer-dabetologiya-tireodologiya-metabolchn-rozlad--12-5758-2022
6. Litwin M., Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric nephrology*. 2021. № 36(4). P. 825–837. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>
7. Fantin F., Giani A., Zoico E., Rossi A.P., Mazzali G., Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019. № 11(7). 1667 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071667>
8. Ahmed B., Sultana R., Greene M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. № 137. 111315 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
9. Zlatkina V.V., Kolesnikova O.V. Gender characteristics of carbohydrate and lipid metabolism and vaspin levels with hypertension in obese patients. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017. № 6(105). P. 5–8. DOI: https://doi.org/10.14739/2310_1210.2017.6.114501
10. Тодуров І.М., Маньковський Б.М., Скрипник І.М. Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2021. № 2. 495 с. URL: <https://health-ua.com/endocrinology/metabolic-nii-sindrom/63865-metabolchnij-sindrom-umzhdistciplnarnomu-aspekt-nov-poglyadi-nastaru-proble>
11. Liashuk R., Liashuk P. Metabolic syndrome as an interdisciplinary problem (literature review). *International journal of endocrinology*. 2021. № 13(7). P. 499–502. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748>
12. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal*. 2008. № 29(24). P. 2959–2971. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn387>
13. Herold J., Kalucka J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Frontiers in physiology*. 2021. № 11. 624903 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.624903>
14. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Current directions in autoimmunity*. 2010. № 11. P. 145–156. DOI: <https://doi.org/10.1159/000289203>
15. Biondi G., Marrano N., Borrelli A., Rella M., Palma G., Calderoni I., Siciliano E., Lops P., Giorgino F., Natalicchio A. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β-Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2022. № 23(10). 5522 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105522>
16. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018. № 39(33). P. 3021–3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
17. Коваленко В.М., Лутая М.І., Сіренко Ю.М., Сичова О.С. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 5-те видання, переробл. і доповн. Київ: MORION, 2021. 320 с. URL: <http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/2152/1/Серцево-судинні%20захворювання%20скан.pdf>
18. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. № 63(25 Pt B). P. 2985–3023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021. № 44(Suppl 1). P. S15–S33. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-ad09>
20. Голованова І.А., Белікова І.В., Ляхова Н.О. Основи медичної статистики : навч. посіб. для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/10614>
21. Vijay J., Gauthier M.F., Biswell R.L., Louiselle D.A., Johnston J.J., Cheung W.A. Single-cell analysis of human adipose tissue identifies depot and disease specific cell types. *Nature Metabolism*. 2020. № 2(1). P. 97–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0152-6>
22. Nosalski R., Guzik T.J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *British journal of pharmacology*. 2017. № 174(20). P. 3496–3513. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13705>
23. Engin A.B. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. № 960. P. 327–343. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_14
4. World Health Organization. Key facts on diabetes [EB/OL]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Mankovskyi BM. Storichchia likuvannia tsukrovoho diabetu: pidsumovuiuchy dosiahnennia i vtraty. *Zdorovia Ukrainy «Diabetologhiia, Tyreoidologhiia, Metabolichni rozlady»* 2022;1–2:57–8. URL: https://health-ua.com/newspaper/tn_diabeto_terioi-do_met_r/69727-tematichnij-nomer-dabetologiya-tireodologiya-metabolchn-rozlad--12-5758-2022
6. Litwin M, Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric nephrology*. 2021;36(4):825–37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>
7. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11(7):1667. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071667>
8. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
9. Zlatkina VV, Kolesnikova OV. Gender characteristics of carbohydrate and lipid metabolism and vaspin levels with hypertension in obese patients. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017;6(105):5–8. DOI: https://doi.org/10.14739/2310_1210.2017.6.114501
10. Todurov IM, Mankovskyi BM, Skrypnik IM. Metabolic syndrome in an interdisciplinary aspect: new views on an old problem. *Medical newspaper «Health of Ukrainians of the 21st Century»*. 2021;2:495. (In Ukrainian). URL: <https://health-ua.com/endocrinology/metabolic-nii-sindrom/63865-metabolchnij-sindrom-umzhdistciplnarnomu-aspekt-nov-poglyadi-nastaru-proble>
11. Liashuk R, Liashuk P. Metabolic syndrome as an interdisciplinary problem (literature review). *International journal of endocrinology*. 2021;13(7):499–502. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748>
12. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal*. 2008;29(24):2959–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn387>
13. Herold J, Kalucka J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Frontiers in physiology*. 2021;11:624903. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.624903>
14. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Current directions in autoimmunity*. 2010;11:145–56. DOI: <https://doi.org/10.1159/000289203>
15. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, Rella M, Palma G, Calderoni I, Siciliano E, Lops P, Giorgino F, Natalicchio A. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β-Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(10):5522. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105522>
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
17. Kovalenko VM, Lutaya MI, Sirenko YM, Sychova OS. Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. 5th edition, revised and supplemented. Kyiv: MORION, 2021:320. (In Ukrainian). URL: <http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/2152/1/Серцево-судинні%20захворювання%20скан.pdf>
18. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt B):2985–3023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15–33. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-ad09>
20. Holovanova IA, Belikova IV, Lyakhova NO. Fundamentals of medical statistics: a teaching aid for postgraduate students and clinical residents. Poltava, 2017:113. (In Ukrainian). URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/10614>
21. Vijay J, Gauthier MF, Biswell RL, Louiselle DA, Johnston JJ, Cheung WA. Single-cell analysis of human adipose tissue identifies depot and disease specific cell types. *Nature Metabolism*. 2020;2(1):97–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0152-6>
22. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *British journal of pharmacology*. 2017;174(20):3496–513. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13705>
23. Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:327–43. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_14

24. Zhu F., Wang A., Li Y., Liang R., Li D., Li B. Adipose Tissue-Resident Regulatory T Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. № 1011. P. 153–162. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-024-1170-6_4
25. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Current directions in autoimmunity*. 2010. № 11. P. 145–156. DOI: <https://doi.org/10.1159/000289203>
26. Xiao Q.Z., Zhu L.J., Fu Z.Y., Guo X.R., Chi X. Obesity related microRNA 424 is regulated by TNF- α in adipocytes. *Molecular medicine reports*. 2021. № 23(1). 21 p. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11659>
27. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W., Meigs J.B. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008. № 93(8). P. 3165–3172. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>
28. Khanna D., Welch B.S., Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283442/>
29. Yalçın T., Oğuz S.H., Bayraktar M., Rakıcıoğlu N. Anthropometric measurements and serum TNF- α , IL-6 and adiponectin in type 2 diabetes. *Diabetology international*. 2021. № 13(2). P. 396–406. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00553-y>
30. Virdis A., Colucci R., Bernardini N., Blandizzi C., Taddei S., Masi S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019. № 104(2). P. 341–348. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00512>
31. Virdis A., Masi S., Colucci R., Chiriacò M., Uliana M., Puxeddu I., Bernardini N., Blandizzi C., Taddei S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Current hypertension reports*. 2019. № 21(4). 32 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
32. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. № 960. P. 345–379. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15
33. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020. № 10(2). 291 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
24. Zhu F., Wang A., Li Y., Liang R., Li D., Li B. Adipose Tissue-Resident Regulatory T Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1011:153–62. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-024-1170-6_4
25. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Current directions in autoimmunity*. 2010;11:145–56. DOI: <https://doi.org/10.1159/000289203>
26. Xiao QZ, Zhu LJ, Fu ZY, Guo XR, Chi X. Obesity related microRNA 424 is regulated by TNF α in adipocytes. *Molecular medicine reports*. 2021;23(1):21. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11659>
27. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(8):3165–72. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>
28. Khanna D, Welch BS, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283442/>
29. Yalçın T, Oğuz SH, Bayraktar M, Rakıcıoğlu N. Anthropometric measurements and serum TNF- α , IL-6 and adiponectin in type 2 diabetes. *Diabetology international*. 2021;13(2):396–406. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00553-y>
30. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(2):341–8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00512>
31. Virdis A, Masi S, Colucci R, Chiriacò M, Uliana M, Puxeddu I, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Current hypertension reports*. 2019;21(4):32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
32. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017; 960:345–79. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15
33. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>

Перспективи подальших досліджень

Продовження проведення досліджень у цьому напрямку, вивчення інших чинників запалення та новітніх гормонів жирової тканини, супутні метаболічні зміни, що асоційовані із ожирінням, IP, дадуть змогу поглиблено вивчити патогенез гормонально-метаболічних розладів у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, ЦД 2-го типу поєднаним з ожирінням, точніше прогнозувати зростання кардіоваскулярного ризику й розробити більш чіткі своєчасні лікувальні і профілактичні заходи.

Prospects for further research

Further research in this area, study of other inflammatory factors and newer adipose tissue hormones, concomitant metabolic changes associated with obesity, and IR will allow us to study in depth the pathogenesis of hormonal and metabolic disorders in patients with HTN, type 2 DM combined with obesity, to more accurately predict the increase in cardiovascular risk and to develop more precise and timely treatment and prevention measures.

Конфлікт інтересів

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.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided or who sponsored the research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-патогенетичні маркери виникнення та прогресування окремих форм ожиріння у складі коморбідної патології, обґрунтування підходів щодо удосконалення профілактично-лікувальних заходів», номер державної реєстрації: 0119U102299, прикладна, термін виконання: 2020–2022 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Т.М. Тихонова.

Funding information

Funding from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Internal Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Clinical and pathogenetic markers of the occurrence and progression of certain forms of obesity as part of comorbid pathology, substantiation of approaches to improving preventive and therapeutic measures», state registration number 0119U102299, applied, term of execution: 2020–2022, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor T.M. Tikhonova.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Златкіна Віра Владиславівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: v.zlatkina@karazin.ua

моб.: +38 (050) 514-29-14

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи; збір та аналіз інформації, проведення експериментальних досліджень; статистичний аналіз та інтерпретація даних; написання тексту статті.

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: tmtykhonova@karazin.ua

моб.: +38 (095) 163-29-86

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження; участь у проведенні експериментальних досліджень; аналіз та інтерпретація даних; редагування тексту, доопрацювання та остаточне затвердження статті.

Богун Лариса Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: lbogun@karazin.ua

моб. +38 (095) 700-92-01

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи; збір та аналіз інформації; участь у проведенні експериментальних досліджень; статистичний аналіз та інтерпретація даних; написання тексту статті, редагування англomовної версії.

Zlatkina Vira Vladyslavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of 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;

е-mail: v.zlatkina@karazin.ua

tel. +38 (050) 514-29-14

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose of the work; collection and assembling of data, conducting experimental studies; statistical analysis and interpretation of data; writing the text of the article.

Tykhonova Tetyana Mykhaylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of 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;

tel. +38 (095) 163-29-86

е-mail: tmtykhonova@karazin.ua

Author's contribution: research concept and design; participation in experimental research; data analysis and interpretation; edition and critical revision of the article; final approval of the article.

Bogun Larysa Viacheslavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Internal Medicine Department V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: lbogun@karazin.ua

tel. +38 (095) 700-92-01

Author's contribution: literature review on the research topic; participation in experimental research, collection and assembling of data; statistical analysis and interpretation of data; writing the text of the article, editing the English version.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
17.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-11>
УДК: 616.12-008.313:616-005.6-06]-07-08



Фібриляція передсердь з тромботичними ускладненнями. Обґрунтування діагнозу та схема лікування у відповідності до доказової медицини (клінічний випадок)

Мартим'янова Л.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1638-4630>, e-mail: l.martimyanova@karazin.ua

Каменська Е.П.², <https://orcid.org/0009-0000-1728-8088>, e-mail: doctorkamenska@gmail.com

Булига А.О.¹, <https://orcid.org/0009-0005-9697-6386>, e-mail: annabulyha89@gmail.com

Сердюк К.О.¹, <https://orcid.org/0009-0005-0881-007X>, e-mail: katyushaserdyuk02@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 Філії «Центр охорони здоров'я»
акціонерного товариства «Українська залізниця», Харків, Україна

Atrial fibrillation with thrombotic complications. Justification of the diagnosis and treatment regimen according to evidence-based medicine (clinical case)

Martymianova L.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1638-4630>, e-mail: l.martimyanova@karazin.ua

Kamenska E.P.², <https://orcid.org/0009-0000-1728-8088>, e-mail: doctorkamenska@gmail.com

Bulyha A.O.¹, <https://orcid.org/0009-0005-9697-6386>, e-mail: annabulyha89@gmail.com

Serdyuk K.O.¹, <https://orcid.org/0009-0005-0881-007X>, e-mail: katyushaserdyuk02@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

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

²Kharkiv Railway Clinical Hospital № 1 Branch «Health Care Center»
of Joint-Stock Company «Ukrzaliznytsia», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, антикоагулянтна терапія.

Для кореспонденції:

Мартим'янова Лариса Олексіївна
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: l.martimyanova@karazin.ua

© Мартим'янова Л.О., Каменська Е.П.,
Булига А.О., Сердюк К.О., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Наявність у пацієнтів фібриляції передсердь (ФП) пов'язана з подвійним підвищенням ризику смертності від усіх причин. Це зумовлено не лише самою ФП, а й коморбідною патологією і ускладненнями даної аритмії. Найважливішим предиктором високої смертності серед пацієнтів із ФП є інсульти, які у 5–6 разів частіше виникають при цьому порушенні ритму, ніж при синусовому ритмі.

Мета роботи – аналіз клінічного випадку пацієнтки з ФП на фоні артеріальної гіпертензії для з'ясування оцінки ефективності обраної терапії та розробки рекомендацій щодо індивідуального підходу до лікування таких пацієнтів.

Матеріали та методи. Представлена історія захворювання жінки 79 років, яка звернулась зі скаргами на головний біль, слабкість, періодичне неритмічне серцебиття. Встановлено діагноз постійної ФП і показано подальший її перебіг і ускладнення.

Результати та їх обговорення. Описано клінічний випадок із вперше діагностованою ФП на фоні артеріальної гіпертензії з серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду, що ускладнилась множинною тромбоемболією (ішемічним інсультом і гострим тромбозом правої плечової артерії).

Висновки. Діагностика та систематичний скринінг ФП, а також своєчасне оцінювання ризику розвитку інсульту, мають надзвичайно важливе значення для прогнозу життя пацієнтів, особливо у старших вікових групах. На сьогодні лікування ФП повинно ґрунтуватись на підході CARE, що включає обов'язкові компоненти терапії: С – comorbidities – коморбідність та управління факторами ризику; А – avoid – запобігання інсульту та тромбоемболії; R – rate and rhythm control – зменшення симптомів шляхом контролю частоти і ритму; E – evaluation – оцінка та повторна динамічна оцінка. Ключовий момент у веденні пацієнтів з ФП – досягати високої схильності пацієнтів до призначеного лікування.

Для цитування:

Мартим'янова Л.О., Каменська Е.П., Булига А.О., Сердюк К.О. Фібриляція передсердь з тромботичними ускладненнями. Обґрунтування діагнозу та схема лікування у відповідності до доказової медицини (клінічний випадок). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 571–583. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-11>

Key words:

atrial fibrillation, thromboembolic complications, anticoagulant therapy.

For correspondence:

Martymianova Larysa Oleksiivna
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: l.martymianova@karazin.ua

© Martymianova L.O., Kamenska E.P.,
Bulyha A.O., Serdyuk K.O., 2024

ABSTRACT

Background. The presence of atrial fibrillation (AF) in patients is associated with a twofold increased risk of all-cause mortality. This is caused not only by fibrillation itself, but also to comorbid pathology and complications of this arrhythmia. Stroke is the most important predictor of high mortality among patients with AF, which occurs 5–6 times more often than with sinus rhythm.

Purpose – analysis of a clinical case of a patient with AF on the background of arterial hypertension to clarify the assessment of the effectiveness of the selected therapy and develop recommendations for an individual approach to the treatment of such patients.

Materials and Methods. The clinical case of a 79-year-old woman who had complaints of headache, weakness, and periodic irregular heartbeat. She was diagnosed with permanent AF where are shown her further course and complications.

Results. A clinical case with newly diagnosed AF on the background of arterial hypertension with HF with preserved ejection fraction, complicated by multiple thromboembolism (ischemic stroke and acute thrombosis of the right brachial artery) is described.

Conclusions. Diagnosis and systematic screening of AF, as well as timely assessment of stroke risk, are of paramount importance for the prognosis of patients, especially in older age groups.

Today, the treatment of AF should be based on the CARE algorithm, which includes main components of therapy: C – comorbidities and risk factor management; A – avoid – prevention of stroke and thromboembolism; R – rate and rhythm control – reduction of symptoms by controlling rate and rhythm; E – evaluation and repeated dynamic evaluation. A key point in the management of patients with AF is to achieve high patient adherence to the prescribed treatment.

For citation:

Martymianova LO, Kamenska EP, Bulyha AO, Serdyuk KO. Atrial fibrillation with thrombotic complications. Justification of the diagnosis and treatment regimen according to evidence-based medicine (clinical case). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):571–583. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-11>

ВСТУП

Фібриляція передсердь (ФП) – це найпоширеніша тахіаритмія, що характеризується некоординованою активністю передсердь з порушенням їхньої механічної функції [1, 2]. На сьогодні виявлення і лікування супутніх захворювань і факторів ризику ФП є початковим та основним завданням ведення пацієнтів і має вирішальне значення в ефективності лікування ФП [1, 3].

Одним із основних ускладнень ФП є підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень. При цьому як інсульт, так і системні емболії при ФП, мають однаковий механізм розвитку – міграція тромбу з лівого передсердя до мозку (90–95% емболій) чи інших органів. Тому наступний крок після встановлення діагнозу – уникнення цих тромботичних ускладнень і переважно з антикоагулянтами [4, 5].

Для встановлення клінічного діагнозу розрізняють декілька класифікацій ФП [1, 2, 5] (табл. 1, 2).

Діагностика

Діагноз встановлюють за даними ЕКГ у стані спокою. Основними ознаками ФП на ЕКГ є відсутність зубця Р, реєстрація замість нього f хвиль; різні R-R інтервали.

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia and is characterized by uncoordinated atrial activity with impaired mechanical function [1, 2]. Today, identification and treatment of comorbidities and risk factors for AF is the initial and primary task of patient management and is crucial for the effectiveness of their AF treatment [1, 3].

One of the main complications of AF is the increased risk of thromboembolic complications. At the same time, both stroke and systemic embolism in AF have the same mechanism of development involving migration of a thrombus from the left atrium to the brain (90–95% of emboli) or other organs. Therefore, the next step after establishing the diagnosis is avoiding these thrombotic complications with anticoagulants [4, 5].

There are several classifications of AF for clinical diagnosis [1, 2, 5] (Table 1, 2).

Diagnostics

The diagnosis is established based on resting ECG data. The main signs of AF on the ECG are the absence of a P wave, registration of waves instead; different R-R intervals.

Повний план обстеження пацієнтів з ФП надано у таблиці 3 [4].

A complete examination plan for patients with AF is given in Table 3 [4].

Таблиця 1. Класифікація фібриляції передсердь за формою і частотою шлуночкових скорочень
Table 1. Classification of atrial fibrillation by shape and ventricular heart rate

Форма / Form	Пояснення / Explanation	
Вперше діагностована First diagnosed AF	ФП, яка не була діагностована раніше AF that has not been diagnosed previously	
Пароксизмальна Paroxysmal	ФП, яка припиняється спонтанно протягом 7 днів, або за допомогою втручання. Більшість пароксизмів триває менше 48 годин AF that stops spontaneously within 7 days or with intervention. Most paroxysms last less than 48 hours.	
Персистуюча / Стійка Persistent	Епізоди ФП, які не припиняються самостійно. 7 днів є межею для визначення персистуючої/стійкої ФП. Тривала персистуюча/стійка умовно визначається як безперервна ФП тривалістю щонайменше 12 міс., але контроль ритму все ще є варіантом лікування в окремих пацієнтів, що відрізняє її від постійної ФП AF episodes that don't resolve on their own. This type of AF is continuous for more than 7 days. Long-term persistent AF is conventionally defined as continuous AF of at least 12 months duration, but rhythm control is still a treatment option in selected patients, distinguishing it from permanent AF	
Постійна Permanent	ФП, при якій не плануються подальші спроби відновлення синусового ритму, після спільного рішення між пацієнтом і лікарем (відновлення синусового ритму є неефективним або недоцільним) AF which is refractory to cardioversion (no further attempts to restore sinus rhythm are planned) after the decision has been made between the patient and doctor to stop further attempts to convert to normal sinus rhythm (restoration is ineffective or inappropriate)	
ФП за ЧШС Ventricular heart rate	Брадисистолічна ФП – ЧШС менше 60 уд/хв.	Bradysystolic AF – ventricular rate less than 60 beats/min.
	Еусистолічна (нормосистолічна) ФП – ЧШС 60–110 уд/хв.	Eusystolic (normosystolic) AF – ventricular rate 60–110 beats/min.
	Такісистолічна ФП – ЧШС більше 110 уд/хв.	Tachysystolic AF – ventricular rate more than 110 beats/min.

Таблиця 2. Класи ФП залежно від виразності симптомів за EHRA (European Heart Rhythm Association)
Table 2. AF classes depending on the severity of symptoms according to EHRA (European Heart Rhythm Association)

Клас EHRA / EHRA class	Пояснення / Explanation
EHRA I	Відсутність симптомів No symptoms
EHRA II a	Нормальна щоденна активність, на яку не впливають симптоми, пов'язані з ФП Mild symptoms; normal daily activity not affected by AF-related symptoms
EHRA II b	Симптоми, пов'язані з ФП, не впливають на щоденну активність, але симптоми турбують пацієнта Symptoms associated with AF don't affect daytime activity, but patient is concerned about symptoms
EHRA III	Нормальна щоденна активність, на яку впливають симптоми, пов'язані з ФП Severe symptoms; normal daily activity affected by AF-related symptoms
EHRA IV	Звичайна щоденна активність припинена Disabling symptoms; normal daily activity has stopped

Лікування

Європейським товариством кардіологів 2024 р. та Асоціацією кардіологів України 2024 р. прийнята стратегія лікування ФП за підходом CARE [1].

Treatment

The European Society of Cardiology 2024 and the Ukrainian Cardiology Association 2024 adopted a strategy for the treatment of AF according to the CARE algorithm [1].

C – comorbidities – коморбідність та управління факторами ризику

Ця стратегія лікування ФП включає вплив на множинні фактори виникнення ФП від модифікації способу життя, фізичного навантаження, боротьби зі шкідливими звичками, ожирінням та ін. до лікування основного (основних) захворювання, що призвело до аритмії.

C – comorbidities – comorbidity and risk factor management

This strategy for the treatment of AF includes the impact on multiple factors of the occurrence of AF from lifestyle modification, physical activity, combating bad habits, obesity, etc. to the treatment of the underlying disease(s) that led to the arrhythmia.

Таблиця 3. Методи обстеження пацієнтів з фібриляцією передсердь
Table 3. Methods of examining patients with atrial fibrillation

Обов'язкові дослідження / Main examination methods	Додаткові дослідження / Additional examination methods
Визначення скарг та анамнезу Definition of complaints and history	Електрофізіологічні дослідження Electrophysiological studies
Клінічний огляд / Clinical examination	Черезстравохідна ЕхоКГ Transesophageal echocardiography
Вимірювання АТ / BP measurement	Рентгенографія органів грудної клітки Chest Radiography
Лабораторне обстеження / Laboratory examination:	Маркери запального процесу в міокарді Markers of inflammatory process in the myocardium
загальні аналізи крові і сечі, complete blood count and urine tests,	
АлАТ, АсАТ, білірубін, / ALT, AST, bilirubin,	
креатинін крові, / blood creatinine,	
загальний ХС і ліпідограма, total cholesterol and lipid profile,	
глюкоза крові, / blood glucose,	
при ФП, що виникла вперше – гормони щитоподібної залози та гіпофіза (Т3, Т4, ТТГ), in case of first-time AF – thyroid and pituitary hormones (T3, T4, TSH),	
коагулограма, МНВ, АЧТЧ coagulogram, INR (International Normalized Ratio), activated partial thromboplastin time,	
ЕКГ в 12 відведеннях / 12-lead ECG	
ЕхоКГ / EchoCG	
Проба з фізичним навантаженням (за показаннями) Exercise test (as indicated)	
Добовий моніторинг ЕКГ 24-hour ECG monitoring	

Рекомендації ЄТК 2024 р. щодо способу життя, корекція факторів ризику та лікування супутніх захворювань у пацієнтів з ФП включають:

- виявлення та ведення факторів ризику та супутніх захворювань є невід'ємною частиною лікування хворих з ФП (клас/рівень доказовості ІА);
- пацієнтам з АГ та з обструктивним апное сну рекомендовано проведення опортуністичного скринінгу ФП (клас/рівень доказовості ІА);
- для профілактики ФП у загальній популяції рекомендовано підтримувати оптимальний артеріальний тиск із застосуванням інгібіторів АПФ або БРА, як терапії першої лінії (клас/рівень доказовості ІА);
- пацієнтам із ФП із СН та порушенням ФВ лівого шлуночка рекомендовано відповідне медикаментозне лікування СН, щоб зменшити симптоми та/або госпіталізацію з СН для запобігання рецидиву ФП (клас/рівень доказовості ІІВ);
- інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу рекомендовано пацієнтам із ФП і СН незалежно від ФВ лівого шлуночка, щоб зменшити ризик госпіталізації і серцево-судинної смерті (клас/рівень доказовості ІІА);
- ефективний глікемічний контроль рекомендується як частина комплексного управління факторами ризику в осіб з цукровим діабетом і ФП, щоб зменшити тяжкість, рецидиви та прогресування ФП (клас/рівень доказовості ІС).

The ETC 2024 recommendations on lifestyle, risk factor modification, and treatment of comorbidities in patients with AF include:

- identification and management of risk factors and comorbidities is an integral part of the management of patients with AF (evidence class/level IA);
- opportunistic screening for AF is recommended for patients with hypertension and obstructive sleep apnea (evidence class/level IA);
- for the prevention of AF in the general population, it is recommended to maintain optimal blood pressure with the use of ACE inhibitors or ARBs as first-line therapy (evidence class/level IA);
- in patients with AF with HF and impaired left ventricular EF, appropriate medical treatment for HF is recommended to reduce symptoms and/or hospitalization for HF and prevent recurrence of AF (evidence class/level IIV);
- sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors are recommended in patients with AF and HF regardless of left ventricular EF to reduce the risk of hospitalization and cardiovascular death (evidence class/level IIA);
- effective glycemic control is recommended as part of comprehensive risk factor management in individuals with diabetes and AF to reduce the burden, recurrence, and progression of AF (evidence class/level IS).

A – avoid – запобігання інсульту та тромбоемболії

Інсульт є найчастішим ускладненням ФП. Фібриляція передсердь у 5 разів підвищує ризик інсульту і є його причиною майже у третини випадків.

Антикоагулянтну терапію (впродовж не менше 4 тижнів) призначають перед кардіоверсією при персистуючій ФП з тривалістю пароксизму довше 24 годин і після відновлення синусового ритму (впродовж не менше 3 тижнів). При інших формах ФП антикоагулянтну терапію рекомендують, якщо ризик тромбоемболії за шкалою CHA2-DS2-VA становить 1 бал і обов'язково призначають – коли 2 і більше балів (табл. 4).

A – avoid – prevention of stroke and thromboembolism

Stroke is the most common complication of AF. Atrial fibrillation increases the risk of stroke by 5 times and is the cause of stroke in almost a third of cases.

Anticoagulant therapy (for at least 4 weeks) is prescribed before cardioversion in persistent AF with paroxysmal duration longer than 24 hours and after restoration of sinus rhythm (for at least 3 weeks). In other forms of AF, anticoagulant therapy is recommended if the risk of thromboembolism according to the CHA2-DS2-VA scale is 1 point and is necessarily prescribed when it is 2 or more points (Table 4).

Таблиця 4. Ризик тромбоемболії при ФП за шкалою CHA2DS2-VA
Table 4. Risk of thromboembolism in AF according to the CHA2DS2-VA scale

CHA2-DS2-VA	Визначення та коментарі / Definitions and comments	Бали Points
C	ХСН. Симптоми та ознаки СН (не залежно від фракції лівого шлуночка, включаючи знижену, помірно знижену і збережену ФВ), або наявність безсимптомної ФВ менше 40%	1
	CHF. Symptoms and signs of HF (regardless of left ventricular fraction, including reduced, moderately reduced, and preserved EF), or the presence of asymptomatic EF less than 40%	
H	Гіпертонія. Артеріальний тиск у стані спокою > 140/90 мм рт. Ст. принаймні двічі, або поточне лікування. Оптиміальний цільовий АТ, пов'язаний із найменшим ризиком серйозних серцево-судинних подій, становить 120–129/70–79 мм рт. ст.	1
	Hypertension. Resting blood pressure > 140/90 mm Hg on at least two occasions, or current treatment. The optimal target blood pressure associated with the lowest risk of serious cardiovascular events is 120–129/70–79 mm Hg	
A	Вік > 75 років. Вік є незалежним чинником ризику ішемічного інсульту. Віковий ризик є континуумом, але з міркувань практичності 2 бали надають для віку > 75 років	2
	Age > 75 years. Age is an independent risk factor for ischemic stroke. Age-related risk is a continuum, but for practical reasons, 2 points are given for age > 75 years.	
D	Цукровий діабет (тип 1, або тип 2), як визначено на сьогоднішній день, прийнятими критеріями, або лікування цукрознижувальною терапією	1
	Diabetes mellitus (type 1 or type 2), as defined by currently accepted criteria, or treated with glucose-lowering therapy	
S	Попередній інсульт, ТІА або артеріальна тромбоемболія. Попередня тромбоемболія пов'язана з ризиком рецидиву, тому оцінюється у 2 бали	2
	Previous stroke, TIA, or arterial thromboembolism. Previous thromboembolism is associated with a risk of recurrence and is scored as 2 points	
V	Захворювання судин. ІХС, включаючи попередній інфаркт міокарда, стенокардію, коронарну ревааскуляризацію в анамнезі та значну ІХС на ангіографії чи візуалізації серця, або захворювання периферичних судин, у тому числі: переміжна кульгавість, попередня ревааскуляризація з приводу ССЗ, черешкірне або хірургічне втручання на черевній аорті та комплексна аортальна бляшка на візуалізації	1
	Vascular disease. CHD, including prior myocardial infarction, angina, history of coronary revascularization, and significant CHD on angiography or cardiac imaging, or peripheral vascular disease, including: intermittent claudication, prior revascularization for CVD, percutaneous or surgical intervention on the abdominal aorta, and complex aortic plaque on imaging	
A	Вік від 65 до 74 років / Age 65 to 74 years	1

Відповідно до оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2024 р. [1], для профілактики ішемічного інсульту та тромбоемболії пацієнтам із клінічною формою ФП із підвищеним ризиком тромбоемболії рекомендовані пероральні антикоагулянти (ПОАК) (клас/рівень доказовості ІА). CHA2DS2-VA 1 бал слід вважати показником підвищеного ризику тромбоемболії для прийняття рішення про початок пероральної антикоагуляції (клас/рівень доказовості ІІаС). CHA2DS2-VA 2 бали і вище рекомендована, як індикатор підвищеного ризику тромбоемболії для прийняття рішень щодо початку пероральної антикоагуляції (клас/рівень доказовості ІС). ПОАК рекомендовані також усім пацієнтам з ФП

According to the updated 2024 European Society of Cardiology guidelines [1], oral anticoagulants (OACs) are recommended for the prevention of ischemic stroke and thromboembolism in patients with clinical AF at increased risk of thromboembolism (class/level of evidence ІА). A CHA2DS2-VA score of 1 should be considered an indicator of increased risk of thromboembolism for the decision to initiate oral anticoagulation (class/level of evidence ІІаС). A CHA2DS2-VA score of 2 or higher is recommended as an indicator of increased risk of thromboembolism for the decision to initiate oral anticoagulation (class/level of evidence ІС). OACs are also recommended for all patients with AF and hypertrophic cardiomyopathy or cardiac amyloidosis, regardless of

і гіпертрофічною КМП, або амілоїдозом серця, незалежно від бала CHA2DS2-VA, для запобігання ішемічному інсульту та тромбоемболії.

При виборі антикоагулянта необхідно враховувати етіологію ФП. Для цього розрізняють клапанну ФП (ФПк) – фібриляцію передсердь на тлі механічних протезів клапанів і/або мітральний стеноз і неклапанну ФП (ФПн) – відсутність вищезгаданих причин.

Відповідно, при ФПн рекомендовано призначати ПОАК (добігатран, апіксабан, едоксабан, ривароксабан) і при ФПк – антагоністи вітаміну К (варфарин).

R – rate and rhythm control – зменшення симптомів шляхом контролю частоти і ритму

Цей етап лікування ФП передбачає:

1) оцінку симптомів, якості життя і побажання пацієнта;

2) контроль частоти ритму (при підготовці до кардіоверсії або при постійній ФП);

3) загальну стратегію контролю ритму (відновлення синусового ритму або антиаритмічна терапія або абляція).

При відновленні синусового ритму обов'язково враховують тривалість пароксизму. Якщо пароксизм менше 24 годин – відновлення проводять негайно, без попередньої антикоагулянтної терапії. При пароксизмі довше 24 годин або пацієнт не знає, як довго триває аритмія (приймаємо ФП, як таку, що триває більше 24 годин), є ризик утворення тромбу у лівому передсерді і тому обов'язково призначають антикоагулянтну терапію на 4 тижні з подальшою плановою кардіоверсією.

На період підготовки до відновлення синусового ритму (СР) призначають антиаритмічні препарати для контролю частоти шлуночкових скорочень (ЧШС): у пацієнтів з ФП з ФВ $\geq 40\%$ в якості препаратів першого вибору рекомендовані бета-блокатори, дилтіазем або верапаміл (ІВ); у пацієнтів з ФП з ФВ $< 40\%$ – бета-блокатори та/або дигоксин (клас/рівень доказовості ІВ); під час вагітності – селективні бета-блокатори (клас/рівень доказовості ІС).

Постійна фібриляція передсердь потребує контролю ЧШС: менше 80 уд./хв у спокої і 90–110 уд./хв при помірному навантаженні – стратегія жорсткого контролю; або ЧШС менше 110 уд./хв у спокої – стратегія гнучкого контролю.

Критерії контролю ЧШС у хворих з постійною формою фібриляції передсердь:

- середня ЧШС у спокої не перевищує 80–90 уд./хв;
- середня ЧШС під час субмаксимального навантаження не перевищує 120 уд./хв;
- середньодобова ЧШС не повинна перевищувати 80 уд./хв, а також не повинно бути епізодів, коли протягом 1 години середня ЧШС перевищує 100 уд./хв за даними добового моніторування ЕКГ.

E – evaluation – оцінка та повторна динамічна оцінка

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, при необхідності – обстеження й корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік.

Усім особам старше 65 років для раннього виявлення ФП під час звернення до медичного закладу

CHA2DS2-VA score, to prevent ischemic stroke and thromboembolism.

When choosing an anticoagulant, it is necessary to include the etiology of AF. For this, a distinction is made between valvular AF (AFv) – atrial fibrillation on the background of mechanical valve prostheses and/or mitral stenosis and non-valvular AF (AFn) – the absence of the above-mentioned causes.

Accordingly, for AFn it is recommended to prescribe OACs (dobigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) and for AFv – vitamin K antagonists (warfarin).

R – reduction of symptoms by controlling rate and rhythm

This stage of the AF treatment approach involves:

1) assessment of symptoms, quality of life and patient wishes;

2) rate control (in preparation for cardioversion or in persistent AF);

3) overall rhythm control strategy (restoration of sinus rhythm or antiarrhythmic therapy or ablation).

The duration of the paroxysm must be taken into account, when restoring sinus rhythm. If the paroxysm lasts less than 24 hours, restoration is carried out immediately, without prior anticoagulant therapy. If the paroxysm lasts longer than 24 hours or the patient doesn't know how long the arrhythmia lasts (we consider AF as lasting more than 24 hours), there is a risk of thrombus formation in the left atrium, and therefore anticoagulant therapy is necessarily prescribed for 4 weeks with subsequent planned cardioversion.

During the period of preparation for the restoration of sinus rhythm (SR), antiarrhythmic drugs are prescribed to control the ventricular rate (VRR): in patients with AF with EF $\geq 40\%$, beta-blockers, diltiazem or verapamil (IV) are recommended as first-line drugs; in patients with AF with EF $< 40\%$, beta-blockers and/or digoxin (class/level of evidence IB); during pregnancy are prescribed selective beta-blockers (class/level of evidence IC).

Permanent atrial fibrillation requires HVR control: less than 80 beats/min. at rest and 90–110 beats/min. at moderate exercise – a strict control strategy; or HR less than 110 beats/min. at rest – a flexible control strategy.

HVR control criteria in patients with permanent atrial fibrillation:

- average HVR at rest does not exceed 80–90 beats/min;
- average HVR during submaximal exercise does not exceed 120 beats/min;
- average daily HVR should not exceed 80 beats/min, and there should be no episodes when the average HVR exceeds 100 beats/min within 1 hour according to daily ECG monitoring.

E – evaluation – assessment and repeated dynamic assessment

Patients should be under dispensary observation at their place of residence. Annual examination is mandatory, if necessary – examination and correction of therapy more often than once a year.

Routine heart rhythm assessment is recommended for all individuals over 65 years of age for early detection

рекомендована звичайна оцінка серцевого ритму (клас/рівень доказовості IB). У осіб > 75 років або > 65 років з додатковими факторами ризику CHA2DS2-VA для раннього виявлення ФП слід застосовувати популяційний скринінг на ФП з використання тривалого неінвазивного підходу на основі ЕКГ (добове моніторування ЕКГ) (клас/рівень доказовості IIaB).

Також рекомендується періодично проводити індивідуальну переоцінку ризику тромбоемболії у пацієнтів з ФП, щоб переконатися, що прийом антикоагулянта розпочато.

Мета роботи – аналіз клінічного випадку пацієнтки з ФП на фоні артеріальної гіпертензії для з'ясування оцінки ефективності обраної терапії та розробки рекомендацій щодо індивідуального підходу до лікування таких пацієнтів.

of AF at the time of presentation to a healthcare facility (evidence class/level IB). In individuals > 75 years of age or > 65 years of age with additional CHA2DS2-VA risk factors, population-based screening for AF using a long-term noninvasive ECG-based approach (24-hour ECG monitoring) should be used for early detection of AF (evidence class/level IIaB).

It is also recommended to periodically reassess the individual thromboembolic risk in patients with AF to ensure that anticoagulation is initiated in appropriate patients (IV).

Objective – analysis of a clinical case of a patient with AF on the background of arterial hypertension to clarify the assessment of the effectiveness of the selected therapy and develop recommendations for an individual approach to the treatment of such patients.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Опис клінічного випадку

Пацієнтка 79 років звернулася до лікаря зі скаргами на періодичний головний біль і біль у ділянці серця без провокаційних причин; задишку, прискорене серцебиття і загальну слабкість при звичайному фізичному навантаженні; періодично неритмічне серцебиття.

З анамнезу відомо, що довготривало страждає на АГ (15–20 років) з максимальними цифрами АТ 220/120 мм рт. ст., адаптована до 140/80 на тлі терапії еналаприлом і амлодіпіном, лікувалась амбулаторно. Близько 5 років відзначає неритмічне серцебиття і задишку. Погіршення близько двох місяців, коли стала відзначати стабільні підвищення АТ до 200/100 мм рт. ст., неритмічне серцебиття. Звернулася до кардіолога з метою корекції терапії.

Анамнез життя: ЦД, вірусний гепатит, туберкульоз заперечує. Апендектомія і овариоектомія (зліва) з приводу кісти яєчника. Алергічні реакції заперечує. Шкідливі звички відсутні.

Об'єктивно: нормостенічної статури. Шкірні покрови звичайного кольору, чисті. Загальний стан задовільний. Зріст 163 см, вага 75 кг (ІМТ – 28 кг/м²). В легенях жорстке дихання, хрипів немає. Серце: тони послаблені, аритмічні, акцент II тону над легеневою артерією. ЧСС 78 уд./хв (без дефіциту пульсу), АТ 180/90 мм рт. ст. Периферичних набряків немає.

Результати обстеження: ЕКГ подана на рисунок 1.

ЕхоКГ: дослідження на фоні аритмії. Дилатація передсердь (ЛП 4,3 см). Мітральна та трикулікова недостатність до ++. Систолічний тиск у ЛА 43 мм рт. ст. Асиметрична гіпертрофія міокарду лівого шлуночка (ЛШ) без обструкції товщина задньої стінки ЛШ 14,0 мм, міжшлуночкова перетинка (МШП) – 13,6 мм. ФВ – 67%.

Результати лабораторного обстеження: загальні аналізи крові та сечі без патологічних змін; креатинін – 71 мкмоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; К⁺ 4,3 ммоль/л; гормони щитоподібної залози і тиреотропний гормон без відхилень; загальний холестерин – 4,47 ммоль/л, ЛПНЩ – 2,52 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,77 ммоль/л, КА – 1,53.

Description of a clinical case

A 79-year-old patient consulted a doctor with complaints of periodic headache and pain in the heart area without provocative reasons; shortness of breath, rapid heartbeat and general weakness during ordinary physical activity; periodic irregular heartbeat.

From the anamnesis it is known that she has been suffering from hypertension for a long time (15–20 years) with maximum blood pressure of 220/120 mm Hg, adapted to 140/80 on the background of therapy with enalapril and amlodipine, was treated on an outpatient basis. She has been noticing irregular heartbeat and shortness of breath for about 5 years. Deterioration occurred about 2 months ago, when she began to notice stable increases in blood pressure to 200/100 mm Hg, irregular heartbeat. She turned to a cardiologist to correct the therapy.

Life history: diabetes mellitus, viral hepatitis, tuberculosis denied. Appendectomy and oophorectomy (left) due to ovarian cyst. Allergic reactions denied. No bad habits.

Objectively: normosthenic physique. Skin of normal color, clean. General condition satisfactory. Height 163 cm, weight 75 kg (BMI – 28 kg/m²). Hard breathing in the lungs, no wheezing. Heart: tones weakened, arrhythmic, accent of the second tone over the pulmonary artery. Heart rate 78 beats/min. (without pulse deficit), blood pressure 180/90 mm Hg. No peripheral edema.

Examination results: ECG is presented in Figure 1.

Echocardiography: study on the background of arrhythmia. Atrial dilation (LA 4.3 cm). Mitral and tricuspid regurgitation to ++. Systolic pressure in the LA 43 mm Hg. Asymmetric hypertrophy of the left ventricular (LV) myocardium without obstruction (LV posterior wall thickness 14.0 mm, interventricular septum (IVS) – 13.6 mm). EF – 67%.

Laboratory examination results: general blood and urine tests without pathological changes; creatinine – 71 μmol/l; glucose – 5.2 mmol/l; K⁺ 4.3 mmol/l; thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone without abnormalities; total cholesterol – 4.47 mmol/l, LDL – 2.52 mmol/l, HDL – 1.77 mmol/l, CA – 1.53.



Рис. 1. Фібриляція передсердь, нормосистолічна форма з ЧС 54–92 уд/хв.
Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з його систолічним перенавантаженням
Fig. 1. Atrial fibrillation, normosystolic variant with HVR 54–92 beats/min.
Hypertrophy of the left ventricular myocardium with its systolic overload

Клінічний діагноз встановлений відповідно до існуючих стандартів діагностики [6–10]:

Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ступінь, дуже високого ризику. Гіпертензивне серце: асиметрична гіпертрофія ЛШ без обструкції. Вперше виявлена постійна ФП, еусистолічна форма. EHRA IIa клас. CHA2DS2-VA-4. Недостатність мітрального та трикуспідального клапана II ст. Легенева гіпертензія 1 ступінь. СН стадія C, ХСН IIa, II ФК NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (67%).

Clinical diagnosis (was established according to existing diagnostic standards [6–10]):

Hypertensive disease stage II, stage 3, very high risk. Hypertensive heart: asymmetric LV hypertrophy without obstruction. First-time permanent AF, eusystolic form. EHRA class IIa. CHA2DS2-VA-4. Mitral and tricuspid valve insufficiency stage II. Pulmonary hypertension stage 1. HF stage C, CHF IIa, NYHA FC II with preserved LV EF (67%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Схема лікування у дзеркалі доказової медицини

Згідно з рекомендаціями ESC 2024 року та національних рекомендацій щодо ФП, тактика лікування ФП ґрунтується на підході CARE:

C – коморбідність та управління факторами ризику.

Для лікування АГ пацієнтці було призначено периндоприл 10 мг, індапамід 2,5 мг, амлодипін 5 мг (Трипліксам 10/2,5/5) 1 табл./добу вранці.

Для лікування СН, відповідно до останніх рекомендацій (2024), з урахування збереженої ФВ лівого шлуночка було призначено емпаліфлазин (джардинс) 10 мг/добу вранці.

A – запобігання інсульту та тромбоемболії. Відповідно до останніх рекомендацій було призначено ривароксабан (Ксарелто) 20 мг/добу.

R – зменшення симптомів шляхом контролю частоти і ритму. Враховуючи нормосистолічну форму ФП, відповідно до сучасних рекомендацій антиаритмічна терапія на даному етапі лікування не показана.

E – оцінка та повторна динамічна оцінка. Враховуючи високий кардіоваскулярний ризик і призначення ПОАК пацієнтці було призначено повторний візит через 2–4 тижні.

Treatment regimen in the mirror of evidence-based medicine

According to the ESC 2024 recommendations on AF and national recommendations, the treatment tactics for AF are based on the CARE approach:

C – comorbidity and risk factor management.

For the treatment of hypertension, the patient was prescribed perindopril 10 mg, indapamide 2.5 mg, amlodipine 5 mg (Triplixam 10/2.5/5) 1 tablet/day in the morning.

For the treatment of HF, according to the latest recommendations (2024), taking into account the preserved left ventricular EF, empagliflozin (Jardines) 10 mg/day was prescribed in the morning.

A – prevention of stroke and thromboembolism. Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg/day was prescribed in accordance with the latest recommendations.

R – reduction of symptoms by controlling the rate and rhythm. Considering the normosystolic form of AF, according to current recommendations, antiarrhythmic therapy is not indicated at this stage of treatment.

E – assessment and repeated dynamic assessment. Considering the high cardiovascular risk and the appointment of OAC, the patient was scheduled for a repeat visit in 2–4 weeks.

Через 12 днів після консультації у пацієнтки раптово виникла слабкість у лівих кінцівках та відчуття заніміння та болю у правій руці. Була терміново госпіталізована до інсультного центру ХКЛ 3Т № 1.

Із анамнезу: призначення кардіолога з приводу прийому ривароксabanу не виконувала, скарги на біль та заніміння правої кисті турбують близько тижня.

Обстеження у інсультному центрі: МРТ головного мозку (рис. 2).

12 days after the consultation, the patient suddenly developed weakness in her left limbs and a feeling of numbness and pain in her right hand. She was urgently hospitalized to the stroke center of the Kharkiv Clinical Hospital of the 1st District.

From the anamnesis: she did not follow the cardiologist's prescription for taking rivaroxaban, complaints of pain and numbness of the right hand have been bothering her for about a week.

Examination at the stroke center: MRI of the brain (see Figure 2).



Рис. 2. МРТ головного мозку + МР-артеріографія шії в день надходження.

МР-картина гострого інфаркту правої тім'яної частки. Вогнище ураження білої речовини головного мозку як прояви мікроангіопатії судинного характеру (Fazekas 1). Гемодинамічно значущих патологічних змін артеріальної системи мозку та судин шії (сонні та хребетні артерії) – не виявлено. Задня трифуркація ЛВСА

Fig. 2. Brain MRI + neck MR arteriography on the day of admission. MR image of acute infarction of the right parietal lobe.

Focal lesion of the white matter of the brain as a manifestation of vascular microangiopathy (Fazekas 1).

Hemodynamically significant pathological changes in the arterial system of the brain

and neck vessels (carotid and vertebral arteries) were not detected. Posterior trifurcation of the LVCA

УЗДГ артерій верхніх кінцівок (cito! в день надходження). Заключення: оклюзія правої плечової артерії.

Консультація ангіохірурга: гострий тромбоз (емболія) правої плечової артерії. Гостра ішемія правої верхньої кінцівки II–III ст. Пацієнтці за абсолютними показаннями показано оперативне втручання: тромбоемболектомія з правої плечової артерії.

ЕКГ – відбулося спонтанне відновлення синусового ритму (рис. 3).

Діагноз у інсультному відділенні: гострий ішемічний інсульт (17.10.2023 р.) в басейні правої середньої мозкової артерії, лівобічна гемігіпестезія (mRS-1, NIHSS-1). Гострий тромбоз правої плечової артерії. Гостра ішемія правої верхньої кінцівки II–III ступеня.

Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступінь, дуже високого ризику. Гіпертензивне серце: асиметрична гіпертрофія ЛШ без обструкції. Пароксизмальна ФП, еусистолічна форма. EHRA IIa клас. CHA2DS2-VA-6. Недостатність мітрального та трикуспідального клапана II ст. Легенева гіпертензія 1 ступінь. СН стадія C, ХСН IIa, II ФК NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (67%) (рис. 4).

Лікування у інсультному відділенні.

Ultrasound of the arteries of the upper extremities (cito! on the day of admission). Conclusion: Occlusion of the right brachial artery.

Angiosurgeon consultation: Acute thrombosis (embolism) of the right brachial artery. Acute ischemia of the right upper limb II–III degree. The patient is shown surgical intervention according to absolute indications: thromboembolectomy from the right brachial artery.

ECG – restoration of sinus rhythm (Figure 3).

Diagnosis in the stroke department: Acute ischemic stroke (10/17/2023) in the basin of the right middle cerebral artery, left-sided hemihypesthesia (mRS-1, NIHSS-1). Acute thrombosis of the right brachial artery. Acute ischemia of the right upper limb of the II–III degree.

Hypertensive disease of the III degree, 3 degree, very high risk. Hypertensive heart: asymmetric LV hypertrophy without obstruction. Paroxysmal AF, eusystolic form. EHRA class IIa. CHA2DS2-VA-6. Mitral and tricuspid valve insufficiency of the II degree. Pulmonary hypertension of the 1st degree. HF stage C, CHF IIa, II FC NYHA with preserved LV EF (67%).

Treatment in the stroke department (Figure 4).



Рис. 3. Ритм синусовий, правильний, ЧСС 63 уд./хв. АВ-блокада І ст.
Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з його систолічним перенавантаженням
Fig. 3. Sinus rhythm, regular, heart rate 63 beats/min. First-degree AV block.
Left ventricular myocardial hypertrophy with systolic overload



Рис. 4. 10.10.2023 р. – Тромбоемболектомія з правої плечової артерії:
під місцевою анестезією здійснено проєкційний доступ у правій ліктьовій ямці, виділення плечової артерії над біфуркацією.
Артеріальної пульсації немає. Кровотік ламінарний, значно знижений, як антероградний, так і ретроградний.
Катетером Фогарті видалений тромбембол з правої плечової артерії, відновлено кровотік, введено гепарин (5000 ОД).
Накладено судинний шов. Артеріальний пульс на ліктьовій, променевої артеріях задовільний. Гемостаз

Fig. 4. 10/17/2023 – Thromboembolectomy from the right brachial artery:
under local anesthesia, projection access was performed in the right cubital fossa, the brachial artery was isolated above the bifurcation.
There was no arterial pulsation. The blood flow was laminar, significantly reduced, both antegrade and retrograde.
The thromboembolus was removed from the right brachial artery with a Fogarty catheter, blood flow was restored, heparin (5000 U) was administered. A vascular suture was applied. The arterial pulse on the ulnar and radial arteries was satisfactory. Hemostasis

Було також призначено: аспірин кардіо 300 мг при надходженні, потім 100 мг/добу; еноксапарин 60 мг 2 рази/добу п/ш 3 дні, потім ксарелто 20 мг 1 раз/добу та відміна аспірину; бісопролол 5 мг 1 раз/добу (потім зменшення дози до 2,5 мг на тлі брадисистолії); джардинс 10 мг 1 раз/добу, «Трипліксам 10/2,5/5» 1 табл./добу; фізіотенз 0,4 мг на ніч 1 раз/добу за потреби; прегабалін 75 мг 2 рази/добу, 3 дні після операції; аторвастатин 40 мг 1 раз/добу; квадроцеф 2 г в/в крап. 1 раз/добу, 5 днів; латрен в/в, реосорбілакт в/в 3 доби, цитиколін 1000 мг в/в, 6 діб.

The patient was prescribed: Aspirin cardio 300 mg upon admission, then 100 mg/day; Enoxaparin 60 mg 2 times/day p/s for 3 days, then Xarelto 20 mg 1 time/day and aspirin withdrawal; Bisoprolol 5 mg 1 time/day (then reduce the dose to 2.5 mg against the background of bradysystole); Jardiance 10 mg 1 time/day, «Triplixam 10/2.5/5» 1 tab/day; Physiotens 0.4 mg at night 1 time/day as needed; Pregabalin 75 mg 2 times/day 3 days after surgery; Atorvastatin 40 mg 1 time/day; Quadrocef 2 g IV drip 1 time/day 5 days; Latren IV, reosorbilact IV for 3 days, citicoline 1000 mg IV for 6 days.

Пацієнтка переведена до центру реабілітації через 10 днів

Спостереження в центрі реабілітації. Стан задовільний. Скарги на періодичний головний біль на тлі підвищень АТ до 150/90 у ранковий час.

Об'єктивно: післяопераційна рана загоюється первинним натягом (невелика нориця в рані без гнійного виділення). Об'єм рухів в правій руці, кисті – у повному обсязі.

В легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Серце: тони приглушені, аритмічні, ЧСС 67 уд/хв. без дефіциту пульсу, АТ 145/90 мм рт. ст. Периферичних набряків немає.

На ЕКГ – фібриляція передсердь, еусистолія. При холтеровському моніторингу ЕКГ: постійна ФП, переважно брадисистолічний варіант з епізодами брадисистолії (максимальна пауза тривалістю 4860 мс о 4-й годині ранку), на тлі чого відмінено біспролол та рекомендовано спостереження, повторення моніторингу через 3 місяці).

Виписана із відділення з рекомендаціями: ксарелто 20 мг/добу; периндоприл 10 мг/ індапамід 2,5 мг/ амлодіпін 5 мг («Тріпліксам 10/2,5/5») 1 таб./добу вранці; джардинс 10 мг 1 таб. вранці, моксонідин (фізіотенз) 0,4 мг на ніч; аторвастатин 20 мг/добу.

The patient was transferred to the rehabilitation center after 10 days

Observation in the rehabilitation center. The condition is satisfactory. Complaints of periodic headache against the background of increased blood pressure up to 150/90 in the morning.

Objectively: the postoperative wound is healing with primary tension (a small fistula in the wound without purulent discharge). The range of motion in the right hand and hand is full.

In the lungs, there is vesicular breathing, no wheezing. Heart: muffled sounds, arrhythmic, heart rate 67 beats/min. without pulse deficit, blood pressure 145/90 mm Hg. There is no peripheral edema.

On ECG – atrial fibrillation, eusystole. On Holter ECG monitoring: permanent AF, mainly bradysystolic variant with episodes of bradysystole (maximum pause duration 4860 ms at 4 am), against which bisoprolol was canceled and observation was recommended, repeated monitoring in 3 months).

Discharged from the department with recommendations: Xarelto 20 mg/day; perindopril 10 mg/ indapamide 2.5 mg/amlodipine 5 mg («Triplixam 10/2.5/5») 1 tab./day in the morning; Jardiance 10 mg 1 tab. in the morning, moxonidine (physiotens) 0.4 mg at night; Atorvastatin 20 mg/day.

ВИСНОВКИ

Діагностика та систематичний скринінг ФП, а також своєчасне оцінювання ризику розвитку інсульту мають надзвичайно важливе значення для прогнозу життя пацієнтів, особливо у старших вікових групах. На сьогодні лікування ФП повинно ґрунтуватись на підході CARE, що включає обов'язкові компоненти терапії: C – comorbidities – коморбідність та управління факторами ризику; A – avoid – запобігання інсульту та тромбоемболії; R – rate and rhythm control – зменшення симптомів шляхом контролю частоти і ритму; E – evaluation – оцінка та повторна динамічна оцінка. Ключовий момент у веденні пацієнтів з ФП – досягти високої схильності пацієнтів до призначеного лікування.

CONCLUSIONS

Diagnosis and systematic screening of AF, as well as timely assessment of the risk of stroke, are of paramount importance for the prognosis of patients, especially in older age groups. Today, the treatment of AF should be based on the CARE approach, which includes the mandatory components of therapy: C – comorbidities – comorbidity and management of risk factors; A – avoid – prevention of stroke and thromboembolism; R – rate and rhythm control – reduction of symptoms by controlling the rate and rhythm; E – evaluation – assessment and repeated dynamic assessment. The key point in the management of patients with AF is to achieve high patient adherence to the prescribed treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024. № 45(36). P. 3314–3414. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з фібриляції передсердь. 15.06.2016. *Наказ МОЗ України № 597*. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf
3. Підходи до лікування фібриляції передсердь: контроль частоти серцевих скорочень чи контроль ритму. *Настанова № 01007; Інструкція № 01008*. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3889>
4. Коваленко В.М., Лутая М.І., Сіренко Ю.М. та ін. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування: 5-е вид. Київ: Моріон, 2021. 320 с.
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 7-ме видання, перероблене і доповнене. Всеукраїнська асоціація кардіологів. Київ, 2024.

REFERENCES

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–414. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for atrial fibrillation. 06/15/2016. *Order of the Ministry of Health of Ukraine № 597*. (In Ukrainian). URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf
3. Approaches to the treatment of atrial fibrillation: rate control or rhythm control. *Guideline No. 01007; Instructions № 01008*. (In Ukrainian). URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3889>
4. Kovalenko VM, Lutaya MI, Sirenko YM. et al. Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment: 5th ed. Kyiv: Morion, 2021:320. (In Ukrainian).
5. Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. 7th edition, revised and supplemented. All-Ukrainian Association of Cardiologists. Kyiv, 2024. (In Ukrainian).

6. Kreutz R., Brunström M., Burnier M. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Practice Guidelines*. 2024. № 126. P. 1–15.
7. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023. № 41(12). P. 1874–2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
8. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020. № 41(1). P. 111–188. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023. № 44(37). P. 3627–3639. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
10. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності. *Всеукраїнська асоціація кардіологів України*. Київ., 2024. 72 с. URL: <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Рекомендації-XCH-A6-1.pdf>
6. Kreutz R., Brunström M., Burnier M. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Practice Guidelines*. 2024;126:1–15.
7. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
8. Mach F., Baigent C., Catapano AL. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
10. Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine on the diagnosis, treatment and prevention of chronic heart failure. *All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine*. Kyiv, 2024:72. (In Ukrainian). URL: <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Рекомендації-XCH-A6-1.pdf>

Перспективи подальших досліджень

У статті приведено клінічний випадок з множинним ускладненням фібриляції передсердь, що потребує ретельного контролю за антикоагулянтною терапією і збільшення схильності пацієнтки до призначеного лікування.

Prospects for further research

The article presents a clinical case with multiple complications of atrial fibrillation, which requires careful monitoring of anti-coagulant therapy and increased patient adherence to the prescribed treatment.

Конфлікт інтересів

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.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of actual or potential conflict 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 materials provided or which sponsored the research.

Інформація про фінансування

Дана робота ніким не фінансувалась і є самостійним дослідженням авторів.

Funding information

This work was not funded by anyone and is an independent study of the authors.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мартим'янова Лариса Олексіївна – 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;
е-mail: l.martimyanova@karazin.ua
моб.: +38(050) 746-30-85

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Martymianova Larysa Alekseevna – Candidate of Medical Sciences, 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;
е-mail: l.martimyanova@karazin.ua
tel.: +38(050) 746-30-85

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

Каменська Елліна Петрівна – кандидат медичних наук, завідувачка центру реабілітації Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 Філії «Центр охорони здоров'я» акціонерного товариства «Українська залізниця»; провулок Ігоря Остаповича, буд. 5, м. Харків, Україна, 61103;
e-mail: doctorkamenska@gmail.com
моб.: +38(050) 634-37-03

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

Булига Анна Олексіївна – студентка 6 курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: annabulyha89@gmail.com
телефон: +38(073) 009-40-64

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Сердюк Катерина Олексіївна – студентка 6 курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: katushaserdyuk02@gmail.com
телефон: +38(066)128-78-00

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Kamenska Ellina Petrovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the rehabilitation center Kharkiv Railway Clinical Hospital № 1 Branch «Health Care Center» of Joint-Stock Company «Ukrzaliznytsia»; 5 I. Ostapovich lane, Kharkiv, Ukraine; 61103;

e-mail: doctorkamenska@gmail.com
tel. +38(050) 634-37-03

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

Bulyha Anna Oleksiivna – 6th year student of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: annabulyha89@gmail.com
tel.: +38(073) 009-40-64

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

Serdyuk Kateryna Oleksiivna – 6th year student of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: katushaserdyuk02@gmail.com
tel.: +38(066) 128-78-00

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
11.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
18.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-12>
УДК: 616.72-002-021.5:[616.98:579.842.1/.2]-097-078-085



Клінічний випадок реактивного артриту, асоційованого із *Y. enterocolitica*

Лук'яненко Т.В.¹, <https://orcid.org/0009-0002-6622-0279>, e-mail: lukyantv@ukr.net
Лядова Т.І.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Волобуєва О.В.², <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

¹Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13»

Харківської міської ради, Харків, Україна

²Харківський національний університет

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

Clinical case of reactive arthritis associated with *Y. enterocolitica*

Lukianenko T.V.¹, <https://orcid.org/0009-0002-6622-0279>, e-mail: lukyantv@ukr.net
Liadova T.I.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Volobueva O.V.², <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

¹Municipal non-commercial institution «Kharkiv city clinical hospital №13»
of Kharkiv regional council, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ієрсиніоз, реактивний артрит, імунні показники, хронічна форма, тоцилізумаб.

Для кореспонденції:

Лук'яненко Тетяна Василівна
Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13»
Харківської міської ради, терапевтичне відділення;
просп. Аерокосмічний, буд. 137,
м. Харків, Україна, 61124;
e-mail: lukyantv@ukr.net

© Лук'яненко Т.В., Лядова Т.І.,
Волобуєва О.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Реактивний артрит залишається однією із важливих проблем у ревматологічній практиці. Актуальність зумовлена досить високою частотою захворюваності, несвоєчасною етіологічною діагностикою, високою частотою трансформації у хронічну форму захворювання за умови недостатньо ефективного лікування.

Мета роботи – проілюструвати клінічний випадок реактивного артриту на тлі ієрсиніозу.

Матеріали та методи. Виписка з історії хвороби жінки 32 років, яка знаходилася на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» м. Харкова.

Результати та їх обговорення. У статті розглянуто клінічний випадок реактивного артриту на тлі ієрсиніозу. Інфекційний процес мав перебіг у вигляді розвитку вторинно-вогнищевої форми, яка проявлялася затяжним поліартритом, для лікування якого застосовано тоцилізумаб. Даний випадок заслуговує уваги лікарів-інтернів, лікарів зі спеціальності «загальна практика-сімейна медицина», ревматологів, інфекціоністів з огляду особливості клініки та імунопатогенезу, високої ймовірності затяжного перебігу та хронізації цього інфекційного захворювання. Акцентовано увагу на доцільності ранньої серологічної діагностики та етіотропної терапії хвороби.

Висновки. Клінічні прояви ієрсиніозної інфекції є вельми поліморфними та потребують проведення детальної диференційної діагностики, оскільки встановлення істинного етіологічного чинника реактивного артриту іноді є проблемним та потребує уваги з боку лікарів різного профілю.

Тактика ведення категорії хворих на дану патологію є вельми актуальною та проблемною, оскільки не завжди можна досягти позитивного результату після проведення раціональної антибіотикотерапії на пізніх етапах захворювання. Враховуючи етіопатогенетичні чинники та імунні механізми розвитку хвороби та її ускладнень, особливо на пізніх стадіях захворювання, такі хворі потребують терапевтичної корекції та диспансерного спостереження із залученням широкого кола спеціалістів (ревматологів, кардіологів, гастроентерологів, невропатологів та ін.).

Для цитування:

Лук'яненко Т.В., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. Клінічний випадок реактивного артриту, асоційованого із *Y. enterocolitica*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 4(51). С. 584–595. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-12>

Key words:

yersiniosis, reactive arthritis, immune indicators, chronic form, tocilizumab.

For correspondence:

Lukianenko Tetiana Vasylivna
Municipal non-commercial institution
«Kharkiv city clinical hospital № 13» of
Kharkiv regional council, therapeutic
department;
137 Aerokosmnyi Ave., Kharkiv, Ukraine,
61124;
e-mail: lukyantv@ukr.net

© Lukianenko T.V., Liadova T.I.,
Volobueva O.V., 2024

ABSTRACT

Background. Reactive arthritis remains one of the significant issues in rheumatological practice. Its relevance is determined by the relatively high incidence rate, delayed etiological diagnosis, and the high frequency of progression to a chronic form of the disease in cases of insufficiently effective treatment.

Purpose – illustrate a clinical case of reactive arthritis in the context of yersiniosis.

Materials and Methods. A discharge summary from the medical history of a 32-year-old woman who underwent inpatient treatment in the therapeutic department of the Municipal Nonprofit Enterprise «City Clinical Hospital № 13», Kharkiv.

Results. The article presents a clinical case of reactive arthritis associated with yersiniosis. The infectious process manifested as a secondary-focal form characterized by prolonged polyarthritis, for which tocilizumab was used as treatment. This case is of interest to internists, general practitioners, family medicine specialists, rheumatologists, and infectious disease specialists due to its unique clinical and immunopathogenic features, as well as the high likelihood of prolonged disease progression and chronicity. Emphasis is placed on the importance of early serological diagnosis and etiological treatment of the disease.

Conclusions. Clinical manifestations of yersiniosis are highly polymorphic and require detailed differential diagnosis, as identifying the true etiological factor of reactive arthritis is often challenging and demands attention from physicians of various specialties.

The management strategy for this category of patients is highly relevant and problematic, considering that achieving a positive outcome with rational antibiotic therapy in the later stages of the disease is not always effective.

Given the etiopathogenetic factors and immune mechanisms underlying the disease and its complications, especially in the later stages, this category of patients requires therapeutic correction and follow-up care involving a wide range of specialists (rheumatologists, cardiologists, gastroenterologists, neurologists, and others).

For citation:

Lukianenko TV, Liadova TI, Volobueva OV. Clinical case of reactive arthritis associated with *Y. enterocolitica*. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4(51)):584–595. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-12>

ВСТУП

Реактивний артрит (РеА) залишається однією із важливих проблем у ревматологічній практиці. Актуальність зумовлена досить високою частотою захворюваності, несвоєчасною етіологічною діагностикою, високою частотою трансформації захворювання у хронічну форму за умови недостатньо ефективного лікування. За визначенням виникнення РеА пов'язано з попередньою шлунково-кишковою та уrogenітальною інфекцією [1].

Діагностичними критеріями, відповідно до IV Міжнародної робочої класифікації з діагностики РеА (1999, Берлін), є:

великі критерії:

1) асиметричність суглобового ураження, залучення 1–4 суглобів і локалізація артриту на нижніх кінцівках (потрібна наявність двох із трьох таких ознак);

2) клінічно-маніфестна інфекція кишкового або сечостатевого трактів (ентерит або уретрит за 1–3 дні – 6 тиж. до розвитку захворювання);

малі критерії:

1) лабораторне підтвердження сечостатевої або кишкової інфекції (виявлення *Chlamydia trachomatis*

INTRODUCTION

Reactive Arthritis (ReA) remains one of the significant challenges in rheumatological practice. Its relevance is due to the relatively high incidence rate, delayed etiological diagnosis, and the frequent progression to a chronic form of the disease in cases of insufficiently effective treatment. By definition, the onset of ReA is associated with a preceding gastrointestinal or urogenital infection [1].

The diagnostic criteria, as outlined in the IV International Workshop Classification for the Diagnosis of ReA (1999, Berlin), include the following:

Major criteria:

1) Asymmetrical joint involvement, affecting 1–4 joints, and localization of arthritis in the lower limbs (at least 2 out of 3 of these signs are required).

2) Clinically apparent infection of the gastrointestinal or urogenital tract (enteritis or urethritis occurring 1–3 days to 6 weeks before disease onset);

Minor criteria:

1) Laboratory confirmation of urogenital or gastrointestinal infection (e.g., detection of *Chlamydia trachomatis* in urethral or cervical scrapings, or identification of enterobacteria in stool samples).

у зіскрібку з уретри та каналу шийки матки або виявлення ентеробактерій в калі);

2) виявлення інфекційного агента в синовіальній оболонці або рідині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Визначений РеА діагностують за наявності двох великих і відповідних малих критеріїв [2].

Частою причиною РеА є ієрсиніоз, частіше за все має тяжкий перебіг із тенденцією до хронізації із залученням інших органів та систем із різноманітною клінічною картиною, часто асоційований із HLA-B27 антигеном. Серед клінічних симптомів РеА є асиметричний артрит нижніх кінцівок з розвитком дактилітів пальців стопи, тендинітів, ентезитів й однобічного сакроіліїту. Позасуглобові прояви різноманітні та з різною інтенсивністю: ураження очей, слизових оболонок, сечостатевої системи чи шлунково-кишкового тракту [3].

Мета роботи – проілюструвати клінічний випадок реактивного артриту на тлі ієрсиніозу.

2) Detection of the infectious agent in synovial tissue or fluid using polymerase chain reaction (PCR). A definitive diagnosis of ReA is made when 2 major criteria and the corresponding minor criteria are present [2].

A common cause of ReA is yersiniosis, which often presents as a severe condition with a tendency to become chronic, involving other organs and systems with a diverse clinical picture. It is frequently associated with the HLA-B27 antigen.

Among the clinical symptoms of ReA are asymmetrical arthritis of the lower limbs with the development of dactylitis in the toes, tendinitis, enthesitis, and unilateral sacroiliitis. Extra-articular manifestations vary in type and intensity, including involvement of the eyes, mucous membranes, urogenital system, or gastrointestinal tract [3].

Objective – To illustrate a clinical case of reactive arthritis against the background of yersiniosis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Виписка з історії хвороби жінки 32 років, яка знаходилася на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради м. Харкова.

An excerpt from the medical history of a 32-year-old woman who underwent inpatient treatment in the therapeutic department of the Municipal Non-Commercial Enterprise «City Clinical Hospital № 13» in Kharkiv.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Ієрсиніоз – поширена інфекційна хвороба з аліментарним механізмом інфікування, що спричиняється мікроорганізмом роду *Yersinia*, для якої клінічно характерні гострий початок із лихоманкою, інтоксикацією, переважним ураженням травної та опорно-рухової систем, екзантемою, схильністю до затяжного рецидивного та хронічного перебігу.

На сьогодні ієрсиніоз реєструється в багатьох країнах світу. Найвищі показники захворюваності на ієрсиніоз реєструються у країнах із прохолодним кліматом: північна Європа, скандинавські країни (виділяють більше ізоляти серотипів O:3 та O:9) та Японії (O:9 серотипи) та у афроамериканців дитячого віку. У віковій структурі переважають особи віком від 20 до 40 років [4, 5].

Збудник ієрсиніозу – *Y. enterocolitica* належить до групи мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*.

Морфологічно ієрсинії – грамнегативні рухливі неспороутворюючі паличкоподібні (коки або овоїди) бактерії розміром 0,6–2,0 мкм, які мають капсулу, перитрихальні джгутики. Морфологія їх залежить від умов культивування і стану культури. Вони ростуть на звичайних поживних середовищах, є факультативно-анаеробними мікроорганізмами з психрофільними властивостями, продукують ендотоксин [6].

Ієрсинії стійкі у навколишньому середовищі, репродуктивно здатні у діапазоні температур від 2 до 40°C, активно розмножуються у побутових холодильниках та овочесховищах. Гинуть при кип'ятінні, висиханні, інсоляції, застосуванні дезінфікуючих засобів.

Природними резервуарами ієрсинії є ґрунт і вода, вторинним – гризуни, сільськогосподарські тварини та

Yersiniosis is a common infectious disease with a foodborne transmission mechanism caused by microorganisms of the *Yersinia* genus. Clinically, it is characterized by an acute onset with fever, intoxication, predominant involvement of the digestive and musculoskeletal systems, exanthema, and a tendency toward prolonged, recurrent, and chronic progression.

Currently, yersiniosis is reported in many countries worldwide. The highest incidence rates are observed in regions with a cooler climate, such as Northern Europe, Scandinavian countries (where serotypes O:3 and O:9 are predominantly isolated), Japan (serotype O:9), and among African-American children. The disease primarily affects individuals aged 20 to 40 years [4, 5].

The causative agent of yersiniosis, *Y. enterocolitica*, belongs to the *Enterobacteriaceae* family and the *Yersinia* genus.

Morphologically, yersinia are Gram-negative, motile, non-spore-forming rod-shaped (coccoid or ovoid) bacteria, measuring 0.6–2.0 µm, equipped with a capsule and peritrichous flagella. Their morphology depends on cultivation conditions and the state of the culture. These facultative anaerobic microorganisms grow on standard nutrient media, exhibit psychrophilic properties, and produce endotoxins [6].

Yersinia are environmentally resilient and can reproduce within a temperature range of 2°C to 40°C. They actively multiply in household refrigerators and vegetable storage facilities but are destroyed by boiling, drying, sunlight exposure, and disinfectants.

Natural reservoirs of yersinia include soil and water, while secondary reservoirs are rodents, agricultural animals, domestic pets, and birds. In these hosts, the

домашні тварини, птахи, у яких захворювання може бути як у формі носійства, так і маніфестних форм.

Механізм зараження ієрсиніозом – ентеральний, шляхи передачі – харчовий, водний і побутовий [3, 6]. Водний та побутовий шляхи зараження при ієрсиніозі зустрічається рідше. Широкий діапазон вираженості токсикозу й поліморфізм органних уражень значною мірою залежать від поверхневого О-антигену, який є термостабільним ліпополісахаридом (ЛПС), що стимулює імункомпетентні клітини, а також сприяє розвитку алергічних і аутоімунних процесів, посилює фагоцитарні процеси і опосередковано стимулює синтез простагландинів (P_gF, P_gE) і циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ). Вивільнення анафілактогенних речовин забезпечують P_gF і цГМФ [7].

Резистентність макроорганізму до ієрсиній пов'язана з клітинною імунною відповіддю (особливо продукція інтерферону-γ (ІФН-γ) Т-клітинами), стимуляція мікроорганізмами продукції ІФН-α, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), причому інтенсивність стимуляції залежить від структури плазмід [3, 6]. Також є думка щодо аномальної відповіді мікробіоти з виникненням запалення [8].

Утворення специфічних гранулом зумовлює вторинну бактеріємію з формуванням вторинних осередків запалення та імунопатологічних реакцій, що призводить до виникнення рецидиву, вторинно-вогнищевих форм, затяжного та хронічного перебігу.

Токсично-алергічною реакцією на репродукцію збудника є характерні для ієрсиніозу екзантематозні висипання, артрити, синовіти, кон'юнктивіти, еозінофілія. Розвиток реакінової гіперчутливості пов'язаний з синтезом ІgЕ, їх фіксацією на поверхні базофілів, дегрануляцією клітин з подальшим вивільненням біологічно-активних речовин. Аутоімунний компонент ієрсиніозної інфекції у вигляді поліклональної активації слугує тригером виходу інфекційного процесу в моноспецифічне аутоімунне захворювання (хвороба Рейтера, Крона, Гунара–Шегрена, ревматоїдний артрит, аутоімунні тиреоїдит і гепатит, ендо-, міо-, перикардити).

У хворих, носіїв HLA-B27, доведена ушкоджуюча дія імунних комплексів у вигляді ієрсиніозного артрити і вузлуватої еритеми, що виникають як ускладнення. Розвитку постієрсиніозних артропатій сприяє гомологія між антигенами лейкоцитів HLA-B27 і Yad-адгезином ієрсиній: молекули адгезії використовують HLA-B27 як ліганд задля впливу на клітини синовіальної оболонки суглоба; водночас перехресно реагуючі антитіла чинять ушкоджуючу дію на власні клітини організму, які виробляють підвищену кількість молекул HLA-B27. Таке перехресне реагування перешкоджає нормальній імунній відповіді й елімінації бактерій. HLA-B27-позитивні лімфоцити при стимуляції бактеріальними ЛПС продукують підвищену кількість прозапальних факторів (ФНП, ІФН і ІЛ-1). За наявності HLA-B27 антигену виявлялась більша частота спондилітів, натомість, при відсутності антигену частіше реєструвалися периферійні артрити [9].

Заключна фаза патогенезу – елімінація збудника з організму, що призводить до одужання, настає в результаті підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, утворення специфічних антитіл (адекватний

disease may manifest as either asymptomatic carriage or active disease.

The transmission mechanism of yersiniosis is enteral, with foodborne, waterborne, and contact pathways. Waterborne and contact transmission are less common [3, 6]. The broad spectrum of toxicosis severity and organ damage polymorphism is significantly influenced by the surface O-antigen, a thermostable lipopolysaccharide (LPS) that stimulates immune cells, promotes allergic and autoimmune processes, enhances phagocytosis, and indirectly stimulates the synthesis of prostaglandins (P_gF, P_gE) and cyclic nucleotides (cAMP and cGMP). The release of anaphylactogenic substances is mediated by P_gF and cGMP [7].

Host resistance to yersinia is linked to cellular immune responses, particularly the production of interferon-γ (IFN-γ) by T cells, and the stimulation of IFN-α, interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) production by microorganisms. The intensity of stimulation depends on the plasmid structure [3, 6]. There is also a hypothesis about abnormal microbiota responses leading to inflammation [8].

The formation of specific granulomas causes secondary bacteremia with the development of secondary inflammatory foci and immunopathological reactions, leading to relapses, secondary focal forms, and prolonged and chronic courses.

Toxic-allergic reactions to the reproduction of the pathogen include characteristic exanthematous rashes, arthritis, synovitis, conjunctivitis, and eosinophilia. The development of reaginic hypersensitivity is associated with IgE synthesis, their fixation on basophils, cell degranulation, and the subsequent release of biologically active substances. The autoimmune component of yersiniosis, manifesting as polyclonal activation, can trigger the transition from infectious to monospecific autoimmune diseases (e.g., Reiter's syndrome, Crohn's disease, Gougerot-Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis and hepatitis, endo-, myo-, and pericarditis).

In patients carrying the HLA-B27 antigen, immune complex damage manifests as yersinia-induced arthritis and erythema nodosum. The development of post-yersinia arthropathies is facilitated by homology between HLA-B27 leukocyte antigens and Yad adhesin of yersinia. Adhesion molecules use HLA-B27 as a ligand to affect synovial cells, while cross-reactive antibodies damage self-cells that overexpress HLA-B27 molecules. This cross-reactivity impairs normal immune responses and bacterial elimination. HLA-B27-positive lymphocytes stimulated by bacterial LPS produce increased amounts of pro-inflammatory factors (TNF, IFN, and IL-1). In the presence of HLA-B27, spondylitis is more common, whereas in its absence, peripheral arthritis is more frequently observed [9].

The final stage of pathogenesis, the elimination of the pathogen from the body and recovery, results from enhanced leukocyte phagocytic activity and the formation of specific antibodies (adequate cell-mediated and humoral immunity). Immunological reactions during the acute phase of prolonged *Y. enterocolitica* persistence play a key role in the development of protracted courses and secondary focal forms.

клітинно-гуморальний імунітет). У формуванні затяжного перебігу й вторинно-вогнищевих форм провідна роль належить імунологічним реакціям вже в гострому періоді тривалої персистенції *Y. enterocolitica*.

Імунітет унаслідок перенесеного ієрсиніозу нестійкий, внутрішньовидовий, описані повторні випадки хвороби.

Клінічний перебіг відрізняється тяжкістю, значною тривалістю з частою хронізацією, залученням у процес різних органів та систем. Інкубаційний період при ієрсиніозі триває від 15 год. до 19 днів (у середньому 3–5 днів). Захворювання переважно починається гостро: характерні інтоксикація, катаральний синдром, ураження травного тракту й суглобів, міалгії, екзантема, збільшення печінки і лімфатичних вузлів. Температура тіла підвищується до 38–39°C, можливо й вище.

Виділяють такі клінічні форми ієрсиніозу: гастроінтестинальна, абдомінальна, генералізована, вторинно-вогнищева. Захворювання може мати як стертий перебіг та обмежитися клінікою гострої кишкової інфекції, так і виникнення мезентеритів, термінальних ілеїтів, мезаденіту, апендициту, сепсису, може мати фульмінантний перебіг. Також зустрічається катаральна форма з болями у горлі, нежиттю, кашлем. У патологічний процес можуть залучатися нирки, печінка, підшлункова залоза, серцево-судинна та нервова системи. У разі хронічного перебігу у таких пацієнтів діагностують реактивний артрит, склерит, кон'юнктивіт, гломерулонефрит, вузлувату еритему, лімфаденопатію. При ієрсиніозі часто виникає характерний висип на тулубі та кінцівках – поліморфні дрібноплямисті, плямистопапульозні або розеолезні висипання, симптом «капюшону» – одутлість обличчя, симптом «рукавичок» та «шкарпеток» – набряклість і гіперемія долоней та стоп (рис. 1–6) [10].

В перебігу ієрсиніозу можуть бути загострення, рецидиви, а ускладненнями затяжного та хронічного перебігу можуть бути системні захворювання сполучної тканини.

Діагностика ієрсиніозу ґрунтується на клінічній картині, лабораторній діагностиці (бактеріологічний, серологічний, імунологічний та генетичний методи).

Лікування хворих на ієрсиніоз проводиться з урахуванням форми і тяжкості хвороби. Воно здійснюється комплексно із застосуванням дієти, етіотропної (антибактеріальні препарати фторхінолонового ряду, аміноглікозиди, цефалоспорини III та IV поколінь, карбапенеми, хлорамфенікол, антимікотики) і патогенетичної терапії (інфузійно-дезінтоксикаційна, пробіотики, десенсибілізуючі препарати, ентеросорбенти, антиоксиданти, ангіопротектори, нестероїдні протизапальні засоби, метаболічні препарати, глюкокортикостероїди).

У разі неефективності антибактеріальної терапії рекомендують використовувати полівалентний ієрсиніозний бактеріофаг (50,0–60,0 мл 3 рази/добу № 5–7) у монотерапії або в поєднанні з антибіотиками.

Лікування хворих із вторинно-вогнищевою формою ієрсиніозу проводиться за індивідуальною для кожного хворого схемою. Для лікування реактивного артриту застосовують DMARDs, у тому числі й імунобіологічну терапію, повідомлення щодо якої є епізодичними (публікація щодо застосування тоцилізумабу Tanaka датована 2009 р.) [13].

Immunity after yersiniosis is unstable, species-specific, and recurrent cases have been reported.

The clinical course is characterized by severity, significant duration, frequent chronicity, and involvement of various organs and systems. The incubation period for yersiniosis ranges from 15 hours to 19 days (on average 3–5 days). The disease typically begins acutely with symptoms of intoxication, catarrhal syndrome, involvement of the digestive tract and joints, myalgia, exanthema, hepatomegaly, and lymphadenopathy. Body temperature rises to 38–39°C or higher.

The clinical forms of yersiniosis include gastrointestinal, abdominal, generalized, and secondary focal forms. The disease may present as mild, limited to acute intestinal infection, or involve mesenteritis, terminal ileitis, mesadenitis, appendicitis, sepsis, and, rarely, a fulminant course. A catarrhal form with sore throat, rhinitis, and cough is also observed. The pathological process can involve the kidneys, liver, pancreas, cardiovascular, and nervous systems. In chronic cases, reactive arthritis, scleritis, conjunctivitis, glomerulonephritis, erythema nodosum, and lymphadenopathy are diagnosed. A characteristic rash often appears on the torso and limbs, presenting as polymorphic, small-spotted, maculopapular, or roseolous eruptions. Other signs include the «hood symptom» (facial puffiness) and the «glove and sock symptom» (swelling and hyperemia of the palms and soles) (Fig. 1–6) [10].

Exacerbations and relapses can occur during the course of yersiniosis, and complications of prolonged and chronic cases may include systemic connective tissue diseases.

Diagnosis of yersiniosis is based on clinical presentation and laboratory diagnostics, including bacteriological, serological, immunological, and genetic methods.

Treatment of yersiniosis patients is determined by the form and severity of the disease. It is conducted comprehensively, involving dietary adjustments, etiological therapy (antibacterial agents such as fluoroquinolones, aminoglycosides, third- and fourth-generation cephalosporins, carbapenems, chloramphenicol, and antifungals), and pathogenetic therapy (infusion-detoxification, probiotics, desensitizing agents, enterosorbents, antioxidants, angioprotectors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, metabolic agents, and glucocorticosteroids).

In cases where antibacterial therapy is ineffective, the use of polyvalent yersiniosis bacteriophage (50.0–60.0 ml 3 times/day for 5–7 days) is recommended, either as monotherapy or in combination with antibiotics.

Treatment of patients with secondary focal forms of yersiniosis is individualized. For reactive arthritis, DMARDs, including immunobiological therapy, are used, although reports of such therapy are sporadic (e.g., the use of tocilizumab by Tanaka in 2009) [13].

The use of immunomodulators is determined by the immune status abnormalities identified in the patient. The most challenging aspect of yersiniosis therapy remains the prevention and treatment of prolonged and chronic disease courses. During convalescence, vitamin complexes, adaptogens, and immunomodulators are prescribed.

Surgical complications are managed in surgical care facilities.



Рис. 1–6. Клінічні прояви екзантеми при кишковому ієрсиніозі
Figs. 1–6. Clinical manifestations of exanthema in intestinal yersiniosis

Призначення імунокоректорів визначається виявленими у хворого змінами показників імунного статусу.

Найбільш складним аспектом в терапії ієрсиніозу до теперішнього часу залишається профілактика і лікування затяжного і хронічного перебігу хвороби. У періоді реконвалесценції застосовують вітамінні комплекси, адаптогени, імунокоректори.

Хірургічні ускладнення лікують у стаціонарах хірургічного профілю. Спостереження за реконвалесцентами проводять залежно від форми та тяжкості хвороби протягом 1–6 міс після виписки зі стаціонару: при легких формах – 1 міс., при середньотяжких – 3 міс., при тяжких – 6 міс. Через 1, 3, 6 міс. хворим проводять клінічне обстеження, біохімічне дослідження крові, бактеріологічний аналіз калу. Звільнення від роботи реконвалесцентів здійснюється від 10 до 30 днів залежно від клінічної форми і тяжкості перенесеної хвороби.

Специфічну профілактику ієрсиніозу не розроблено. Здійснюють загальногігієнічні заходи.

На сьогодні немає чіткого протоколу щодо ведення пацієнтів із реактивним артритом, часто лікування базується на основі власного клінічного досвіду.

Оскільки літературні дані щодо використання імунобіологічної терапії є виключно спорадичними, нами презентовано клінічний випадок РеА, асоційованого з *Y. Enterocolitica*, для лікування якого було застосовано тоцилізумаб.

Follow-up for convalescents is conducted depending on the form and severity of the disease for 1–6 months after discharge: 1 month for mild forms, 3 months for moderate cases, and 6 months for severe cases. At 1, 3, and 6 months, clinical examinations, blood biochemistry, and stool bacteriological analyses are performed. Work exemptions for convalescents range from 10 to 30 days, depending on the clinical form and severity of the disease.

No specific prophylaxis for yersiniosis has been developed; general hygienic measures are implemented.

Currently, there is no clear protocol for managing patients with reactive arthritis, and treatment often relies on clinical experience. Given the sporadic nature of literature data on immunobiological therapy, we present a clinical case of reactive arthritis associated with *Yersinia enterocolitica*, treated with tocilizumab.

Клінічний випадок

Пацієнтка В., 32 р. у січні 2024 року звернулася за медичною допомогою до медичного центру зі скаргами на ранковий біль, набряк у колінних, гомілковостопних, 2–5 пальцях обох стоп. З епідеміологічного анамнезу відомо, що близько 1,5 міс. тому, після вживання свинини, мала клінічні прояви харчової токсикоінфекції, після якої тривалий час турбували ознаки дискомфорту з боку шлунково-кишкового тракту, астенизація, артралгії, виражені порушення нормальної фізичної активності аж до порушень ходи. Клінічної ефективності від застосування НПЗП, антибіотиків (кліндаміцин, доксициклін до 5 діб) не відзначалося. При маніфестації клінічних проявів захворювання пацієнтка перебувала в іншій країні. Онлайн консультувалася у ревматолога в Україні, здала аналізи. За рекомендацією ревматолога було проведено терапію медролом, сульфасалазином. На фоні проведеної терапії пацієнтка відзначала незначне покращення самопочуття. Однак у хворої з'явилися болі у кістках, також турбувало серцебиття та порушення сну через напади нічного серцебиття. З анамнезу життя відомо, що хвора страждає на хронічний гастродуоденіт, залізодефіцитну анемію.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний. Астенічної конституції. В свідомості. Шкірні покриви: чисті, звичайного забарвлення, тургор і еластичність збережені, помірної вологості. Слизові звичайного кольору, чисті. Периферійні лімфовузли не збільшені. Кістково-суглобова і м'язова системи – чутливість при пальпації та русі у колінних, гомілковостопних, 2–3 плеснофалангових зліва та 1–3 справа, проксимальних міжфалангових суглобах 2 зліва та 1–3 справа, біль при пальпації паравертебрально уздовж попереково-крижового відділу, набряк у гомілковостопних, 2–3 плеснофалангових зліва та 2–3 справа, проксимальних міжфалангових суглобах 2 зліва та 1–3 справа (рис. 7).



Рис. 7. Олігоартрит у хворої на реактивний артрит
Fig. 7. Oligoarthritis in a patient with reactive arthritis

Серцево-судинна система: тони серця ясні, звучні, ритмічні. Пульс задовільного наповнення та напруги, ЧСС – 108 за 1 хв., АТ 113/71 мм. рт. ст. Дихальна система: грудна клітина правильної форми. Перкуторно-легеневий звук. Аускультативно – дихання везикулярне, хрипів немає. ЧДР – 17 за 1 хв. Травна система: язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, при пальпації м'який, чутливість

Clinical case

Patient V., a 32-year-old female, sought medical assistance at a medical center in January 2024, complaining of morning joint pain and swelling in the knees, ankles, and toes (2nd–5th) of both feet. Epidemiological history revealed that approximately 1.5 months earlier, after consuming pork, she exhibited symptoms of foodborne toxicoinfection, followed by prolonged gastrointestinal discomfort, asthenia, arthralgia, and significant physical activity limitations, including impaired walking. The patient did not experience clinical improvement from NSAIDs or antibiotics (clindamycin, doxycycline for 5 days). At the onset of the disease, she was in another country and consulted a rheumatologist in Ukraine online, undergoing tests. Based on the rheumatologist's recommendations, she was treated with Medrol and sulfasalazine, resulting in slight symptom improvement. However, the patient developed bone pain, palpitations, and sleep disturbances due to nocturnal palpitations.

Objective Examination: General condition: Relatively satisfactory. Asthenic constitution. Conscious. Skin: Clear, normal color, preserved turgor and elasticity, moderately moist. Mucous membranes: Normal color, clean. Peripheral lymph nodes: Not enlarged. Musculoskeletal system, Tenderness: Noted during palpation and movement in the knees, ankles, 2nd–3rd metatarsophalangeal joints on the left and 1st–3rd on the right, and in the proximal interphalangeal joints of the 2nd finger on the left and 1st–3rd fingers on the right. Swelling: Observed in the ankles, 2nd–3rd metatarsophalangeal joints on the left and 2nd–3rd on the right, and in the proximal interphalangeal joints of the 2nd finger on the left and 1st–3rd fingers on the right (Fig. 7).

Spine: Pain upon palpation paravertebrally along the lumbosacral region. Cardiovascular system: Heart tones are clear, distinct, and rhythmic. Pulse: Adequate fullness and tension, heart rate 108 bpm. Blood pressure: 113/71 mmHg. Respiratory system, Chest: Proper shape. Percussion: Pulmonary sound normal. Auscultation: Vesicular breathing, no wheezing. Respiratory rate: 17 breaths per minute. Digestive system, Tongue: Moist,

в епігастрії, лівій здухвинній ділянці. Печінка не пальпується. Селезінка не пальпується. Випорожнення – оформлене, без патологічних домішок. Сечовипускання – вільне, безболісне, в достатній кількості

Пацієнтці попередньо встановлено діагноз реактивного артриту. УЗД суглобів стоп: синовіт гомілковостопних, артрит 2–3 плеснофалангових зліва та 1–3 справа, проксимальних міжфалангових суглобах 2 зліва та 1–3 справа.

Електрокардіограма: синусова тахікардія, ЧСС 111 за 1 хвилину.

Пацієнтці було призначено дообстеження, виявлено IgA до *Y. enterocolitica* (12,6 од.) та Ig G до *Y. enterocolitica* (44,1 од.), що дозволяло встановити діагноз реактивного артриту, асоційованого з *Y. enterocolitica*. Після консультації інфекціоніста було скореговано етіотропну та патогенетичну терапію. Призначено: сорцеф по 400 мг 1 раз на день протягом 14 діб, медрол по 4 мг 1 раз на день, сульфасалазин по 1000 мг 2 рази на день, симптоматична терапія.

Хворій виконано ендоскопічні дослідження. За результатами езофагодуоденоскопії від 26 січня 2024 р. виявлено: еритематозна виражена гастропатія, застійна дуоденопатія, дуодено-гастральний рефлюкс (рис. 8):

coated with a white plaque. Abdomen: Symmetrical, soft upon palpation, tenderness noted in the epigastric and left iliac regions. Liver: Not palpable. Spleen: Not palpable. Stool: Formed, without pathological inclusions. Urinary system: Urination: Free, painless, adequate volume.

The patient was preliminarily diagnosed with reactive arthritis. Ultrasound of foot joints: Synovitis of the ankles, arthritis of the 2nd–3rd metatarsophalangeal joints on the left and 1st–3rd on the right, and the proximal interphalangeal joints of the 2nd finger on the left and 1st–3rd fingers on the right.

Electrocardiogram: Sinus tachycardia, heart rate 111 bpm.

Further examinations revealed the presence of IgA to *Y. enterocolitica* (12.6 units) and IgG to *Y. enterocolitica* (44.1 units), confirming the diagnosis of reactive arthritis associated with *Y. enterocolitica*. After consultation with an infectious disease specialist, the etiotropic and pathogenetic therapy was adjusted. The following treatment was prescribed: Sorcef (400 mg) once daily for 14 days, Medrol (4 mg) once daily, Sulfasalazine (1000 mg) twice daily, Symptomatic therapy.

The patient underwent endoscopic examinations. Findings from esophagogastroduodenoscopy dated January 26, 2024: Erythematous severe gastropathy, congestive duodenopathy, and duodenogastric reflux (Fig. 8).

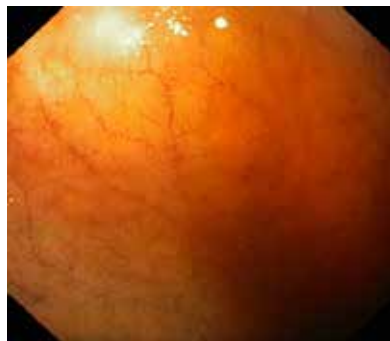


Рис. 8. Езофагодуоденоскопія хворої
Fig. 8. Esophagogastroduodenoscopy

За результатами колоноскопії виявлено доліхосигму (дослідження було припинено на відстані 100 см, коли при спробі розгорнути закручений згин слизова контактено реагує появою петехій та точкових ерозій).

Лабораторно: HLA B27 антиген негативний, СРБ 34,34 мг/л (< 6 мг/л), РФ 4,35 (менше 30 МО/мл), АСЛО 120,53 МО/мл (норма < 200), IgM (загальний) 2,02 пг/мл (0,4–2,3), КФК (заг) 53,10 Од/л (норма 26–140), КФК (МВ) 22,52 Од/л (норма < 25), ЛДГ 316,80 Од/л (норма 225–450), АНА сумнівні, ІЛ-6 18,1 пг/мл, кальпротектин 567,19 (< 80), вітамін В9 15,86 (3,89–26,8 нг/мл), вітамін В1 687,6 (197–771 пг/мл), клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі без патологічних змін.

За результатами клінічних проявів, епідеміологічного анамнезу, лабораторних та інструментальних досліджень встановлено діагноз: Кишковий ієрсиніоз, вторинно-вогнищева форма (реактивний поліартрит, синовіт), хронічний безперервний перебіг.

Консультована гастроентерологом, який відкорегував терапію, спрямовану на лікування еритематозної гастропатії та ін.

Colonoscopy findings: Dolichosigma. The procedure was terminated at 100 cm due to contact reactions of the mucosa in a twisted fold, resulting in the appearance of petechiae and pinpoint erosions.

Laboratory results: HLA-B27 antigen: Negative, CRP: 34.34 mg/L (< 6 mg/L), RF: 4.35 IU/mL (< 30 IU/mL), ASLO: 120.53 IU/mL (< 200 IU/mL), IgM (total): 2.02 pg/mL (0.4–2.3 pg/mL), CK (total): 53.10 U/L (26–140 U/L), CK-MB: 22.52 U/L (< 25 U/L), LDH: 316.80 U/L (225–450 U/L), ANA: Doubtful, IL-6: 18.1 pg/mL, Calprotectin: 567.19 (< 80), Vitamin B9: 15.86 ng/mL (3.89–26.8 ng/mL), Vitamin B1: 687.6 pg/mL (197–771 pg/mL), Clinical blood analysis and urinalysis showed no pathological changes.

Diagnosis: Based on clinical manifestations, epidemiological history, laboratory, and instrumental findings, the following diagnosis was established: Intestinal yersiniosis, secondary focal form (reactive polyarthritis, synovitis), chronic continuous course.

The patient was consulted by a gastroenterologist, who adjusted the therapy to address erythematous gastropathy and other conditions.

У пацієнтки після курсу лікування було виявлено знову діагностично значимо підвищені титри антитіл до ієрсинії (IgA *Y. enterocolitica* 14,1 у.о. та IgG *Y. enterocolitica* 45,8 у.о.) та продовжували турбувати болі у суглобах. Консультована інфекціоністом, вирішено повторити курс антибіотикотерапії, однак призначений левофлоксацин мав побічні дії, тому було вирішено вводити цефтріаксон 2,0 г на добу внутрішньовенно крапельно протягом двох тижнів. Також, враховуючи дані щодо високих рівнів ІЛ-6 (29,9 пг/мл), було вирішено провести внутрішньовенне краплинне введення тоцилізумабу 200 мг 1 раз на 4 тижні № 2, медрол було знижено до 2 мг на день, подовжено кораксан по 5 мг 2 рази на день.

При динамічному спостереженні у хворої лабораторно від 29.02.24: залізо 22,66 мкмоль/л (9–30,4), калій 5,0 ммоль/л (3,3–5,1), магній 0,75 ммоль/л (0,7–1,0), натрій 142 ммоль/л (135–156), феритин 189 нг/мл (20–200). Індекс НОМА 3,06% (до 2,77), інсулін 13,04 мкОд/мл (2,6–24,9), глюкоза 5,28 ммоль/л (4,22–6,1), АССР < 1,50 од/мл (< 1,93). Коагулограма АЧТВ 3,19 сек (23,2–35,2), ПТІ (%) 71,9 (70–120), МНВ 1,20 (0,85–1,3), тромбіновий час 19,0 сек (15,6–22,2), фібриноген 1,61 г/л (2,0–4,0).

СРБ 17,36 мг/л (< 6 мг/л), ANA 1,31 (позитивні), ІЛ-6 29,9 пг/мл, клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі без патологічних змін.

Слід зазначити, що з 08.04.2024 р. пацієнтка відзначала поліпшення стану, однак суглоби продовжували турбувати, але менше, вранішньої скрутості не відзначала. Повторні дослідження у лабораторії встановили: анти *Y. enterocolitica* IgA (13,37 у.о.), анти *Y. enterocolitica* Ig G (35,18 у.о.), зниження рівня ІЛ-6 до 3,21 пг/мл, СРБ 3,6 мг/мл. Пацієнтці призначено сульфасалазан по 1000 мг 2 рази на день до пірвоку, кораксан по 5 мг 2 рази на день та призначення гастроентеролога.

20.08.2024 р. при повторному зверненні у пацієнтки зберігались больові відчуття у гомілковостопних суглобах, великому пальці лівої стопи (не відчувала кінчик пальця), що посилювалась після тривалого навантаження.

Об'єктивно: дефігурація 2-го проксимального міжфалангового суглоба лівої стопи, чутливість при пальпації, в іншому – без змін (рис. 9)

Пацієнтці призначено хондропротектори, уридини, венотоніки. При наступному візиті 10.09.2024 р. у пацієнтки залишились скарги на дискомфорт у другому пальці лівої стопи, були враховані результати лабораторного обстеження та вирішено припинити прийом сульфасалазину та продовжити протягом місяця прийом венотоніка та тривало хондропротекторів.

Динамічне спостереження за лабораторними даними встановило зменшення титрів антитіл *Y. enterocolitica* IgA до 14,79 у.о. та IgG *Y. enterocolitica* до 21,76 у.о. Слід зазначити, що показники залишались підвищеними, але клінічно у пацієнтки залишались скарги лише на біль механічного типу (табл. 1).

Також за період спостереження було відзначено зменшення титрів антинуклеарних антитіл до негативних значень (табл. 2).

Крім того, у хворої в динамічному спостереженні відзначалося зниження рівня ІЛ-6 – менше 2 пкг/мл (табл. 3).

Following treatment, diagnostically significant elevated titers of antibodies to *Yersinia* were again detected (IgA *Y. enterocolitica* 14.1 units, IgG *Y. enterocolitica* 45.8 units), and joint pain persisted. After consultation with an infectious disease specialist, a repeat course of antibiotic therapy was decided upon. However, levofloxacin caused side effects, leading to the decision to administer ceftriaxone 2.0 g/day intravenously for two weeks. Additionally, given the high levels of IL-6 (29.9 pg/mL), tocilizumab 200 mg was administered intravenously every four weeks (two doses). Medrol was reduced to 2 mg/day, and Coraxan 5 mg twice daily was continued.

Dynamic monitoring results (as of February 29, 2024): Iron: 22.66 μ mol/L (9–30.4), Potassium: 5.0 mmol/L (3.3–5.1), Magnesium: 0.75 mmol/L (0.7–1.0), Sodium: 142 mmol/L (135–156), Ferritin: 189 ng/mL (20–200), HOMA index: 3.06% ($\leq$ 2.77), Insulin: 13.04 μ U/mL (2.6–24.9), Glucose: 5.28 mmol/L (4.22–6.1), Anti-CCP: < 1.50 U/mL (< 1.93), Coagulation profile: APTT: 31.9 sec (23.2–35.2), PTI: 71.9% (70–120), INR: 1.20 (0.85–1.3), Thrombin time: 19.0 sec (15.6–22.2), Fibrinogen: 1.61 g/L (2.0–4.0).

CRP: 17.36 mg/L (<6 mg/L), ANA: Positive (1.31), IL-6: 29.9 pg/mL, Clinical blood analysis and urinalysis showed no pathological changes.

It should be noted that since April 8, 2024, the patient reported an improvement in her condition. However, joint pain persisted, though it was less severe, and she did not experience morning stiffness. Follow-up laboratory tests showed the following results: Anti *Y. enterocolitica* IgA: 13.37 IU, Anti *Y. enterocolitica* IgG: 35.18 IU, IL-6 level decreased to 3.21 pg/mL, CRP: 3.6 mg/mL. The patient was prescribed sulfasalazine 1000 mg twice daily for up to six months, Coraxan 5 mg twice daily, and a gastroenterologist's consultation.

On August 20, 2024, during a follow-up visit, the patient still reported pain in the ankle joints and the big toe of the left foot (unable to feel the tip of the toe), which worsened after prolonged activity.

Objective findings: Deformity of the 2nd proximal interphalangeal joint of the left foot, sensitivity on palpation, otherwise unchanged (Fig. 9).

The patient was prescribed chondroprotectors, uridines, and venotonics. A follow-up visit was scheduled for September 10, 2024. At that time, the patient still complained of discomfort in the second toe of the left foot. Based on laboratory results, it was decided to discontinue sulfasalazine and continue venotonic therapy for one more month, while chondroprotectors were continued.

Dynamic monitoring of laboratory data showed a decrease in the titers of anti-*Y. enterocolitica* IgA to 14.79 IU and IgG to 21.76 IU. It should be noted that the levels remained elevated, but clinically, the patient only reported pain of a mechanical type (Table 1).

It was also noted during the observation period that the titers of antinuclear antibodies decreased to negative values (Table 2).

In addition, during dynamic monitoring, a decrease in the IL-6 level was observed in the patient – less than 2 pg/ml (Table 3).



Рис. 9. Моноартрит проксимального міжфалангового суглоба другого пальця лівої стопи (після проведеного лікування)
Fig. 9. Monoarthritis of the proximal interphalangeal joint of the second toe of the left foot (after treatment)

Таблиця 1. Лабораторні показники хворої за період спостереження
Table 1. Titers of IgA and IgG antibodies to *Y. enterocolitica* during the observation period

Антитіла (у.о.)/Antibodies (IU)	Дата / Date	24.01.2024	29.02.2024	08.04.2024	20.08.2024
IgA <i>Y. enterocolitica</i> ($< 9,0$ негативний, $9,00$ – $11,00$ сумнівний, $> 11,0$ позитивний) IgA <i>Y. enterocolitica</i> ($< 9,0$ negative, $9,00$ – $11,00$ doubtful, $> 11,0$ positive)		12,6	14,1	13,37	14,79
IgG <i>Y. enterocolitica</i> ($< 9,0$ негативний, $9,00$ – $11,00$ сумнівний, $> 11,0$ позитивний) IgG <i>Y. enterocolitica</i> ($< 9,0$ negative, $9,00$ – $11,00$ doubtful, $> 11,0$ positive)		44,1	45,8	35,18	21,76

Таблиця 2. Показники антинуклеарних антитіл за період спостереження
Table 2. Antinuclear antibody levels during the observation period

Дата / Date	24.01.2024	21.03.2024	20.08.2024
ANA ($< 1,0$ негативний, $1,0$ – $1,2$ сумнівний, $> 1,2$ позитивний) ANA ($< 1,0$ negative, $1,0$ – $1,2$ doubtful, $> 1,2$ positive)	0,92	1,31	0,9

Таблиця 3. Показники антитіл ІЛ-6 за період спостереження
Table 3. IL-6 antibody levels during the observation period

IL-6	31.01.2024	29.02.2024	21.03.2024	23.08.2024
$< 5,9$ pg/ml	18,1	29,9	3,21	$< 2,0$

ВИСНОВКИ

Клінічні прояви ґерсиніозної інфекції є вельми поліморфними та потребують проведення детальної диференційної діагностики, оскільки встановлення істинного етіологічного чинника реактивного артрити іноді є проблемним та потребує уваги з боку лікарів різного профілю.

Тактика ведення категорії хворих на дану патологію є актуальною та проблемною, оскільки не завжди можна досягти позитивного результату після прове-

CONCLUSIONS

The clinical manifestations of yersiniosis infection are highly polymorphic and require detailed differential diagnosis, as determining the true etiological factor of reactive arthritis can sometimes be problematic and requires attention from physicians of various specialties.

The management strategy for patients with this pathology is highly relevant and problematic, given that achieving a positive result after rational antibiotic therapy in the later stages of the disease is not always effective.

дення раціональної антибіотикотерапії на пізніх етапах захворювання.

Враховуючи етіопатогенетичні чинники та імунні механізми розвитку хвороби та її ускладнень, особливо на пізніх стадіях захворювання, така категорія хворих потребує терапевтичної корекції та диспансерного спостереження із залученням широкого кола спеціалістів (ревматологів, кардіологів, гастроентерологів, невропатологів та ін.).

Considering the etiopathogenetic factors and immune mechanisms of disease development and its complications, especially in the later stages, patients in this category require therapeutic correction and ongoing monitoring by a wide range of specialists (rheumatologists, cardiologists, gastroenterologists, neurologists, etc.).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Івашківський О.І., Карасевська Т.А., Джус М.Б., Новицька А.Л. Ієрсиніозний реактивний артрит: труднощі діагностики та лікування (власний досвід). *Біль. Сулоби. Хребет*. 2020. Т. 10, № 4. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220458>
2. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000. № 43(4). P. 720–734. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200004\)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200004)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8)
3. Khan Z.Z., Brusch J.L. Yersinia Enterocolitica. *Medscape Drugs & Diseases*. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/232343-overview?form=fpf#a6>
4. Yue Y., Zheng J., Sheng M. Public health implications of Yersinia enterocolitica investigation: an ecological modeling and molecular epidemiology study. *Infectious Diseases of Poverty*. 2023. Vol.12. 41 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01063-6>
5. Riahi S.M., Ahmadi E., Zeinali T. Global Prevalence of Yersinia enterocolitica in Cases of Gastroenteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Microbiology*. 2021. Vol. 1. 1499869 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1499869>
6. Малий В.П. Ієрсиніоз. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. № 5(94). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/5%2894%29/pages-14-22/iersinioz>
7. Kasperkiewicz K., Świerko A.S., Przybyła M., Szmaj J., Barski J., Skurnik M., et al. The Role of Yersinia enterocolitica O:3 Lipopolysaccharide in Collagen-Induced Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2020. Vol. 2020. 7439506 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7439506>
8. Borel N. Reactive Arthritis. *Update*. 2020. № 7. P. 124–132. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40588-020-00152-6/>
9. Ding Y., Xue L. HLA-B27 negative reactive arthritis versus HLA-B27 positive reactive arthritis. A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2022. № 101(35). e30383 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030383>
10. Slouma M., Ben Dhia S., Dhahri R., Litaïem N., Metoui L., Gharsallah I., Louzir B. Cutaneous and rheumatological manifestations of reactive arthritis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2022. Vol. 10(11). e6542 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6542>
11. Liu Y.X., Zhong H., Le K.J., Cui M. Bloodstream infection caused by Yersinia enterocolitica in a host with ankylosing spondylitis: a case report and literature review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021. № 10(5). P. 5780–5785. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-256>
12. Friedman C., Francois Watkins L.K. Yersiniosis. *Travel-Associated Infections & Diseases*. 2023. URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yersiniosis>
13. Tanaka T., Kuwahara Y., Shima Y., Hirano T., Kawai M., Ogawa M., et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 61(12). P. 1762–1764. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24899>
14. Zeng H., Luo B., Zhang Y., Xie Z., Ye Z. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40(2). BSR20191927 p. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191927>

REFERENCES

1. Ivashkivskiy OI, Karasevska TA, Dzhuz MB, Novitska AL. Yersiniosis reactive arthritis: difficulties of diagnosis and treatment (own experience). *Pain. Joints. Spine*. 2020;10(4). (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220458>
2. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(4):720–34. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200004\)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200004)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8)
3. Khan ZZ, Brusch JL. Yersinia Enterocolitica. *Medscape Drugs & Diseases*. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/232343-overview?form=fpf#a6>
4. Yue Y, Zheng J, Sheng M. Public health implications of Yersinia enterocolitica investigation: an ecological modeling and molecular epidemiology study. *Infectious Diseases of Poverty*. 2023;12:41. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01063-6>
5. Riahi SM, Ahmadi E, Zeinali T. Global Prevalence of Yersinia enterocolitica in Cases of Gastroenteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Microbiology*. 2021;1:1499869. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1499869>
6. Maly VP. Yersiniosis. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2016;5(94). (In Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/5%2894%29/pages-14-22/iersinioz>
7. Kasperkiewicz K, Świerko AS, Przybyła M, Szmaj J, Barski J, Skurnik M, et al. The Role of Yersinia enterocolitica O:3 Lipopolysaccharide in Collagen-Induced Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020:7439506. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7439506>
8. Borel N. Reactive Arthritis. *Update*. 2020;7:124–32. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40588-020-00152-6/>
9. Ding Y, Xue L. HLA-B27 negative reactive arthritis versus HLA-B27 positive reactive arthritis. A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(35):e30383. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030383>
10. Slouma M, Ben Dhia S, Dhahri R, Litaïem N, Metoui L, Gharsallah I, Louzir B. Cutaneous and rheumatological manifestations of reactive arthritis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2022;10(11):e6542. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6542>
11. Liu YX, Zhong H, Le KJ, Cui M. Bloodstream infection caused by Yersinia enterocolitica in a host with ankylosing spondylitis: a case report and literature review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(5):5780–5. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-256>
12. Friedman C, Francois Watkins LK. Yersiniosis. *Travel-Associated Infections & Diseases*. 2023. URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yersiniosis>
13. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y, Hirano T, Kawai M, Ogawa M, et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1762–4. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24899>
14. Zeng H, Luo B, Zhang Y, Xie Z, Ye Z. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Bioscience Reports*. 2020;40(2):BSR20191927. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191927>

Перспективи подальших досліджень

Патогенетичні особливості ієрсиніозу, поліморфність клінічних проявів та високі ризики трансформації захворювання у хронічний перебіг з ураженням органів-мішеней є предметом для пошуку раціональних та ефективних схем терапії та профілактики ускладнень. Застосування рекомбінантних моноклональних антитіл до людського рецептора ІЛ-6 з підкласу імуноглобулінів IgG1 у комплексній терапії хронічних форм ієрсиніозної інфекції залишається спорадичним та дискусійним. Враховуючи вищезазначене, подальшого дослідження потребують результати аналізу щодо

Prospects for further research

The pathogenetic features of yersiniosis, the polymorphism of clinical manifestations, and the high risks of transformation into a chronic disease with organ-target damage are subjects for the search for rational and effective therapeutic and preventive strategies for complications. The use of recombinant monoclonal antibodies to the human IL-6 receptor from the IgG1 subclass in the complex therapy of chronic forms of yersiniosis infection remains sporadic and debatable. Given the above, further research is needed on the analysis of the effectiveness of this group of drugs and the development

ефективності застосування цієї групи препаратів та розробки показань щодо їх використання у ревматологічній практиці у випадку захворювання на РеА.

of indications for their use in rheumatological practice in the case of reactive arthritis (ReA).

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, чий продукт, 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

Робота виконувалася без фінансування.

The work was carried out without funding.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лук'яненко Тетяна Василівна – кандидат медичних наук, лікар ревматолог Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради; старший наковий співробітник Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» Національної академії медичних наук України; вул. Григорія Сковороди, буд. 12/14, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: lukyantv@ukr.net
моб.: +38 (096) 876-96-45

Внесок автора: формулювання мети роботи, підбір літературних джерел за темою роботи, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: написання тексту статті, формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
моб.: +38 (099) 048-31-18

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

Lukianenko Tetiana Vasilievna – Candidate of Medical Sciences, rheumatologist Municipal non-commercial institution «Kharkiv city clinical hospital № 13» of Kharkiv regional council; senior staff member of the «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 14 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61057;
e-mail: lukyantv@ukr.net,
mob.: +38 (096) 876-96-45

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, selection of literary sources on the topic of the work, concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of the data, writing of the article, formulation of conclusions, editing of the article, final approval of the article.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the 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, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

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.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
mob.: +38 (099)048-31-18

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.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
15.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.11.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024

ПОКАЖЧИК АВТОРІВ XXXII ТОМУ
ВІСНИК ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА

- | | | |
|---|---------------------------------|--|
| Барабаш Н.С. 1, 111 | Кольцова І.Г. 3, 387 | Пономарьова Л.І. 2, 140 |
| Барсі Л. 2, 161 | Коморовський Р.Р. 3, 440 | Попов М.М. 4, 487 |
| Березуцький В.І. 1, 98 | Коноплицький В.С. 4, 477 | Проценко О.С. 2, 207 |
| Белочкіна І.В. 2, 185; 3, 314 | Коробко Ю.Є. 4, 477 | Раймонді Д. 2, 161 |
| Бичков С.О. 1, 57; 3, 346 | Костіна Т.В. 1, 111 | Ремньова Н.О. 2, 207 |
| Бичкова О.Ю. 1, 73 | Крутенко Н.В. 3, 290 | Ротшильд-Варібрус В.З. 4, 542 |
| Біла Н.В. 1, 86 | Кузьміна І.Ю. 1, 15 | Савельєв В.В. 1, 57 |
| Білопольська М.І. 2, 151 | Кузьміна О.О. 1, 15 | Савіна М.В. 4, 542 |
| Більченко О.В. 1, 40 | Кулик С.А. 1, 49 | Самусенко Д.С. 4, 487 |
| Богмат Л.Ф., 4, 505 | Куртова М.М. 3, 387 | Сердюк К.О. 4, 571 |
| Богун Л.В. 4, 560 | Лахно І.В. 3, 306 | Слета І.В. 2, 185; 3, 314 |
| Бринза М.С. 1, 86 | Левчук О.О. 2, 172 | Сопель О.В. 2, 172 |
| Булига А.О. 4, 571 | Летяго Г.В. 2, 151 | Сопель О.М. 3, 339 |
| Бурова Л.М. 2, 198 | Лисенко Н.В. 3, 358 | Сотнікова-Мелешкіна Ж.В. 2, 140 |
| Буряк О.Г. 2, 131 | Лук'яненко Т.В. 4, 584 | Тараненко О.Б. 3, 290 |
| Винниченко О.І. 4, 495 | Луцький А.С. 1, 65 | Тарасов Є.В. 3, 387 |
| Водолажський М.Л. 2, 151 | Лядова Т.І. 3, 275; 4, 521, 584 | Тесленко О.С. 1, 28 |
| Волобуєва О.В. 4, 535, 584 | Ляшок А.Л. 1, 73 | Титаренко Н.В. 1, 86 |
| Волошин К.В. 3, 290 | Малярова Л.В. 2, 161 | Тихонова Т.М. 1, 111; 2, 238; 3, 358; 4, 560 |
| Гладких Ф.В. 2, 185, 256; 3, 275, 366, 414, 440; 4, 521 | Мартим'янова Л.О. 4, 571 | Ткаченко Н.О. 2, 207 |
| Глоба В.Ю. 2, 185 | Мартиненко О.В. 2, 161 | Товажнянська О.Л. 1, 28 |
| Головіна О.В. 1, 49 | Марчітто Н. 2, 161 | Толмачова С.Р. 2, 151 |
| Головко Т.О. 4, 505 | Матвєєнко М.С. 1, 73; 3, 366 | Фріцше Л. М. 4, 542 |
| Голубкіна Є.О. 2, 238 | Меланчук Н.А. 4, 453 | Хасхачих Д.А. 4, 454 |
| Гриньов Р.М. 3, 346 | Мехтієва Фатма Барат кизи 1, 40 | Храмова Т.О. 2, 214 |
| Грузевський О.А. 3, 387 | Михайлова І.П. 2, 185 | Цівенко В.М. 1, 73 |
| Дем'яненко М.В. 4, 505 | Михальчук Т.І. 4, 477 | Цівенко О.І. 1, 73; 3, 346 |
| Денефіль О.В. 2, 172; 3, 339 | Москаленко Р.А. 4, 495 | Черкашин М.М. 1, 49 |
| Дзюблик І.В. 4, 453 | Москаленко Ю.В., 4, 495 | Чернуський В.Г. 2, 151 |
| Димчина Ю.А. 4, 477 | Наконечна С.А. 2, 214 | Чиж М.О. 2, 185; 3, 314 |
| Душик Л.М. 3, 346 | Негреба О.-О.О. 2, 198 | Чумак Л.І. 2, 207 |
| Журавльов В.Б. 2, 222 | Нікольська О.С. 2, 151 | Шевченко Є.В. 3, 366 |
| Загороднева О.В. 2, 140 | Носова О.М. 1, 49; 2, 151 | Шевченко Н.С. 1, 49; 3, 290; 4, 505 |
| Зімницька Т.В. 3, 290 | Огнівенко О.В., 4, 487 | Шевчук Г.Ю. 3, 387 |
| Златкіна В.В. 4, 560 | Олексюк О.Б. 3, 440 | Шерстюк С.О. 2, 214 |
| Зотова А.Б. 2, 214 | Омельченко В.Ф. 2, 207 | Шканд Т.В. 3, 314 |
| Каменська Е.П. 4, 571 | Отченаш Н.М. 2, 230 | Шлеєнкова Г.О. 1, 49 |
| Камінська Т.М. 3, 440 | Ошлянська О.А. 4, 453 | |
| Кварацхелія Т.М. 3, 290 | Павлова О.С. 3, 290 | |
| | Погорілий В.В. 4, 477 | |

**CONTENTS OF THE AUTHORS OF THE XXXII VOLUME
THE JOURNAL OF V.N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

- | | | |
|---|----------------------------------|--|
| Barabash N.Y. 1, 111 | Korobko Yu.Ye. 4, 477 | Popov M.M. 4, 487 |
| Barsi L. 2, 161 | Kostina T.V. 1, 111 | Protsenko O.S. 2, 207 |
| Belochkina I.V. 2, 185; 3, 314 | Kravchenko E.V. 1, 8 | Raimondi D. 2, 161 |
| Berezutskyi V.I. 1, 98 | Krutenko N.V. 3, 290 | Remnyova N.O. 2, 207 |
| Bila N.V. 1, 86 | Kulyk S.A. 1, 49 | Rothschild-Varibrus V.Z. 4, 542 |
| Bilchenko O.V. 1, 40 | Kurtova M.M. 3, 387 | Samusenko D.S. 4, 487 |
| Bilopolska M.I. 2, 151 | Kuzmina I.Yu. 1, 15 | Saveliev V.V. 1, 57 |
| Bogmat L.F. 4, 505 | Kuzmina O.O. 1, 15 | Savina M.V. 4, 542 |
| Bogun L.V. 4, 560 | Kvaratskheliya T.M. 3, 290 | Serdyuk K.O. 4, 571 |
| Brynza M.S., 1, 86 | Lakhno I.V. 3, 306 | Sherstyuk S.O. 2, 214 |
| Bulyha A.O. 4, 571 | Letiaho G.V. 2, 151 | Shevchenko N.S. 1, 49; 3, 290; 4, 505 |
| Buriak O.H. 2, 131 | Levchuk O.O. 2, 172 | Shevchenko Ye.V. 3, 366 |
| Burova L.M. 2, 198 | Liadova T.I. 3, 275; 4, 521, 584 | Shevchuk A.Yu. 3, 387 |
| Bychkov S.O. 1, 57; 3, 346 | Lukianenko T.V. 4, 584 | Shkand T.V. 3, 314 |
| Bychkova O.Yu. 1, 73 | Lutskyi A.S. 1, 65 | Shlieienkova H.O. 1, 49 |
| Cherkashyn M.M. 1, 49 | Lysenko N.V. 3, 358 | Sleta I.V. 2, 185; 3, 314 |
| Chernusky V.H. 2, 151 | Liashok A.L. 1, 73 | Sopel O.M. 2, 172; 3, 339 |
| Chumak L.I. 2, 207 | Maliarova L.V. 2, 161 | Sotnikova-Meleshkina Zh.V. 2, 140 |
| Chyzh M.O. 2, 185; 3, 314 | Marchitto N. 2, 161 | Taranenko O.B. 3, 290 |
| Demyanenko M.V. 4, 505 | Martymianova L.O. 4, 571 | Tarasov Ye.V. 3, 387 |
| Denefil O.V. 2, 172; 3, 339 | Martynenko A.V. 2, 161 | Teslenko O.S. 1, 28 |
| Dushyk L.M. 3, 346 | Matvieienko M.S. 1, 73; 3, 366 | Tkachenko N.O. 2, 207 |
| Dymchyna Yu.A. 4, 477 | Mehtieva Fatma Barat kyzy 1, 40 | Tolmachova S.R. 2, 151 |
| Dzyublyk I.V. 4, 453 | Melanchuk N.A. 4, 453 | Tovazhnyanska O.L. 1, 28 |
| Fritzsche L.M. 4, 542 | Mikhailova I.P. 2, 185 | Tsivenko O.I. 1, 73; 3, 346 |
| Globa V.Yu. 2, 185 | Moskalenko R.A. 4, 495 | Tsivenko V.M. 1, 73 |
| Golovina O.V. 1, 49 | Moskalenko Y.V. 4, 495 | Tykhonova T.M. 1, 111; 2, 238;
3, 358; 4, 560 |
| Gruzevskiy O.A. 3, 387 | Mykhalchuk T.I. 4, 477 | |
| Hladkykh F.V. 2, 185, 256; 3, 275,
366, 414, 440; 4, 521 | Nahreba O.-O.O. 2, 198 | Tytarenko N.V. 1, 86 |
| Holovko T.A. 4, 505 | Nakonechna S.A. 2, 214 | Vodolazhskyi M.L. 2, 151 |
| Holubkina Ye.O. 2, 238 | Nikolska O.S. 2, 151 | Volobueva O.V. 4. |
| Hrynyov R.M. 3, 346 | Nosova O.M. 1, 49; 2, 151 | Voloshyn K.V. 3, 290 |
| Kamenska E.P. 4, 571 | Ohnivenko O.V. 4, 487 | Vynnychenko O.I. 4, 495 |
| Kaminska T.M. 3, 440 | Oleksiuk O.B. 3, 440 | Zahorodnieva O.V. 2, 140 |
| Khaskhachikh D.A. 4, 454 | Omelchenko V.F. 2, 207 | Zhuravlov V.B. 2, 222 |
| Khramova T.O. 2, 214 | Oshlyanska O.A. 4, 453 | Zimnytska T.V. 3, 290 |
| Koltsova I.H. 3, 387 | Otchenash N.M. 2, 230 | Zlatkina V.V. 4, 560 |
| Komorovsky R.R. 3, 440 | Pavlova O.S. 3, 290 | Zotova A.B. 2, 214 |
| Konopliitskyi V.S. 4, 477 | Pohoriliy V.V. 4, 477 | |
| | Ponomaryova L.I. 2, 140 | |

РЕЦЕНЗЕНТИ

Сторчак Г.В.
Шевченко Н.С.
Лядова Т.І.
Попов М.М.
Горшунська М.Ю.
Міхановська Н.Г.
Тихонова Т.М.

Волобуєва О.В.
Міщенко Т.С.
Пономарьова Л.І.
Яковлева Л.М.
Гладких Ф.В.
Шерстюк С.О.
Чернуський В.Г.

Цівенко О.І.
Бринза М.С.
Потейко П.І.
Матвеєнко М.С.
Целуйко В.Й.

REVIEWS

Storchak G.V.
Shevchenko N.S.
Liadova T.I.
Popov M.M.
Gorshunskaya M.Yu.
Mikhanovska N.H.
Tykhonova T.M.

Volobueva O.V.
Mishchenko T.S.
Ponomariova L.I.
Yakovleva L.M.
Hladkykh F.V.
Sherstyuk S.O.
Chernuskyi V.H.

Tsivenko O.I.
Brynza M.S.
Poteiko P.I.
Matvieienko M.S.
Tseluyko V.Yo.

**Щоквартальне науково-практичне
видання**

**Quarterly research and practice
edition**

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXII
4(51) | 2024**

**VOLUME XXXII
4(51) | 2024**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвєєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.Г. Золотарьова*
Т.І. Кобзар
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *Л.Ю. Світайло*

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.G. Zolotarova*
T.I. Kobzar
N.M. Voloshyna
Computer layout *L. Yu. Svietailo*

**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,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

**The mock-up made
at the School of 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: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 17,9.
Наклад 100 прим.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 17,9.
An edition of one hundred copies.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України**
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.