

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022, Vol. 18, № 2

Medical Science of Ukraine. 2022, Vol. 18, № 2



ISSN 2664-472X



18

9 772664 472004

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2022, Vol. 18, No. 2

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 ІПР dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemskov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kanyura O. A., Babel N. (Germany)

Members of the editorial board:
Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany), Kulchitsky V. A. (Belarus), Srivastava H. M. (Canada), Shamsi Sh. (India), Kafipour R. (Iran), Omelchuk S. T., Zakharash U. M., Ziablitsev S. V., Nizhenkivska I. V., Khaytovych M. V., Iaremenko O. B., Natrus L.V., Dyndar O. A., Guryanov V.G., Chaly K. O., Dzhus M B., Panova T. I., Zhegulovych Z. E., Zhaboedov D. G., Ventskivskiy B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko Ia. A., Nishkumay O. I., Netyazhenko N. V., Kulbashna Y. A., Vygovska O. V. (Ukraine)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).

Branch of science – medical sciences in the following specialties:

221 – Dentistry
222 – Medicine
224 – Technologies of medical diagnostics and treatment
225 – Medical psychology
226 – Pharmacy, industrial pharmacy
227 – Physical therapy, occupational therapy
228 – Pediatrics
229 – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)
Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374
The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th of November, 2009, № n 1-05/5

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel./fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu34@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on June 27, 2022
Conditional printed sheets 9,9. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Helvetica
Ukraine, Odesa, street Inglezi, 6/1
Phone: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Certificate of the subject of publishing
DK № 7623 dated June 22, 2022.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина наука України
2022, Т. 18, № 2

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421 ІПР від 18.08.2015

Періодичність видання:
1 раз на квартал

Галузь науки: медична

Категорія: Б

Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступники редактора:

Канюра О. А., Babel N. (Німеччина)

Члени редколегії:

Gruzeva O. V. (Швеція), Grando S. O. (США), Babel N. (Німеччина), Кульчицький В. А. (Білорусь), Srivastava H. M. (Канада), Shamsi Sh. (Індія), Кафіроу Р. (Іран), Омельчук С. Т., Захараш Ю. М., Зябліцев С. В., Ніженківська І. В., Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А., Гур'янов В. Г., Чалий К. О., Джус М. Б., Панова Т. І., Жегулович З. Є., Жабосдов Д. Г., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В., Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Нетяженко Н. В., Кульбашна Я. А., Виговська О. В. (Україна)

Журнал «Медицина наука України» включено в категорію «Б» – перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі «Медицина», спеціальності:

221 – стоматологія
222 – медицина
224 – технології медичної діагностики та лікування
225 – медична психологія
226 – фармація, промислова фармація
227 – фізична терапія, ерготерапія;
228 – педіатрія;
229 – громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020, № 1471 (Додаток 3, пункт 44)
Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від 18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)

Сайт видання: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu 34@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Підписано до друку 27.06.2022
Ум. друк. арк. 9,9. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим. Зам. 28-03.
Надруковано у ТОВ «Видавничий дім «Гельветика»
Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
DK № 7623 від 22.06.2022 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022. Т. 18, № 2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Кошурба І.В., Гладких Ф.В., Чиж М.О.
Оцінка антиульцерового ефекту
криоконсервованого екстракту плаценти на моделі
спиртово-преднізолонового ураження шлунку

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Колосович І.В., Ганоль І.В. Оцінка ефективності
назогастрального харчування у хворих з тяжким
перебігом гострого панкреатиту

Пасько В.С. Особливості гемостазу при різних
добових профілях артеріального тиску у хворих на
гіпертонічну хворобу різних вікових груп

*Хайтович М.В., Кисіль Н.П., Темірова О.А.,
Головня О.М., Турчак Д.В., Половинка В.О.*
Преавторизація антибактеріальних засобів при
лікуванні дітей із періанальним абсцесом

*Андреєва Т. О., Стоянов О.М.,
Чеботарьова Г.М., Грузевський О.А.,
Стоянов А.О., Чикур Л.Д., Козишкурт О.В.*
Клініко-морфометричні співвідношення
дегенеративно-дистрофічних процесів шийного
відділу хребта при стенозі спинномозкового каналу
у людей та тварин

Барабаш О. Я. Вікові особливості прооксидантно-
антиоксидантного балансу ротової рідини пацієнтів
за умов інтактних зубних рядів, часткової та повної
адентії

CONTENT

THEORETICAL MEDICINE

Koshurba I.V., Hladkykh F.V., Chyzh M.O.
Evaluation of antiulcerogenic effect of cryoconserved
placenta extract on the model of ethanol-predisonolic
lesions of the gastric mucosa

3

CLINICAL MEDICINE

Kolosovych I.V., Hanol I.V. Evaluation of the efficiency
of nasogastral nutrition in patients with severe acute
pancreatitis

10

Pasko V.S. Features of haemostasis in different types of
24 hours day's profile of blood pressure in hypertensive
patients of different age groups

17

*Khaitovych M.V., Kysil N.P., Temirova O.A.,
Holovnia O.M., Turchak D.V., Polovynka V.O.*
Pre-authorization of antibacterial drugs in the treatment
of children with acute perianal abscess

22

*Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Chebotaryova G.M.,
Hruzevskiy O.A., Stoianov A.O., Chikur L.D.,
Kozishkurt O.V.* Clinical-morphometric ratio of degene-
rative-dystrophic processes of the cervical spine in
humans and animals in spinal channel stenosis

29

Barabash O.Ya. Age peculiarities of prooxidant-
antioxidant balance of the oral fluid in patients against
the background of intact dentitions, partial and
complete anodontia

39

ОГЛЯДИ

*Москалюк В.Д., Рандюк Ю.О., Сирота Б.В.,
Баланюк І.В.* Ураження серцево-судинної системи
у хворих на COVID-19. Огляд

Мостбауер Г.В., Джус М.Б. Ураження легеневої
артерії при неспецифічному аортоартеріїті. Огляд

Панкова О.А. Роль катестатину у регуляції
метаболічних розладів. Огляд

Хайтович М.В., Кисіль Н.П., Жовнір В.А.
Фармакогенетичні аспекти застосування
периопераційних лікарських засобів в педіатрії.
Огляд

Майденко К.М. Первинна відкритокутова глаукома:
механізми патогенезу та генетична схильність.
Огляд

REVIEW

45 *Moskalyuk V.D, Randiuk Yu.O, Syrota B.V.,
Balanyuk I.V.* Cardiovascular system injuries in patients
with COVID-19. Review

55 *Mostbauer HV, Dzhus M.B.* Pulmonary artery inflam-
mation in non-specific aortoarteritis. Review

69 *Pankova O.A.* The role of catestatin in the regulation of
metabolic disorders. Review

79 *Khaitovych M.V, Kysil N.P., Zhovnir V.A.*
Pharmacogenetic aspects of the use of perioperative
drugs in pediatrics. Review

89 *Maidenko K.M.* Primary open angle glaucoma:
mechanisms of pathogenesis and genetic predisposi-
tion. Review

ОЦІНКА АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОГО ЕФЕКТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА МОДЕЛІ СПИРТОВО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКУ

¹Кошурба І.В. <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>

^{2,3}Гладких Ф.В. <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

²Чиже М.О. <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

¹Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Чернівці, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

koshurba@gmail.com

Актуальність. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки зустрічається у 6-10 % дорослого населення, а летальність за пептичної виразки сягає від 5 до 15 %. Консервативне лікування зазначеної патології майже завжди передбачає застосування антисекреторних та антибактеріальних препаратів. Але існуючі на сьогодні схеми лікування виразкової хвороби, орієнтовані на ключові патогенетичні механізми, не враховують індивідуальні адаптаційні та трофологічні особливості пацієнтів. Тому у якості потенційного противиразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти («Кріоцелл-кріоекстракт плаценти»), який, за даними літератури, нівелює ульцерогенну дію протизапальних засобів нестероїдної природи, не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність.

Ціль: охарактеризувати антиульцерогенний ефект лікувально-профілактичного застосування кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 28 щурах-самцях масою 200-220 г, рандомізованих на чотири групи: I (n=7) – інтактні щури, II (n=7) – контроль – щури з модельною патологією (спиртово-преднізолонове ураження шлунку) без лікування, III (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили кріоекстракт плаценти (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово), IV (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили референс-препарат езомепразол, інгібітор протонної помпи (50 мг/кг, внутрішньошлунково). Ураження шлунку у щурів моделювали внутрішньошлунковим одноразовим введенням преднізолону (20 мг/кг), розчиненого у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини). Кріоекстракт плаценти вводили у профілактичному режимі – 1 раз на день впродовж 3 днів до введення спиртово-преднізолонової суміші та 1 раз через 60 хв після. Через 24 год. після введення суміші щурів виводили з експерименту та проводили оцінку розміру шлунку та наявності спайкових процесів з суміжними органами. Слизову оболонку шлунку (СОШ) оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наявність ерозій та геморагій, гіперемія, набряк та порушення складчастості. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, розраховували значення виразкового індексу.

Результати. Дослідження показало, що введення кріоекстракту плаценти, як і референс-препарату езомепразолу, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втрічі поширеності виразкових уражень шлунку у щурів після введення спиртово-преднізолонової суміші. Застосування кріоекстракту плаценти у лікувально-профілактичному режимі призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення виразкового індексу у 13 разів відносно показників щурів контрольної групи, а середній бал макроскопічної оцінки стану слизової оболонки шлунку був у 3,5 рази нижчим та становив $1,1 \pm 0,24$ та $3,9 \pm 0,26$, відповідно. У тварин, яким вводили езомепразол, у 2 рази частіше відмічалась помірно виражена (2 [0; 2] бали) гіперемія СОШ (57,1% та 28,6 %, відповідно) та у 3 рази частіше відмічався помірно виражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ. Крім того, набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол, призвів до виразного (3 [2; 3] бали) порушення складчастості СОШ у 71,4% щурів. На відміну від застосування езомепразолу, кріоекстракт плаценти виразніше нівелював індуковану введенням спиртово-преднізолонової суміші гіперемію та набряк слизової оболонки шлунку, які відмічались відповідно лише у 28,6% та 14,3% щурів.

Висновки. Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$), співставною з езомепразолом, противиразковою ефективністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку та становила 92,3%.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, виразкова хвороба шлунку, противиразкова терапія, слизова оболонка шлунку, спиртово-преднізолонове ураження шлунку.

Актуальність. Виразкова хвороба (ВХ) шлунку та дванадцятипалої кишки зустрічається у 6-10 % дорослого населення, а летальність за пептичної виразки сягає від 5 до 15 % [1, 2]. Консервативне

лікування ВХ майже завжди передбачає застосування антисекреторних та антибактеріальних препаратів з метою ерадикації *Helicobacter pylori* й потребує повторюваного у часі курсового

лікування. Проте застосування переважно стандартних схем лікування супроводжується зниженням індивідуалізації пацієнтоцентричного підходу, і, як наслідок, сприяє низькому камплаєнсу серед хворих [2, 3].

Існуючі на сьогодні схеми лікування ВХ, орієнтовані на ключові патогенетичні механізми, не враховують індивідуальні адаптаційні та трофологічні особливості пацієнтів. У якості потенційного противиразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти (КЕП), який, за даними літератури, нівелює ульцерогенну дію протизапальних

засобів нестероїдної природи, не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність [4, 5, 6].

Вперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – *ІПКіК НАН України*), які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [7, 8, 9]. Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин (табл. 1), що забезпечують ріст

Таблиця 1

Біологічно активні речовини, які містяться в кріоекстракті плаценти [7]

Назва біологічно активних речовин	Характеристика	Вміст
α -фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імункомпетентних клітин	429 \pm 75 мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	26,8 \pm 8 мМЕ/мл
Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	755 \pm 48 пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	226 \pm 110 нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	705 \pm 129 мМЕ/мл
α -мікроглобулін фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	1470 \pm 173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	1270 \pm 223 нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	5,64 нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	7,8 \pm 1,9 МЕ/л
Фолікулостимулюючий гормон	Гормон гіпофізу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	7,1 \pm 2,3 мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	3,68 \pm 1,06 нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномодельюча дія	291 \pm 13 мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	2,1 \pm 0,6 пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	5,6 \pm 0,99 пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	1392 \pm 515 нМоль/мл
Колоніестимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	9,87 нг/мл
ФНП- α	Інгібітор проліферації ракових клітин	84,5 пкг/мл
ІЛ1 β	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	201,7 пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	21,7 пкг/мл
ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	114,9 пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	76,5 \pm 14 мг/1 г ваги
Білки з молекулярною масою 20-100 кДа	Пластична функція	70-80 %
Білки з молекулярною масою нижче 20 кДа	Пластична функція	20-30 %

та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антиоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. [7, 8, 9].

Ціль: охарактеризувати антиульцеровий ефект лікувально-профілактичного застосування кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022-2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженій Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України.

Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200-220 г. [10, 11], рандомізованих на чотири групи:

- I (n=7) – інтактні щури;
- II (n=7) – контроль – щури з модельною патологією (спиртово-преднізолонове ураження шлунку) без лікування;

- III (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла [4, 5, 7], внутрішньом'язово);

- IV (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили референс-препарат езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково), який за механізмом дії є інгібітором протонної помпи [12, 13].

Модель спиртово-преднізолонового ураження шлунка. Впродовж 12 год. щури були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії. Через 12 год голодування щурам внутрішньошлунково одноразово вводили преднізолон (20 мг/кг), розчинений у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини) [10]. Використання спиртово-преднізолонової суміші (СПС) обґрунтоване синергізмом ульцерової дії компонентів – кортикостероїд преднізолон гальмує біосинтез простагландинів, що призводить до ослаблення стійкості слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії агресивних факторів шлункового соку, а спирт за цих умов виразно проявляє власний ульцеровий потенціал [10]. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту.

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти». Заготівля, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконувалось згідно методики, розробленої в ІПКіК НАН України [7]. Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців та людини, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоелективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. [12]. Препарат «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти», згідно інструкції, застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно, разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл} / 70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл} / \text{кг}$ маси тіла, або відповідно $0,02 \text{ мл} / 100 \text{ г}$ маси тіла щура. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально (*ex tempore* – за потребою) розводили у 0,9 % розчині NaCl (ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», Україна) з розрахунку 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl / 100 г маси тіла.

КЕП вводили внутрішньом'язово у лікувально-профілактичному режимі – 1 раз на день впродовж 3 днів до введення СПС та через 60 хв після введення СПС. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту шляхом червікальної дислокації під інгалаційним «рауш-наркозом». Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунку (здуття) та наявність спайкових процесів з суміжними органами, як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9 % розчині NaCl. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунку оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наявність ерозій та геморагій, гіперемія, набряк та порушення складчастості слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою [14]:

- 0 балів – ознака відсутня;
- 1 бал – ознака слабо виражена;
- 2 бали – ознака виражена помірно;
- 3 бали – ознака добре виражена.

Крім того, проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 2) [10, 14].

Таблиця 2

Бальна оцінка стану СОШ

Бали	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень.
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм до трьох штук
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметром до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка.

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{Середній бал за шкалою Яковлевої Л.В.} \times \% \text{ тварин з виразками}}{100}$$

Противиразкову активність (ПВА, %) визначали за формулою:

$$ПВА = \frac{(ВІ \text{ дослідної групи} - ВІ \text{ контрольної групи})}{ВІ \text{ контрольної групи}} \times 100$$

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» (<http://www.real-statistics.com/>) у середовищі Windows 10 (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (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 Стьюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney). 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. Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (F-test). Отримані значення порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ($p < 0,05$) та вище 99,0% ($p < 0,01$).

Цифрові данні 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). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що введення СПС викликало ураження СОШ у 100% щурів у вигляді виразної гіперемії, набряку та порушення складчастості. У всіх тварин контрольної групи відмічались ерозивні та виразкові ураження і ВІ відповідно становив 3,9 (табл. 3). Ці дані узгоджу-

ються із даними літератури про відтворюваність СПС-індукованого ураження СОШ [15].

Застосування кріоекстракту плаценти, як і референс-препарату езомепразолу, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втричі поширеності виразкових уражень шлунка у щурів після введення СПС. Застосування кріоекстракту плаценти у лікувально-профілактичному режимі призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення ВІ у 13 разів відносно показників щурів контрольної групи (0,3 та 3,9, відповідно), а середній бал макроскопічної оцінки стану СОШ був у 3,5 рази нижчим та становив $1,1 \pm 0,24$ та $3,9 \pm 0,26$, відповідно.

Лікувально-профілактичне застосування і езомепразолу, і КЕП у лікувально-профілактичному режимі супроводжувалось співставною ПВА, яка становила відповідно 97,4% та 92,3% (табл. 3). Так, ерозії та виразкові ушкодження СОШ на тлі застосування досліджуваних препаратів виявлені тільки у 28,6% щурів.

Слід зазначити, що на відміну від щурів, яким вводили КЕП, у тварин, яким вводили езомепразол, у 2 рази частіше відмічалась помірновиражена (2 [0,5; 3] бали) гіперемія СОШ (57,1% та 28,6%, відповідно) та у 3 рази частіше відмічався помірновиражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ (табл. 3). Крім того, набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол, призвів до виразного (3 [2; 3] бали)

порушення складчастості СОШ у 71,4% щурів. Виявлені зміни СОШ на тлі застосування вказаного інгібітору протонної помпи можуть бути обумовлені порушенням мікробіому травного тракту внаслідок зниження кислотності шлункового соку.

ВИСНОВКИ

Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$), співставною з езомепразолом, противиразковою ефективністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку та становила 92,3%.

На відміну від застосування езомепразолу, кріоекстракт плаценти виразніше нівелював індуковану введенням спиртово-преднізолонової суміші гіперемію та набряк слизової оболонки шлунку, які відмічались відповідно лише у 28,6% та 14,3% щурів.

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.

Таблиця 3

Вплив кріоекстракту плаценти на стан слизової оболонки шлунку на моделі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу, за лікувально-профілактичного режиму введення ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Група	Вимірюваний параметр, абс / % / бали					Виразки абс / %	Середній бал макроскопічної оцінки стану СОШ в групі	ВІ	ПВА, %
	Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Порушення складчастості				
Інтактні, $n=7$	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0	0	0	-
СПС, $n=7$	3 / 42,9* / 0 [0; 2]	7 / 100* / 3 [2,5; 3]*	7 / 100* / 3 [3; 3]*	7 / 100* / 3 [2,5; 3]*	7 / 100 / 3 [2,5; 3]*	7 / 100*	$3,9 \pm 0,26^*$ (95%ДІ:3,3-4,4)	3,9	-
СПС + КЕП, $n=7$	0 / 0 / 0	2 / 28,6 [#] / 0 [0; 0,5] [#]	2 / 28,6 [#] / 0 [0; 1,5] [#]	1 / 14,3 [#] / 0 [0; 0]	0 / 0* ^o / 0	2 / 28,6 [#]	$1,1 \pm 0,24^{*o}$ (95%ДІ:0,7-1,6)	0,3	92,3
СПС+ Езомепразол, $n=7$	0 / 0 / 0	2 / 28,6 [#] / 2 [1; 3]*	4 / 57,1 / 2 [0,5; 3]*	3 / 42,9 [#] / 2 [0; 2]* [#]	5 / 71,4 / 3 [2; 3]*	2 / 28,6 [#]	$0,4 \pm 1,17^{*#}$ (95%ДІ:0,1-0,8)	0,1	97,4

Примітки:

- * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
- # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
- o – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Джерела фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

REFERENCES

- Sverden E, Agreus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *British Medical Journal*. 2019;367:15495. DOI: 10.1136/bmj.15495
View at:
Publisher Site: <https://www.bmj.com/content/367/bmj.15495/related>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578179/>
- Shell EJ. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics*. 2021;6(4):603-11. DOI: 10.1016/j.cpha.2021.05.005
View at:
Publisher Site: [https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991\(21\)00047-5/fulltext](https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991(21)00047-5/fulltext)
- Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022;1(2):1-10.
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/360457776_Definition_Pathophysiology_and_Treatment
- Hladkykh FV. [Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis]. *Lviv Medical Journal*. 2021;27(3-4):67-82. [in Ukrainian]. DOI: 10.25040/aml2021.3-4.067
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/358214817_Protivirazkova_aktivnist_krioekstraktu_placenta_pri_eksperimentalnomu_indometacin-indukovanomu_ulcerogenezi
- Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022;39(1):48-56. DOI: 10.5937/afmna139-33036
View at:
Publisher Site: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0351-60832201048H>
URL: https://publisher.medfak.ni.ac.rs/AFMN_1/2022/1-2022/full%20text/5Gastrocytoprotective%20Properties%20F.V.Hladkykh.pdf
- Hladkykh FV. [Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment]. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021;31(4):364-7. [in Ukrainian]. DOI: 10.15407/cryo31.04.364
- Holtsev AN, Yurchenko TN, ed., Blazhko EV, Bobyрева LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, Evtereva YA, Zhdan VN, Zvarych PR, Kapustianskaia AA, Kuzmyna YIu, Lypyna OV, Lomakova YV, Lutsenko NS, Muryzyna YIu, Plotnykova VN, Prokopiuk VIu, Prokopenko OS, Reznikova VA, Strona VY, Strona DV, Tryfanov VIu, Feskova AM, Feskova YA, Shepytko VY, Shepytko KV. [Placenta: cryopreservation, clinical use]. Kharkiv: Brovyn AV, 2013. 268 p. [in Ukrainian].
- Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1(3):1-6. DOI: 10.15761/JMT.1000118
View at:
Publisher Site: <https://www.oatext.com/placental-therapy-an-insight-to-their-biological-and-therapeutic-properties.php>
- Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-14. DOI: 10.1155/2018/4837930
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2018/4837930/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535770/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822788/>
- Stefanov OV. [Preclinical studies of drugs: guidelines]. Kyiv: Avicenna, 2001. 528 p. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://hi.de1lib.org/book/3139988/12a2a7>
- Vogel HG. ed. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. 2071 p.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/reference-work/10.1007/978-3-540-70995-4>
- Rybolovlev UR, Rybolovlev RS. [Dosage of substances for mammals by constants of biological activity]. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979; 247(6):1513-6. [in Russian]
- Xie W, Huang X, Chen R, Chen R, Li T, Wu W, Huang Z. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory

effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 22(13):2969-84. DOI: 10.2147/DDDT.S193641

View at:

Publisher Site: <https://www.dovepress.com/esomeprazole-alleviates-the-damage-to-stress-ulcer-in-rats-through-not-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686780/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709796/>

14. Hladkykh FV, Stepanuk NG, Vernygorodsky SV. [Macro- and microscopic study of the effect of 2-phenyl-3-carboxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxybenzofuran hydrochloride (vinboron) on gastrototoxicity ibuprofen in experimental rheumatoid arthritis in rats]. *Path of Science*. 2017;10:7001-18. [in Ukrainian]. DOI: 10.22178/pos.27-8

View at:

Publisher Site: <https://pathofscience.org/index.php/ps/article/view/399>

Index Copernicus: <https://journals.indexcopernicus.com/search/journal/issue?issueId=140623&journalId=43413>

URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/164819>

15. Feshchenko HI, Oleshchuk OM, Marchyshyn SM, Koshova OYu. The study of the antiulcer effect of the lyophilized extract of fireweed herb on the model of ethanol-prednisolone stomach damage in rats. *Clinical pharmacology*. 2019; 23(1):11-8. DOI: 10.24959/cphj.19.1487

View at:

Publisher Site: <http://cphj.nuph.edu.ua/article/view/cphj.19.1487>

Article history:

Received: 30.05.2022

Revision requested: 10.06.2022

Revision received: 19.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

EVALUATION OF ANTIULCEROGENIC EFFECT OF CRYOCONSERVATED PLACENTA EXTRACT ON THE MODEL OF ETHANOL-PREDISONOLIC LESIONS OF THE GASTRIC MUCOSA

¹Koshurba I.V., ^{2,3}Hladkykh F.V., ²Chyzh M.O.

¹Communal non-profit enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

koshurba@gmail.com

Relevance. Gastric and duodenal ulcers occur in 6-10% of the adult population, and mortality from peptic ulcers ranges from 5 to 15%. Conservative treatment of this disease almost always involves the use of antisecretory and antibacterial drugs. Existing treatment regimens for peptic ulcer disease, focused on key pathogenetic mechanisms, do not take into account the individual adaptive and trophological characteristics of patients. As a potential antiulcer agent, our attention was drawn to the cryopreserved placenta extract («Cryocell-cryoextract placenta»). It eliminates the ulcerogenic effect of anti-inflammatory drugs of non-steroidal nature, without affecting their therapeutic efficacy.

Objective: to characterize the anti-ulcerogenic effect of therapeutic and prophylactic use of cryopreserved placenta extract in the model of alcohol-prednisolone gastric lesions in rats.

Methods. The study was performed on 28 male rats weighing 200-220 g. they were randomized into four groups: I (n = 7) – intact rats, II (n = 7) – control – rats with model pathology (alcohol-prednisolone gastric lesion) without treatment, III (n = 7) – rats with alcohol-prednisolone gastric lesions, which were injected with cryoextract placenta (0.16 ml / kg body weight, intramuscularly), IV (n = 7) – rats with alcohol-prednisolone gastric lesions, which were administered the reference drug esomeprazole, proton pump inhibitor (50 mg / kg, intragastric). Gastric lesions in rats were simulated by intragastric single administration of prednisolone (20 mg/kg) dissolved in 80.0% ethanol (0.6 ml/100 g body weight). Cryoextracts of the placenta were administered intravenously in a prophylactic mode – 1 time per day for 4 days before and 1 time 60 minutes after the introduction of ethanol-prednisolone mixture. In 24 h. after administration of the mixture, rats were removed from the experiment and the size of the stomach (bloating) and the presence of adhesions with adjacent organs were evaluated macroscopically by the following criteria: erosions and hemorrhages, hyperemia, edema and mucosal fold disorders. For each group, the percentage of experimental animals was calculated according to these characteristics and the average value of their severity. The values of the ulcer index were calculated for each group.

Results. The study showed that the introduction of placental cryoextract as well as the reference drug esomeprazole led to a statistically significant (p<0.05) reduction of three times the prevalence of gastric ulcers in rats after administration of alcohol-prednisolone mixture. The use of placental cryoextract in the treatment-and-prophylactic regimen led to a statistically significant (p<0.05) decrease in the value of the ulcer index in 13 times relative to the control rats, and the average score of macroscopic assessment of gastric mucosa was 3.5 times lower and was 1.1±0.24 and 3.9±0.26, respectively. In animals treated with esomeprazole 2 times more moderate (2 [0.5; 3] points) hyperemia of the central nervous system (57.1% and 28.6%, respectively) and several times more moderate (2 [0; 2]). points) edema of the secondary school. In addition, edema of the central nervous system in rats administered esomeprazole led to a clear (3 [2; 3] points) violation of the folding of the central nervous system in 71.4% of rats. In contrast to the use of esomeprazole, placental cryoextract more significantly leveled the hyperemia induced by the introduction of alcohol-prednisolone mixture and edema of the gastric mucosa, which were observed in only 28.6% and 14.3% of rats, respectively.

Conclusions. Therapeutic and prophylactic use of placental cryoextract was accompanied by statistically significant (p <0.05) comparable to esomeprazole antiulcer efficacy in the model of ethanol-prednisolone gastric lesion and amounted to 92.3%.

Key words: cryopreserved placenta extract, gastric ulcer, antiulcer therapy, gastric mucosa, ethanol-prednisolone gastric lesion.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАЗОГАСТРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

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

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

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

ganoli@ukr.net

Актуальність. Ранній початок ентерального харчування (до 48 годин від моменту госпіталізації) у хворих при тяжкому перебігу гострого панкреатиту асоціюється зі зниженням частоти інфекційних ускладнень на 24 % та смертності на 32 %. Суперечливими залишаються дані згідно можливості проведення назогастрального зондового харчування.

Ціль: порівняти ефективність та безпечність назогастрального введення сумішей для харчування у хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 103 пацієнти з тяжким перебігом гострого панкреатиту, які були розділені в залежності від особливостей обраної лікувальної тактики на три групи: основна група (34 пацієнти) – проводилось назогастральне зондове харчування; група порівняння № 1 (33 пацієнти) – стандартне ентеральне зондове харчування; група порівняння № 2 (36 пацієнтів) – парентеральне харчування. Для аналізу ефективності нутритивної підтримки в досліджуваних групах через 7 та 14 діб від початку лікування оцінювали рівень лабораторних показників, аналізували частоту виникнення локальних ускладнень, летальність, тривалість поліорганної недостатності та перебування пацієнтів в стаціонарі.

Результати. Через 7 та 14 діб з моменту застосування нутритивної підтримки було отримано достовірну різницю між показниками загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, холестерину, глюкози та Na^+ сироватки крові ($p < 0,05$) між пацієнтами основної групи та групи порівняння № 2, при цьому рівень холестерину, K^+ та Na^+ відповідав нормі в обох групах. Також була отримана достовірна різниця частоти виникнення інфікованих локальних ускладнень тяжкого перебігу гострого панкреатиту в основній групі та групі порівняння № 2 – 35,3% та 61,1%, відповідно ($\chi^2=4,59$, 95% ДІ 2,43-45,53, $p=0,03$), тривалості поліорганної недостатності – $12,2 \pm 1,7$ [8-16] діб та $15,3 \pm 1,1$ [13-18] діб, відповідно ($p < 0,001$), тривалості перебування в стаціонарі – $55,5 \pm 30,5$ [27-124] діб та $71,5 \pm 35,9$ [35-148] діб, відповідно ($p=0,04$) та летальних випадків – 14,7% та 36,1%, відповідно ($\chi^2=4,13$, 95% ДІ 0,81-39,68, $p=0,04$). При порівнянні зазначених показників між основною групою та групою порівняння № 1 достовірної різниці отримано не було ($p > 0,05$).

Висновки. Назогастральне харчування є ефективним та безпечним методом введення сумішей у хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту та може розглядатись як альтернатива ентеральному зондовому харчуванню.

Ключові слова: гострий панкреатит, назогастральне харчування, ентеральне харчування, ускладнення.

Актуальність. Тяжкий перебіг гострого панкреатиту (ГП) зустрічається у 20 % випадків в загальній структурі захворювання, супроводжується високим ризиком виникнення ускладнень (до 50 %) та летальних випадків (40-70 %) [1]. В основі розладів обмінних процесів, що виникають у хворих на ГП, лежать синдроми гіперметаболізму та гіперкатаболізму, проявами яких є підвищені витрати вуглеводів, жирів та амінокислот, як енергетичних субстратів, а також значне зростання споживання кисню, продукції вуглекислого газу та посилена втрата азоту із сечею. На сучасному етапі вважається, що при легкому перебігу ГП голодування не впливає на перебіг та результат захворювання, тому дана категорія хворих не вимагає призначення активної нутритивної підтримки. Тоді як при тяжкому ГП адекватне білково-енергетичне забезпечення є одним з ключових моментів інтенсивної терапії, повнота реалізації якого впливає на частоту розвитку ускладнень, тривалість госпіталізації та летальність.

Слід зауважити, що нутритивна підтримка у пацієнтів з тяжким перебігом ГП може виконуватись ентеральним чи парентеральним шляхом. Також існує багато досліджень, присвячених часу початку введення харчових сумішей у пацієнтів з тяжким перебігом ГП. Так, згідно сучасних поглядів, зондове харчування слід починати якомога раніше (24-48 годин від моменту госпіталізації) порівняно з парентеральним харчуванням [2]. Ранній початок ентерального харчування (до 48 годин від моменту госпіталізації) у хворих при тяжкому перебігу ГП асоціюється зі зниженням частоти інфекційних ускладнень на 24 % та смертності на 32 % порівняно з хворими, де ентеральне харчування почалось пізніше [3].

Суперечливими залишаються дані згідно можливості проведення назогастрального зондового харчування. Традиційно вважається, що введення суміші в порожнину тонкої кишки дистальніше на 20-120 см від зв'язки Трейца не викликає стимулюючого ефекту на підшлункову залозу (вда-

ється уникнути мозкової, шлункової та кишкової фаз секреції, інгібується синтез секретину та холецистокінін-панкреозиміну [4]. При цьому твердження про необхідність "спокою підшлункової залози" при ГП в даний час переглядається. Необхідний спокій підшлункової залози заснований на припущенні, що незважаючи на запалення чи/або некротичні зміни, секреторні клітини продовжують продукувати ферменти у відповідь на стимуляцію. Однак дослідження на тваринах при експериментальному моделюванні ГП показали, що екзокринна секреція ПЗ при виникненні її запалення пригнічена, навіть при стимуляції холецистокініном [5]. Інші дослідження вказують на пригнічення синтезу трипсину у пацієнтів з ГП, особливо у випадку гострого некротичного панкреатиту, проте швидкість появи новосинтезованого трипсину залишається незмінною [6].

Ціль: порівняти ефективність та безпечність назогастрального введення сумішей для харчування у хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні приймали участь 103 пацієнти з ГП, що були госпіталізовані до клініки кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в період з 2005 по 2021 рр. Дослідження було ухвалено Комітетом з етики НМУ ім. О.О. Богомольця (10.03.2005, протокол №3). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та/або лікуванні в клініці закладу. Діагноз ГП встановлювали за наявності двох з трьох наступних критеріїв: клінічний (верхній абдомінальний біль), лабораторний (рівень амілази або ліпази сироватки втричі більший від максимального нормального значення), візуалізаційний (КТ, МРТ, УЗД) критерії.

У дослідження були включені хворі з тяжким перебігом захворювання, згідно класифікації ГП, що була запропонована Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012), які отримували ентеральне або парентеральне харчування. Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкали APACHE II (тяжкий перебіг – більше 8 балів). Критеріями виключення були хронічні соматичні захворювання у фазі декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

В залежності від особливостей обраної лікувальної тактики хворі були розподілені на три групи: основана група (34 пацієнти) – проводилось назогастральне зондове харчування; група порівняння № 1 (33 пацієнти) – стандартне енте-

ральне зондове харчування; група порівняння № 2 (36 пацієнтів) – парентеральне харчування.

Комплексне консервативне лікування хворих проводилось в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії відповідно до міжнародних лікувальних протоколів. Розпочинали зондове харчування через 48 год. від моменту госпіталізації пацієнта. Як індикаторний метод визначення відновлення кишкового всмоктування, використовували методику з застосуванням 3 % розчину калію йодиду [7]. Для харчування використовували напівелементні та елементні суміші, харчування проводили протягом доби, крапельно, зі швидкістю 25 мл на годину з використанням дозатора.

Парентеральне харчування проводили у випадку неможливості застосування ентерального харчування, перевагу надавали препаратам у вигляді контейнерів "три в одному". Необхідний обсяг нутриційної підтримки визначали конкретною клінічною ситуацією: при нестабільному стані пацієнтів – енергетичні потреби склали 20-25 ккал/кг маси тіла, білок – 1-1,2 г/кг маси тіла на добу; у стадію стабільного гіперметаболізму – енергетичні потреби 35-40 ккал/кг маси тіла, білок 1,5-2 г/кг маси тіла на добу.

Пацієнти трьох груп достовірно не відрізнялись за віком ($51,6 \pm 5,7$, $50,8 \pm 7,3$, $51,9 \pm 5,7$ років, $p > 0,05$, відповідно), статтю (чоловіків 55,9%, 57,6% та 55,6%, жінок 44,1%, 42,4% та 44,4%, $p > 0,05$, відповідно) та етіологією захворювання (алкогольної 55,9%, 57,6% та 52,8%, біліарної 32,4%, 30,3% та 33,3%, ідіопатичної 11,8%, 12,1% та 13,9%, $p > 0,05$, відповідно). Також не було достовірної різниці між показниками (сума балів за шкалою APACHE II) тяжкості захворювання основної групи, групи порівняння № 1 та групи порівняння № 2 на момент госпіталізації ($13,2 \pm 1,9$, $12,9 \pm 2,7$ та $13,1 \pm 0,9$, $p > 0,05$, відповідно). Оперативні втручання, в тому числі мініінвазивні, під загальним та місцевим знеболенням були виконані в основній групі у 25 (73,5%) хворих, в групі порівняння № 1 у 26 (78,9%) хворих та в групі порівняння № 2 у 30 (83,3%) хворих.

Для аналізу ефективності нутритивної підтримки в досліджуваних групах через 7 та 14 діб від початку лікування оцінювали рівень наступних лабораторних показників: загального білка, альбуміну, загального білірубіну, креатиніну, сечовини, фібриногену, глюкози, холестерину, С-реактивного білка, Na^+ та K^+ сироватки крові. Також аналізували частоту виникнення локальних ускладнень під час перебігу захворювання,

летальність, тривалість поліорганної недостатності та перебування пацієнтів в стаціонарі в основній групі та групі порівняння.

Статистична обробка: нормальність розподілу даних визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Різницю показників між групами встановлювали за допомогою t критерію Стьюдента для незалежних вибірок у разі параметричного розподілу даних та критерієм Фішера. Відмінності розподілу вибірок оцінювали за допомогою критерію χ^2 тест. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали вірогідними при $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Був проведений аналіз та порівняння лабораторних показників ефективності нутритивної підтримки у хворих основної групи, групи порівняння № 1 та групи порівняння № 2. Оцінку зазначених показників виконували перед початком застосуванням нутритивної підтримки (табл. 1), через 7 діб (табл. 2) та через 14 діб від його початку (табл. 3).

Таблиця 1

Вихідні лабораторні показники хворих на важкий гострий панкреатит

Лабораторні показники сироватки крові	Норма	Основна група (n=34)	Група порівняння № 1 (n=33)	Група порівняння № 2 (n=36)	F	p
Загальний білок, г/л	65-85	47,4±2,0	47,8±2,5	47,4±1,9	0,40	0,75
Альбумін, г/л	35-50	27,3±0,8	27,7±1,1	27,6±1,0	0,91	0,43
Загальний білірубін, мкмоль/л	3,4-20,8	39,9±13,5	37,5±13,5	38,6±10,7	0,19	0,89
Креатинін, мкмоль/л	62-115	152,7±9,4	151,0±12,7	152,6±11,4	0,28	0,83
Сечовина, ммоль/л	2,5-8,3	10,2±0,8	10,1±0,9	10,2±0,7	0,21	0,88
Глюкоза, ммоль/л	3,5-5,5	8,9±2,4	8,0±1,9	9,0±1,7	2,06	0,10
C-реактивний білок, мг/л	0,8-8	69,8±28,6	70,6±26,4	68,9±15,5	0,03	0,99
Холестерин, ммоль/л	2,9-5,17	5,3±0,7	5,0±0,6	5,3±0,6	2,0	0,12
Na ⁺ , ммоль/л	130-149	137,1±8,1	136,6±7,6	134,2±9,1	0,95	0,42
K ⁺ , ммоль/л	3,5-5,4	3,4±0,2	3,4±0,1	3,4±0,1	0,62	0,59

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників хворих на важкий гострий панкреатит через 7 діб з моменту застосуванням нутритивної підтримки

Лабораторні показники сироватки крові	Норма	Основна група (n=34)	Група порівняння № 1 (n=33)	Група порівняння № 2 (n=36)
Загальний білок, г/л	65-85	50,7±2,4*	51,7±2,6	45,3±1,9
Альбумін, г/л	35-50	28,3±1,1*	28,8±1,6	25,8±1,2
Загальний білірубін, мкмоль/л	3,4-20,8	29,8±6,5	26,8±7,1	31,4±7,8
Креатинін, мкмоль/л	62-115	146,9±13,7*	141,0±12,4	157,6±13,4
Сечовина, ммоль/л	2,5-8,3	9,5±1,0*	9,3±0,6	10,5±0,7
Глюкоза, ммоль/л	3,5-5,5	6,2±0,9*	6,2±0,6	7,0±1,4
C-реактивний білок, мг/л	0,8-8	109,6±51,4	103,5±60,7	122,0±49,0
Холестерин, ммоль/л	2,9-5,17	4,1±0,7*	4,3±0,4	3,6±0,4
Na ⁺ , ммоль/л	130-149	140,1±4,8*	140,5±5,2	134,9±3,6
K ⁺ , ммоль/л	3,5-5,4	3,7±0,2	3,7±0,1	3,7±0,1

Примітка: * - відмінності на рівні значущості $p < 0,05$ при порівнянні з групою порівняння № 2.

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників хворих на важкий гострий панкреатит через 14 діб з моменту застосуванням нутритивної підтримки

Лабораторні показники сироватки крові	Норма	Основна група (n=34)	Група порівняння № 1 (n=33)	Група порівняння № 2 (n=36)
Загальний білок, г/л	65-85	56,3±3,7*	56,7±3,6	44,2±2,6
Альбумін, г/л	35-50	30,1±1,2*	30,6±1,6	24,9±1,7
Загальний білірубін, мкмоль/л	3,4-20,8	23,4±2,7*	22,4±4,8	26,5±4,4
Креатинін, мкмоль/л	62-115	127,9±14,7*	119,9±12,1	144,1±10,4
Сечовина, ммоль/л	2,5-8,3	8,7±0,7*	8,4±0,4	9,9±0,7
Глюкоза, ммоль/л	3,5-5,5	5,6±0,6*	5,6±0,6	6,2±1,1
C-реактивний білок, мг/л	0,8-8	121,5±56,2	116,6±77,6	138,5±71,9
Холестерин, ммоль/л	2,9-5,17	4,0±0,5*	4,0±0,4	3,0±0,4
Na ⁺ , ммоль/л	130-149	140,7±2,7*	141,3±2,5	136,6±2,5
K ⁺ , ммоль/л	3,5-5,4	3,9±0,2*	3,9±0,1	3,7±0,1

Примітка: * - відмінності на рівні значущості $p < 0,05$ при порівнянні з групою порівняння № 2.

Так, при порівнянні лабораторних показників в досліджуваних групах у хворих з важким перебігом ГП перед початком застосування нутритивної підтримки достовірної різниці не отримано ($p > 0,05$).

Згідно результатів проведеного аналізу, через 7 діб з моменту застосування нутритивної підтримки було отримано достовірну різницю між показниками загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, холестерину, глюкози та Na^+ сироватки крові ($p < 0,05$) між пацієнтами основної групи та групи порівняння № 2, при цьому рівень холестерину, K^+ та Na^+ відповідав нормі в обох групах.

За результатів проведеного аналізу, через 14 діб з моменту застосування нутритивної підтримки було отримано достовірну різницю між показниками загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, холестерину, глюкози та Na^+ сироватки крові ($p < 0,05$) між пацієнтами основної групи та групи порівняння № 2, при цьому рівень холестерину, K^+ та Na^+ відповідав нормі в обох групах. Також було отримано достовірну різницю між показниками загального білірубину та K^+ сироватки крові ($p < 0,05$).

Також був проведений аналіз та порівняння частоти виникнення інфікованих локальних ускладнень перебігу ГП в основній групі та групі порівняння № 1 (35,3 % та 33,3 %, відповідно ($\chi^2 = 0,029$, 95 % ДІ 19,94-24,59, $p = 0,86$), в основній групі та групі порівняння № 2 (35,3 % та 61,1 %, відповідно ($\chi^2 = 4,59$, 95 % ДІ 2,43-45,53, $p = 0,03$), тривалості поліорганної недостатності (12,2±1,7 [8-16] діб та 11,5±1,9 [6-16] діб, відповідно, $p = 0,12$, а також 12,2±1,7 [8-16] діб та 15,3±1,1 [13-18] діб, відповідно, $p < 0,001$), тривалості перебування в стаціонарі (55,5±30,5 [27-124] діб та 54,9±32,6 [20-119] діб відповідно, $p = 0,93$, а також 55,5±30,5 [27-124] діб та 71,5±35,9 [35-148] діб, відповідно, $p = 0,04$) та летальних випадків (14,7 % та 12,1 %, відповідно ($\chi^2 = 0,096$, 95 % ДІ 14,69-19,66, $p = 0,75$), а також 14,7 % та 36,1 %, відповідно ($\chi^2 = 4,13$, 95 % ДІ 0,81-39,68, $p = 0,04$).

Проведення лікувального харчування ентеральним чи парентеральним шляхом є важливим компонентом терапії у пацієнтів з тяжким перебігом ГП. Харчова підтримка має на меті забезпечити адекватне споживання калорій і модулювати реакцію на окислювальний стрес під час початкової фази ГП, таким чином протидіючи катаболічним ефектам. При цьому вважається, що одним з важливих моментів комплексу лікувальних заходів у даній категорії хворих є пригнічення екзокринної функ-

ції підшлункової залози, яка знаходиться в тісній залежності від секреторної діяльності шлунка та кишечника. Згідно рекомендацій Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (ESPEN), Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Керівництва з клінічного харчування з Великобританії (UK Guidelines on Clinical Nutrition in Severe Acute Pancreatitis), хворим на ГП середнього ступеня важкості показане раннє пероральне харчування, з тяжким перебігом – раннє ентеральне зондове харчування, а парентеральне харчування слід використовувати у випадку, якщо ентеральне харчування неможливо, або не переноситься. [8]. Слід зауважити, що парентеральне харчування у хворих на ГП має певні недоліки та обмеження, а саме [9]:

- необхідність переливання великих об'ємів рідини, що не завжди можливо у пацієнтів похилого віку або з важкою супутньою (серцево-судинною та легеневою) патологією;
- непереносимість пацієнтом окремих складових розчинів для парентерального харчування;
- ризик виникнення флебітів, тромбозів, емболій, ангіогенного сепсису;
- ризик розвитку гіпер- та гіпоосмолярних станів, поглиблення розладів кислотно-лужного балансу;
- атрофічні та дегенеративні зміни у кишечнику, пригнічення нормальної флори, бактеріальна контамінація.

Враховуючи вище зазначене, на сучасному етапі, незважаючи на певні труднощі у забезпеченні доступу для ентерального харчування, введення харчової суміші в шлунково-кишковий тракт вважається найбільш виправданим. Так, згідно результатів нашого дослідження, через 7 та 14 діб з моменту застосування нутритивної підтримки було отримано достовірну різницю між показниками загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, холестерину, глюкози та Na^+ сироватки крові ($p < 0,05$) між пацієнтами основної групи (проводилось назогастральне зондове харчування) та групи порівняння № 2 (проводилось парентеральне харчування), при цьому рівень холестерину, K^+ та Na^+ відповідав нормі в обох групах. Також була отримана достовірна різниця частоти виникнення локальних інфікованих ускладнень тяжкого перебігу ГП в основній групі та групі порівняння № 2 – 35,3 % та 61,1 %, відповідно ($\chi^2 = 4,59$, 95% ДІ 2,43-45,53, $p = 0,03$), тривалості поліорганної недостатності – 12,2±1,7 [8-16] діб та 15,3±1,1 [13-18] діб, відповідно ($p < 0,001$), тривалості перебування в стаціонарі – 55,5±30,5

[27-124] діб та $71,5 \pm 35,9$ [35-148] діб, відповідно ($p=0,04$) та летальних випадків – 14,7 % та 36,1 %, відповідно ($\chi^2=4,13$, 95% ДІ 0,81-39,68, $p=0,04$).

Певну увагу приділяють відділу шлунково-кишкового тракту, куди вводиться суміш для харчування. Так, ентеральне харчування може здійснюватись через зонд, що введений в шлунок, дванадцятипалу кишку, або тонкий кишечник. Останнім часом широко застосовуються методики ендоскопічного встановлення зондів для харчування. Однак, згідно літературних даних, 15-25 % ендоскопічно встановлених зондів видаляються помилково в перші 24 години [10]. Також суперечливі дані згідно можливості проведення назогастрального зондового харчування. Деякі автори вказують на те, що введення суміші для ентерального харчування в шлунок або дванадцятипалу кишку веде до стимуляції секретії підшлункової залози та збільшує ризик виникнення аспіраційної пневмонії (спостерігається у 6-8 % пацієнтів) [11]. В той же час існують дослідження, що доводять відсутність достовірної різниці в частоті виникнення ускладнень та летальних випадків при застосуванні назогастрального чи назеоюнального способу введення суміші для харчування у хворих на ГП [12]. В нашому дослідженні порівнюючи показники між основною групою (проводилось назогастральне зондове харчування) та групою порівняння № 1 (стандартне ентеральне зондове харчування) ми також не отримали достовірної різниці між досліджуваними лабораторними показниками ($p>0,05$), частотою виникнення локальних інфікованих ускладнень при тяжкому перебігу ГП – 35,3 % та 33,3 %, відповідно ($\chi^2=0,029$, 95 % ДІ 19,94-24,59, $p=0,86$), тривалості поліорганної недостатності – $12,2 \pm 1,7$ [8-16] діб та $11,5 \pm 1,9$ [6-16] діб, відповідно ($p=0,12$), тривалості перебування в стаціонарі – $55,5 \pm 30,5$ [27-124] діб та $54,9 \pm 32,6$ [20-119] діб, відповідно ($p=0,93$) та летальних випадків – 14,7 % та 12,1 %, відповідно ($\chi^2=0,096$, 95 % ДІ 14,69-19,66, $p=0,75$).

ВИСНОВКИ

Назогастральне харчування є ефективним та безпечним методом введення сумішей у хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту та може розглядатись як альтернатива ентеральному зондовому харчуванню.

Проведення назогастральної нутритивної підтримки у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту веде до зниження частоти виникнення локальних інфікованих ускладнень на 25,8 % ($\chi^2=4,59$, 95 % ДІ 2,43-45,53, $p=0,03$), тривалості поліорганної недостатності на 3,1 доби ($p<0,001$), тривалості перебування в стаціонарі на

16 діб ($p=0,04$) та летальних випадків на 21,4 % ($\chi^2=4,13$, 95 % ДІ 0,81-39,68, $p=0,04$) в порівнянні з парентеральним харчуванням.

Відсутня достовірна різниця між частотою виникнення локальних інфікованих ускладнень, тривалості поліорганної недостатності, тривалості перебування в стаціонарі та летальних випадків при порівнянні назогастрального та ентерального введення сумішей для харчування у хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту.

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

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

REFERENCES

1. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intrabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek.* 2022;75(2):372-376. DOI: 10.36740/WLek202202108.
View at:
Publisher Site: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/02/WLek202202108.pdf>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35307661/>
2. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients.* 2021 Apr 28;13(5):1498. DOI: 10.3390/nu13051498.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1498>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925138/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8145288/>
3. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;16(3):175-184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41575-018-0087-5>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482911/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597260/>
4. O'Keefe SJD, Rakitt T, Ou J, El Hajj II, Blaney E, Vippera K, Holst JJ, Rehlfeld J. Pancreatic and Intestinal Function Post Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Aug 3;8(8):e112. DOI: 10.1038/ctg.2017.39.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2017/08000/Pancreatic_and_Intestinal_Function_Post_Roux_en_Y.3.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771242/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587840/>
5. Jin Y, Bai Y, Li Q, Bhugul PA, Huang X, Liu L, Pan L, Ni H, Chen B, Sun H, Zhang Q, Hehir M, Zhou M. Reduced Pancreatic Exocrine Function and Organellar Disarray in a Canine Model of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016 Feb 19;11(2):e0148458. DOI: 10.1371/journal.pone.0148458.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148458>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895040/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760769/>
6. O'Keefe SJ, Lee RB, Li J, Stevens S, Abou-Assi S, Zhou W. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Aug; 289(2):G181-7. DOI: 10.1152/ajpgi.00297.2004.
View at:
Publisher Site: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00297.2004>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705659/>
7. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV. Enteral tube feeding in acute pancreatitis and its complications. *World of Medicine and Biology*. 2021; 4(78):75-9. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-75-79
View at:
Publisher Site: <https://womab.com.ua/en/smb-2021-04/9161>
8. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar; 154(4):1096-1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032. PMID: 29409760.
View at:
Publisher Site: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)30076-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)30076-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409760/>
9. Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases*. 2020 May 6; 8(9):1561-1573. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i9.1561.
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v8/i9/1561.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432134/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211526/>
10. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14; 20(26):8505-24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8505.
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i26/8505.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024606/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093701/>
11. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Jun 20; 17(3):R118. DOI: 10.1186/cc12790.
View at:
Publisher Site: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12790>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786708/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057382/>
12. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 26; 3(3):CD010582. DOI: 10.1002/14651858.CD010582.pub2.
View at:
Publisher Site: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010582.pub2/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216139/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098540/>

Article history:
Received: 08.06.2022
Revision requested: 17.05.2022
Revision received: 25.06.2022
Accepted: 27.06.2022
Published: 30.06.2022

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF NASOGASTRAL NUTRITION IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS**Kolosovych I.V., Hanol I.V.***Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

ganoli@ukr.net

Relevance. Early onset of enteral nutrition (up to 48 hours after hospitalization) in patients with severe acute pancreatitis is associated with a 24% reduction in infectious complications and a 32% reduction in mortality. Data on the possibility of nasogastric tube feeding remain contradictory.

Objective: comparison of the effectiveness and safety of nasogastric administration of food mixtures in patients with severe acute pancreatitis.

Methods. The study included 103 patients with severe acute pancreatitis, which were divided depending on the characteristics of the chosen treatment tactics into three groups: based group (nasogastric nutrition was performed) - 34 patients, comparison group #1 (standard enteral nutrition) - 33 patients and comparison group #2 (parenteral nutrition) - 36 patients. To analyze the effectiveness of nutritional support in the study groups after 7 and 14 days from the beginning of treatment, the level of laboratory parameters was assessed, the incidence of local complications, mortality, duration of multiorgan failure and hospital stay were analyzed.

Results. After 7 and 14 days of nutritional support, a significant difference was found between total protein, albumin, creatinine, urea, cholesterol, glucose and serum Na⁺ ($p < 0.05$) between patients in the main group and comparison group #2, with the level of cholesterol, K⁺ and Na⁺ corresponded to the norm in both groups. There was also a significant difference in the incidence of infected local complications of severe acute pancreatitis in the main group and comparison group #2 - 35.3% and 61.1%, respectively ($\chi^2 = 4.59$, 95% CI 2.43-45.53, $p = 0.03$), duration of multiorgan failure - 12.2 ± 1.7 [8-16] days and 15.3 ± 1.1 [13-18] days, respectively ($p < 0.001$), duration of hospital stay - 55.5 ± 30.5 [27-124] days and 71.5 ± 35.9 [35-148] days, respectively ($p = 0.04$) and fatalities - 14.7% and 36.1%, respectively ($\chi^2 = 4.13$, 95% CI 0.81-39.68, $p = 0.04$). When comparing these indicators between the main group and the comparison group #1 no significant difference was obtained ($p > 0.05$).

Conclusions. Nasogastric nutrition is an effective and safe method of administration of mixtures in patients with severe acute pancreatitis and can be considered as an alternative to enteral nutrition.

Key words: acute pancreatitis, nasogastric nutrition, enteral nutrition, complications.

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОСТАЗУ ПРИ РІЗНИХ ДОБОВИХ ПРОФІЛЯХ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Пасько В.С. <https://orcid.org/0000-0002-4124-3100>

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини», Київ, Україна

victoriapasko@ukr.net

Актуальність. Феномен non-dipper (недостатнє нічне зниження артеріального тиску) має прогностичну значимість для підвищення ризику ускладнень артеріальної гіпертензії – інфаркту міокарда, мозкового інсульту. На сьогодні існують лише поодинокі повідомлення щодо особливостей тромбоцитарного гемостазу у цієї категорії осіб. Тому є актуальним з'ясування особливостей стану показників агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску (АТ).

Ціль – виявити вихідний рівень показників тромбоцитарного і плазмового гемостазу при різних добових профілях артеріального тиску у хворих середнього і похилого віку на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

Матеріали та методи. Обстежувані (n=90) розділені на 3 групи. У 1 групу (n=30) увійшли хворі на ГХ середнього віку (45-59 років), у 2 групу (n=30) – хворі на ГХ похилого віку (60-74 років). У кожній з цих груп хворі розділені ще на дві підгрупи, по 15 осіб в кожній: підгрупи dipper (D) – з адекватним нічним зниженням АТ (на 10-20%) та підгрупи non-dipper (ND) – з недостатнім нічним зниженням АТ (<10%). Контрольну групу (n=30) склали по 15 хворих без ГХ для кожної з обстежених груп.

Визначали стан спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індуктора агрегації застосований аденозиндифосфат (1×10^{-5} ммоль/л) та адреналін (1 мкг/мл), на оптичному агрегометрі SOLAR AP-2110. Обчислювали наступні параметри агрегатограм: ступінь спонтанної та індукованої агрегації (%); час максимальної агрегації (ЧМА, хв.); швидкість агрегації (ША, %/хв.). Стан плазмового гемостазу визначали на гемокоагулометрі Amelung KC 1A. Для оцінки стану плазмового гемостазу визначали показники: фібриноген (ФГ, г/л), антитромбін III (АТ-III, %), фібринолітична активність плазми (ФАП, хв.).

Результати. У хворих на ГХ середнього віку встановили збільшення індукованої агрегаційної активності тромбоцитів. У підгрупі D показник СА був в 1,9 разів, а у підгрупі ND – у 2,3 рази більший за нормативні показники; показник ША зростав на 105,5% та 112%, відповідно. У підгрупі ND, порівняно з підгрупою D, СА був більше на 21%, а ША – на 3,2%.

У хворих на ГХ похилого віку показник СА спонтанної агрегації у 1,7 рази більше в підгрупі ND, порівняно з підгрупою D ($4,2 \pm 1,6\%$ проти $2,5 \pm 0,2\%$). В підгрупі ND показник СА на 68% вище, ніж у контролі. Показники індукованої агрегації тромбоцитів також були більше в підгрупі ND, порівняно з підгрупою D: СА при індукції АДФ – $74,7 \pm 25,1\%$ проти $51,4 \pm 22,2\%$; ЧМА при індукції адреналіном – $8,2 \pm 2,6$ хв. проти $5,7 \pm 2,5$ хв., відповідно. Також при адреналін-індукованій агрегації відбувалося значуще зменшення ЧМА на 30,5% у підгрупі D, порівняно з контролем.

У хворих на ГХ середнього віку в підгрупі D уповільнена на 36,1% активність фібринолізу порівняно з контрольною групою: ФАП складала $215,0 \pm 49,7$ хв., у той час як у контрольній групі $158,0 \pm 5,7$ хв.

Висновки. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з віком змінюється тромбоцитарний гемостаз у бік підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Більш виразні зміни виявлені у хворих із недостатнім зниженням артеріального тиску в нічний час. У хворих старшої вікової групи найбільш суттєві зміни визначаються при адреналін-індукованій агрегації у порівнянні з хворими середнього віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, тромбоцитарний гемостаз, плазмовий гемостаз, добовий профіль артеріального тиску.

Актуальність. Не тільки при відсутності контролю над артеріальною гіпертензією (АГ) і недосягненні цільових рівнів артеріального тиску (АТ), а і за різних добових профілях артеріального тиску існує висока ймовірність тромботичних ускладнень. Виділяють два варіанти добових профілів артеріального тиску: dipper (нормальний добовий ритм АТ, зі зменшенням АТ вночі на 10-20%) та non-dipper (порушення добового ритму АТ, з недостатнім нічним зниженням АТ всього на 10% і менше) [1, 2, 3]. Феномен недостатнього нічного зниження АТ має прогностичну значимість для підвищення ризику ускладнень АГ – інфаркту міокарда, мозкового інсульту. Тому важливо

з'ясувати особливості стану показників агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму АТ. На сьогодні існують лише поодинокі повідомлення щодо особливостей тромбоцитарного гемостазу у цієї категорії осіб [4, 5].

Ціль – виявити вихідний рівень показників тромбоцитарного і плазмового гемостазу при різних добових профілях АТ у хворих середнього та похилого віку на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчали показники гемостазу у 90 осіб, які звернулися до Науково-практичного центру

профілактичної та клінічної медицини у 2014-2015 роках.

Обстежувані були розділені на 3 групи. У 1 групі (n=30) увійшли хворі на ГХ середнього віку (45-59 років), у 2 групу (n=30) – хворі на ГХ похилого віку (60-74 років). У кожній з цих груп хворі розділені ще на дві підгрупи, по 15 осіб в кожній: підгрупи *dipper* (D) – з адекватним нічним зниженням АТ (10-20% за величиною середньогемодинамічного АТ) та підгрупи *non-dipper* (ND) – з недостатнім нічним зниженням АТ (<10%).

Контрольну групу (n=30) склали по 15 хворих для кожної з обстежених груп, співставимих з основними за віком та статтю. До контрольної групи були залучені хворі без АГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні, з діагнозами хронічного гастриту, дуоденіту, холециститу, атеросклеротичного кардіосклерозу зі стенокардією напруги, функціональний клас (ФК) не вище I, без порушень серцевого ритму і недостатності кровообігу не вище II А стадії за Стражеском М.Д. та Василенком В.Х.

Діагноз та стадію ГХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензій (2018). Для участі в дослідженні не залучали хворих із значними порушеннями серцевого ритму, стабільною стенокардією напруги понад I ФК, недостатністю кровообігу понад II А стадії за Стражеском М.Д. та Василенком В.Х. Не

включались також хворі із симптоматичними АГ, а також пацієнти з ожирінням понад 2 ступеня.

Визначали стан спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індуктора агрегації був застосований аденозиндифосфат (АДФ) у кінцевій концентрації 1×10^{-5} ммоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкг/мл, на оптичному агрегометрі SOLAR AP-2110. Обчислювали наступні параметри агрегатограм: ступінь спонтанної та індукованої агрегації (%); час максимальної агрегації (ЧМА, хв.); швидкість агрегації (ША, %/хв.). Стан плазмового гемостазу визначали на гемокоагулометрі Amelung KC 1A. Для оцінки стану плазмового гемостазу визначали показники: фібриноген (ФГ, г/л), антитромбін III (АТ-III, %), фібринолітична активність плазми (ФАП, хв.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ середнього віку встановили значуще збільшення агрегаційної активності, як у підгрупі D, так і підгрупі ND, за рахунок показника ступеня агрегації (СА) на 91,7% та 132%, відповідно (табл. 1). У підгрупі D показник СА, визначений з АДФ, був в 1,9 разів, а у підгрупі ND – у 2,3 рази більший за нормативні показники. Так, у підгрупі D показник СА, індукований АДФ, склав $53,3 \pm 20,3\%$; у підгрупі ND відмічалось

Таблиця 1

Показники індукованої агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених середнього віку (M±σ)

Показник	Індуктор	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	АДФ	53,3±20,3	64,5±33,5	27,8±1,9	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
	Адреналін	31,1±16,5	41,1±14,7	35,2±2,6	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ЧМА (хв.)	АДФ	3,3±1,7	3,9±1,6	4,7±1,0	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Адреналін	4,2±2,3	5,8±3,4	4,9±0,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ША (%/хв.)	АДФ	56,3±14,8	58,1±30,8	27,4±10,7	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01
	Адреналін	16,1±6,9	-	15,4±1,3	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примітки до таблиць 1-4: p₁ – статистична значущість різниці між хворими підгруп D та ND, p₂ – статистична значущість різниці між обстеженими підгрупами D та контролем, p₃ – статистична значущість різниці між обстеженими підгрупами ND та контролем.

більш істотне підвищення цього показника до $64,5 \pm 33,5\%$ проти $27,8 \pm 1,9\%$ контролю ($p < 0,05$), що було на 21% більше. У двох підгрупах визначалось значуще прискорення агрегаційного процесу за показниками ША на 105,5% та 112%, відповідно.

Виявлені односпрямовані зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ середнього віку: збільшення СА при АДФ-індукованій агрегації у підгрупі ND на 21% ($p < 0,05$) порівняно з підгрупою D; прискорення ША на 3,2% ($p < 0,05$).

Показники спонтанної агрегації хворих на ГХ похилого віку визначали також залежно від добового ритму АТ.

При порівнянні показників тромбоцитарного гемостазу (табл. 2) у пацієнтів обох груп, встановлено значно вищий рівень (у 1,7 рази) показника

СА спонтанної агрегації в осіб підгрупи ND порівняно з підгрупою D ($4,2 \pm 1,6\%$ проти $2,5 \pm 0,2\%$; $p < 0,05$). У хворих підгрупи ND виявлено помірне підвищення показника СА на 68%.

Вивчаючи показники індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ похилого віку в залежності від добового профілю АТ (табл. 3), нами встановлено значуще збільшення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів підгрупи ND ($74,7 \pm 25,1\%$ проти $51,4 \pm 22,2\%$; $p < 0,05$) та адреналін-індукованого ЧМА ($8,2 \pm 2,6$ хв. проти $5,7 \pm 2,5$ хв.; $p < 0,05$).

Також при адреналін-індукованій агрегації відбувалося значуще зменшення ЧМА на 30,5% ($p < 0,05$) у підгрупі D.

У більшості хворих обох груп виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу у бік підвищення

Таблиця 2

Показники спонтанної агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених похилого віку ($M \pm \sigma$)

Показник	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	$2,5 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,6$	$2,5 \pm 0,2$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ЧМА (хв.)	$6,7 \pm 3,4$	$6,9 \pm 3,7$	$8,8 \pm 0,8$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ША (%/хв.)	$1,6 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,3$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Таблиця 3

Показники індукованої агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених похилого віку ($M \pm \sigma$)

Показник	Індуктор	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	АДФ	$51,4 \pm 22,2$	$74,7 \pm 25,1$	$35,0 \pm 4,9$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
	Адреналін	$49,1 \pm 16,9$	$56,5 \pm 52,4$	$42,9 \pm 5,6$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ЧМА (хв.)	АДФ	$4,9 \pm 3,1$	$5,4 \pm 2,8$	$6,9 \pm 1,4$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Адреналін	$5,7 \pm 2,5$	$8,2 \pm 2,6$	$8,2 \pm 1,8$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ША (%/хв.)	АДФ	$65,7 \pm 26,2$	$62,2 \pm 20,3$	$49,9 \pm 11,8$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Адреналін	$20,1 \pm 10,0$	$23,4 \pm 19,9$	$18,0 \pm 1,5$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Показники плазмового гемостазу залежно від добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку та контролю (M±σ)

Показник	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
ФГ (г/л)	3,1±0,8	2,8±0,9	3,1±0,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ФАП (хв.)	215,0±49,7	174,2±13,9	158,0±5,7	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
АТ-III (%)	80,7±7,3	79,6±9,1	93,8±6,9	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

агрегаційних властивостей тромбоцитів. Однак, більш виразні тенденції таких змін були виявлені у хворих із недостатнім зниженням АТ в нічний час. Це проявлялось підвищенням СА тромбоцитів, визначеним з АДФ, на 45,3% (p<0,05) у підгрупі ND порівняно з підгрупою D. ЧМА при стимуляції адреналіном у підгрупі ND збільшувався на 43,9% (p<0,05), що свідчило про активізацію в нічний період у цих хворих тромбоцитарного гемостазу.

Важливо було з'ясувати прояви плазмового гемостазу залежно від добового ритму АТ. Дані представлені у таблиці 4.

Аналіз показників плазмового гемостазу у хворих на ГХ середнього віку в підгрупі D показав значуще уповільнення на 36,1% (p<0,05) активності фібринолізу порівняно з контрольною групою. Так, ФАП складала 215,0±49,7 хв., у той час як у контрольній групі 158,0±5,7 хв.

Отже, у хворих середнього віку підгрупи ND виявлено дисбаланс з боку згортувальної та фібринолітичної активності крові. Це узгоджується з даними літератури щодо особливостей гемостазу у хворих на ГХ із врахуванням профілю добового ритму АТ в бік гіперкоагуляції [4, 5].

Таким чином, при різних профілях АТ відмічено стирання вікових відмінностей за більшістю показників спонтанної агрегації тромбоцитів.

ВИСНОВКИ

У хворих на ГХ II стадії відбувається збільшення тромбоцитарної активності з віком, що найбільш виразно проявляється при стимуляції АДФ у групі non-dipper порівняно з dipper. Крім того, у хворих старшої вікової групи найбільш суттєві зміни визначаються при адреналін-індукованій агрегації у порівнянні з хворими середнього віку.

У більшості хворих обох груп виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу у бік підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Однак,

більш виразні тенденції таких змін були виявлені у хворих із недостатнім зниженням АТ в нічний час.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання досліджень було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Tikhonov PP, Sokolova LA. [Features of the regulatory mechanisms of the autonomic nervous system in patients with arterial hypertension with a violation of the daily blood pressure profile (non-dipper type)]. *Herald of arrhythmology*. 2005; (40): 50-4. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <http://www.vestar.ru/article.jsp?id=10368>
URL: <http://www.vestar.ru/atts/10368/tihonov.pdf>
- [Daily monitoring of arterial pressure. Manual for doctors]. S.P-b: Company Neo. 2010. 46 p. [in Russian]
View at:
URL: https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/abpm_method.pdf
- Khromtsova OM, Kustova NI. [Types of daily blood pressure profile in patients with essential hypertension and obesity]. *Journal of Scientific Articles. Health and Education in the 21st Century*. 2007; 9(4):340 [in Russian]
View at:
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/tipy-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-u-bolnyh-essentsialnoy-gipertenzii-i-ozhireniem/viewer>
- Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornitskaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobrizhaya Ye.N.

[Modern ideas about hemostasis system]. Kyiv:
Naukova dumka. 2005. 296 p. [in Russian].

View at:

Publisher Site: [https://www.twirpx.com/
file/3226147/](https://www.twirpx.com/file/3226147/)

URL: <https://studfile.net/preview/15934206/>

5. Tabak O, Gelisgen R, Uzun H, Kalender B, Balci H, Curgunlu A, Simsek G, Karter Y. Hypertension and hemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Clin Invest Med*. 2009; 32(6):E285. DOI: 10.25011/cim.v32i6.10664

View at:

Publisher Site: [https://cimonline.ca/index.php/cim/
article/view/10664](https://cimonline.ca/index.php/cim/article/view/10664)

PubMed: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.
gov/20003834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003834/)

Article history:

Received: 27.04.2022

Revision requested: 11.05.2022

Revision received: 11.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

FEATURES OF HAEMOSTASIS IN DIFFERENT TYPES OF 24 HOURS DAY'S PROFILE OF BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Pasko V.S.

State scientific institution «Research and practical center of preventive and clinical medicine», Kyiv, Ukraine

victoriapasko@ukr.net

Relevance. The phenomenon of non-dipper (insufficient nocturnal decrease in blood pressure) has prognostic significance for increasing the risk of complications of arterial hypertension - myocardial infarction, stroke. To date, there are only isolated reports of platelet hemostasis in this category of individuals. Therefore, it is important to find out the peculiarities of state of platelet aggregation depending on circadian rhythm of blood pressure (BP).

Objective is to identify the baseline level of platelet and plasma hemostasis at different 24 hours day's blood pressure profiles in middle-aged and elderly hypertensive patients.

Materials and methods. Subjects (n=90) are divided into 3 groups. Group 1 (n=30) included middle-aged hypertensive patients (45-59 years), group 2 (n=30) – elderly hypertensive (60-74 years) patients. Patients are divided into two subgroups in each of these groups, 15 people in each: subgroup dipper (D) – with adequate nocturnal blood pressure reduction (10-20 %) and subgroup non-dipper (ND) – with insufficient nocturnal blood pressure reduction (<10 %). The control group (n = 30) consisted of 15 patients without arterial hypertension for each of the examined groups.

The state of spontaneous and induced platelet aggregation was determined. Adenosine diphosphate (1×10^{-5} mM/L) and adrenaline ($1 \mu\text{g/mL}$) were used as aggregation inducers on SOLAR AP-2110 optical aggregometer. The following parameters of aggregatograms were calculated: amplitude of spontaneous and induced aggregation (AA, %); time of maximal aggregation (TMA, min.); slope of aggregation (SA, %/min.). The state of plasma hemostasis was determined on hemocoagulometer Amelung KC 1A. The following parameters were determined to assess state of plasma hemostasis: fibrinogen (FG, g/L), antithrombin III (AT-III, %), fibrinolysis (min.).

Results. The increase in induced platelet aggregation activity was found in middle-aged hypertensive patients. In subgroup D AA was 1,9 times and in subgroup ND – 2,3 times higher than the norm; the rate of SA increased by 105,5 % and 112 %, respectively. In subgroup ND compared with subgroup D AA was higher by 21 % and SA – by 3,2 %.

In elderly hypertensive patients, the rate of spontaneous aggregation AA is 1,7 times higher in subgroup ND compared with subgroup D ($4,2 \pm 1,6$ % vs. $2,5 \pm 0,2$ %). In the ND subgroup AA rate is 68 % higher than in the control. Indicators of induced platelet aggregation were also higher in subgroup ND compared with subgroup D: AA with induction of ADP – $74,7 \pm 25,1$ % vs. $51,4 \pm 22,2$ %; TMA with adrenaline induction – $8,2 \pm 2,6$ minutes against $5,7 \pm 2,5$ minutes, respectively. There was the significant reduction in TMA with adrenaline-induced aggregation by 30,5 % in subgroup D compared with the control also.

Fibrinolysis activity in middle-aged hypertensive patients in subgroup D was slowed down by 36,1% compared with the control group: fibrinolysis was $215,0 \pm 49,7$ minutes while $158,0 \pm 5,7$ minutes in the control group.

Conclusions. Platelet hemostasis changes with age in the direction of increasing the aggregation properties of platelets in hypertensive patients. More pronounced changes were found in patients with insufficient reduction of blood pressure at night. In elderly patients, the most significant changes are determined by adrenaline-induced aggregation compared with middle-aged patients.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, platelet hemostasis, plasma hemostasis, 24 hours day's profile of blood pressure.

ПРЕАВТОРИЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ПЕРІАНАЛЬНИМ АБСЦЕСОМ

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Кисіль Н.П.

¹Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

²Головня О.М. <https://orcid.org/0000-0002-5768-4269>

¹Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

¹Половинка В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5893-5402>

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Гострий періанальний абсцес переважно зустрічається у хлопчиків першого року життя, але може виникати і у дівчаток, і в більш старшому віці, часто прогресує до анальної нориці. Після хірургічного втручання та дренивання доцільним є введення антибіотиків, оскільки антибіотикотерапія зменшує ризик розвитку нориць.

Ціль: оцінити можливість застосування при лікуванні дітей із періанальним абсцесом антибактеріальних засобів переважно груп доступу та спостереження із вузьким спектром дії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 26 хлопчиків та 4 дівчаток віком від 3 міс до 17 років. Дослідження біологічного матеріалу виконувалось культуральним методом. Видова ідентифікація мікроорганізмів проводилась на автоматичних мікробіологічних аналізаторах Vitek2Compact (bioMerieux) та VitekMS (bioMerieux). Всім дітям проведено хірургічне видалення крипти та дренивання абсцесу. Антибактеріальна терапія призначалась на термін від 3 до 12 діб, залежно від перебігу захворювання та результатів мікробіологічного моніторингу.

Результати. Загалом було здійснено 48 призначень антибактеріальних засобів, із них 33 (68,7%) – антибактеріальних засобів із групи Access (доступу). Всього 16 дітей лікувались лише із застосуванням антибактеріальних препаратів групи доступу. З них 14 дітей переважно першого року життя отримували лише антибактеріальні засоби вузького спектру дії (амікацин в монотерапії або в комбінації з метронідазолом, кліндаміцин). В схему терапії дітей 14 дітей переважно старшого віку включали препарат із групи цефалоспоринов третього покоління. Половина цих пацієнтів також отримували амікацин, а 3 – метронідазол.

Висновки. Дітей із гострим періанальним абсцесом першого року життя доцільно лікувати в якості моно- або комбінованої терапії препаратами вузького спектру із групи Access, тоді як дітей більш старшого віку – із включенням до комбінації антимікробних препаратів засобів широкого спектру дії із групи Watch.

Ключові слова: гострий періанальний абсцес, діти, антибактеріальна терапія

Актуальність. Періанальний (аноректальний або периректальний) абсцес є досить поширеним станом у дітей. Найчастіше зустрічається у хлопчиків першого року життя, переважно у здорових немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні [1]. Періанальний абсцес може виникати і у дівчаток, і в більш старшому віці [2], зокрема – у підлітків, та проявляється анальним болям, набряком, почервонінням та лихоманкою. Періанальний абсцес у 20-85% випадках прогресує до анальної нориці [3], яка зазвичай виникає через інфекцію анальної залози в міжсфінктерному просторі, викликається бактеріями, що проникають через анальну крипту.

Ряд авторів рекомендують при можливості уникати хірургічного втручання у дітей раннього віку з огляду на високу частоту рецидивів [4]. Але хоча абсцес та нориця можуть зникнути за допомогою медикаментозної терапії, нерідко потрібна анальна фістулотомія [1]. Вважається, що після

розрізу та дренивання доцільним є введення антибіотиків, особливо у випадках періанального абсцесу з оточуючим целюлітом або супутніми системними захворюваннями [5, 6], або коли стан не покращився після розрізу та дренивання [6, 7]. Доведено, що антибіотикотерапія зменшує ризик розвитку нориць. Так, частота нориць у пацієнтів, які отримували антибіотики, становила 16% проти 24% у тих, хто не отримував післяопераційні антибіотики [8].

Антибіотики широкого спектру дії відіграють неоціненну роль у лікуванні бактеріальних інфекцій, але є деякі недоліки їх використання, а саме розвиток і поширення резистентності між різними видами бактерій, а також шкідливий вплив, який вони здійснюють на мікробіом дитини [9]. Тому останнього часу велике значення надається зміні парадигми антибактеріальної терапії. Якщо збудник інфекції відомий, пропонується застосовувати антибіотик із вузьким спектром дії, враховуючи

результати локального мікробіологічного моніторингу [10].

З метою зменшення антибіотикорезистентності ВООЗ запропонувала для використання класифікацію антибактеріальних засобів AWaRe [11], згідно якої антибактеріальні засоби поділяють на 3 групи: Access (доступу), Watch (спостереження) та Reserve (резерву). Преавторизація антимікробних препаратів є важливою складовою програми адміністрування антимікробних препаратів [Jen], яка впроваджується в Україні [13]. Вважається, що не менш ніж у 60% випадків антибактеріальна терапія повинна будуватись із використанням препаратів групи Access, яка містить антибіотики з низьким потенціалом до розвитку антимікробної резистентності (амікацин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, гентаміцин, кліндаміцин, цефазолін, метронідазол тощо). Антибіотики групи Watch мають вищий потенціал до розвитку антимікробної резистентності, до них відносяться зокрема цефіксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, ванкоміцин, ципрофлоксацин тощо. Препарати групи Reserve (колістин, лінезолід, фосфоміцин, цефтазидим/авібактам тощо) використовуються у якості останньої надії, якщо попереднє лікування зазнало невдачі або використання інших засобів неможливе для лікування інфекційних захворювань, викликаних мультирезистентними мікроорганізмами [12].

Антибіотики при нетяжкій інфекції можуть вводиться перорально, а при тяжкій – внутрішньовенно [14].

Доведено, що мікробні мазки з промежини є корисним додатковим прогностичним параметром для характеристики відповідного кишково-мікробного резервуара та спрямування подальших терапевтичних заходів з метою попередження ускладнених ранових інфекцій, включаючи превентивні асептичні пов'язки, керовану антибіотикотерапію та ревізію хірургічної рани [15]. Вважається інформативним факт колонізації рани грамнегативними бактеріями з джгутіками, такими як *Proteus spp.* або *E. coli spp.*, тоді як *Enterococcus spp.* також часто зустрічається в мазках з ран, але навряд чи спричиняє інфекцію, наприклад з лихоманкою та підвищенням лейкоцитів [15].

Ціль: оцінити можливість застосування при лікуванні дітей із періанальним абсцесом антибактеріальних засобів переважно груп доступу та спостереження із вузьким спектром дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 30 дітей віком від 3 міс до 17 років, які були госпіталізовані у 2017-2021 роках у відділення гнійної хірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ» з діагнозом: періанальний абсцес. Серед пацієнтів переважали хлопчики – 26 (86,7%). Більшість дітей були першого року життя – 16 хлопчиків, вони склали I вікову групу; 5 дітей (2 хлопчики та 3 дівчинки) були у віці 1-6 років (II група), решта 9 дітей (8 хлопчиків та 1 дівчинка) були віком ≥ 7 років (табл. 1).

Всім дітям проведено хірургічне видалення крипти та дренивання абсцесу [16]. Забір біологічного матеріалу для бактеріологічного методу дослідження здійснювався транспортними системами для забору з середовищем Амієс та активованим вугіллям. Дослідження біологічного матеріалу виконувалось культуральним методом з використанням поживних середовищ для виділення аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних мікроорганізмів. Видова ідентифікація мікроорганізмів проводилась на автоматичних мікробіологічних аналізаторах Vitek2Compact (bioMerieux) та VitekMS (bioMerieux). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів виконувалось відповідно до методології EUCAST диско-дифузійним, серійних розведень та автоматизованими методами (Vitek2Compact), з подальшим визначенням клінічної категорії чутливості відповідно до діючих поточних версій таблиць граничних значень EUCAST [17].

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із періанальним абсцесом за віком та статтю

Групи пацієнтів	Вік	Хлопчики	Дівчатка	Разом
I група	до 1 року	16	0	16
II група	1-7 років	2	3	5
III група	старше 7 років	8	1	9
Всього		26	4	30

Антибактеріальна терапія призначалась на термін від 3 до 12 діб залежно від перебігу захворювання та результатів мікробіологічного моніторингу. При виборі антимікробного агенту для дітей першого року життя перевагу надавали антибактеріальним засобам із вузьким спектром дії, дітям старше одного року життя в схему терапії включали антибактеріальний препарат із групи цефалоспоринів III покоління

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частіше (більше ніж у половини із дітей із позитивними результатами) виявлено при мікробіологічному дослідженні промежини *E.coli* (14 дітей, 46,7%). У 5 дітей (16,7%) виділено золотистий стафілокок, у 3 дітей (10%) не виділено жодного патогенного мікроорганізму; у решти пацієнтів виявлялись *K.pneumoniae*, *Kl.oxytoca*, *St. hominis*, *E. faecalis*, *Str. pyogenes*, *Veillonella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Finegoldia magna*. Результати мікробіологічного дослідження представлені у таблиці 2.

Згідно даних, наведених у таблиці 3, найбільша чутливість у *E.coli* була до фторхінолонового антибіотика ципрофлоксацину (90%), та до цефалоспоринових антибіотиків (85,3-71,4%), тоді як до гентаміцину та амікацину – 75-55,5%, у решти відмічалась помірна резистентність.

Усі штами золотистого стафілококу були чутливі до цефокситину, аміноглікозидних антибіоти-

ків та ванкоміцину, а 75% штамів – до кліндаміцину.

В таблиці 4 наведено схеми антибактеріальної терапії дітей із гострим періанальним абсцесом, із використанням лікарських засобів із групи Access. При цьому 14 дітей отримували лише антибактеріальні засоби вузького спектру дії (амікацин у монотерапії – 10 дітей, зокрема 75% дітей I групи), амікацин в комбінації з метронідазолом – 3 дитини (1 дитина I групи та 2 дитини – II групи), кліндаміцин – 1 дитина II групи. Одна дитина I групи отримувала комбінацію амікацину з амоксициліном, ще одна – комбінацію амікацин+амоксицилін+метронідазол.

В таблиці 5 наведено схеми антибактеріальної терапії дітей із гострим періанальним абсцесом, які лікувались препаратами із групи Watch (спостереження). Половина дітей була старше 7-річного віку, 3 дітей відносились до II, 4 дітей – до I вікової групи. При цьому в схему терапії включали

Таблиця 2

Результати мікробіологічного дослідження мазків із промежини у дітей із гострим періанальним абсцесом

Патоген	Кількість пацієнтів			
	I група	II група	III група	Разом
<i>E.coli</i>	9	1	4	14
<i>K.pneumoniae</i>	1	0	0	1
<i>Kl.oxytoca</i>	1	0	0	1
<i>S.aureus</i>	2	3	0	5
<i>St. Hominis</i>	1	0	0	1
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	1
<i>Str. Pyogenes</i>	0	0	1	1
<i>Veillonella spp.</i>	0	0	1	1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	1	0	1
<i>Finegoldia magna</i>	0	0	1	1
Не виявлено	1	0	2	3
Всього	16	5	9	30

Таблиця 3

Кількість виявлених штамів *E.coli* та їх чутливість до антибактеріальних препаратів

Антибіотик	Кількість виділених штамів		
	Резистентні	Чутливі (стандартний режим дозування)	Помірно резистентні/чутливі при збільшеній експозиції
Цефтріаксон	2	9	0
Цефалперазон	0	1	0
Цефтазидим	2	5	1
Цефепім	1	6	0
Ципрофлоксацин	1	9	0
Амікацин	0	5	4
Гентаміцин	0	3	1

Таблиця 4

Схеми антибактеріальної терапії із використанням антибіотиків групи Access

Схема антибактеріальної терапії	Кількість пацієнтів			
	I група	II група	III група	Разом
Амікацин	9	1	0	10
Амікацин + метронідазол	1	0	2	3
Амікацин + амоксицилін	1	0	0	1
Амікацин+амоксицилін+ метронідазол	1	0	0	1
Кліндаміцин	0	1	0	1
Разом	12	2	2	16

Таблиця 5

Схеми антибактеріальної терапії із використанням антибіотиків групи Watch

Схема антибактеріальної терапії	Кількість пацієнтів			
	I група	II група	III група	Разом
Цефтазидим+левофлоксацин	0	0	1	1
Цефтріаксон	1	0	1	2
Цефтріаксон+метронідазол	0	1	1	2
Амікацин+цефтріаксон+метронідазол	0	0	2	2
Цефаперазон	0	0	1	1
Цефаперазон+метронідазол	0	0	1	1
Амікацин +цефіксим	0	1	0	1
Амікацин + цефтазидим	2	0	0	2
Амікацин + цефтріаксон	1	1	0	2
Разом	4	3	7	14

препарат із групи цефалоспоринів третього покоління (цефтріаксон, цефтазидим, цефаперазон або цефіксим). Половина цих пацієнтів також отримували амікацин, а 3 – метронідазол. В комплекс лікування однієї дитини, крім цефалоспоринового антибіотика 3 покоління, також було включено фторхінолоновий антибіотик левофлоксацин.

В таблиці 6 представлено вибір антибіотика при лікуванні гострого періанального абсцесу залежно від етіології інфекційного фактору. При лікуванні грамнегативної інфекції *E.coli* у 6 (42,8%) випадках використовували препарати групи Access, але у більшості – препарати із групи Watch. Для лікування решти пацієнтів достатньо

Таблиця 6

Патогени, виділені у дітей із гострим періанальним абсцесом, та належність антибактеріального засобу до групи згідно класифікації AWaRe

Патоген	Антибактеріальні засоби, групи		Всього
	Access	Watch	
<i>E.coli</i>	6	8	14
<i>K.pneumoniae</i>	1	0	1
<i>Kl.oxytoca</i>	1	0	1
<i>S.aureus</i>	4	1	5
<i>St. hominis</i>	1	0	1
<i>E. faecalis</i>	1	0	1
<i>Str. pyogenes</i>	0	1	1
<i>Veillonella spp.</i>	1	0	1
<i>Pentostreptococcus spp.</i>	0	1	1
<i>Fingoldia magna</i>	0	1	1
Не виділено	1	2	3
Всього	16	14	30

у більшості випадків було застосування препаратів із групи Access.

Наші дані мікробіологічного дослідження вказують на переважання у пацієнтів грам-негативної інфекції.

Результати інших дослідників, зокрема у новонароджених дітей із гострим періанальним абсцесом, показали, що частіше зустрічається гемолітичний стафілокок (50% випадків), а у дітей старше за 1-й місяць – золотистий стафілокок (40%); на другому місці була *K.pneumoniae* (23,6%), а *Escherichia coli* виявлялась у 11,8% пацієнтів. Хоча автори зазначали, що грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми зустрічалися практично з однаковою частотою (48% і 52% відповідно), у 18% дітей причинно-значущий мікроорганізм виділений не був [18]. *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Bacillus* і *Klebsiella* частіше виявлялись у пацієнтів з норицями ($P<0,01$), а коагулазонегативні стафілококи та *Peptostreptococcus* – у пацієнтів без нориці ($P<0,01$) [19]. Показники чутливості до антибіотиків для *E.coli* становили 84,6%, 84,6%, 69,2% і 30,8% до амоксицилін-клавуланової кислоти, цефазоліну, ципрофлоксацину та піперациліну, відповідно. Рівень резистентності *E. coli* до гентаміцину становив 30,8%, але рівень стійкості до амікацину – 0%. У анаеробних бактерій чутливість до антибіотиків була 100%, 78,6%, 71,4% і 57,1% до метронідазолу, ампіциліну-сульбактаму, піперациліну та кліндаміцину, відповідно. Показники розвитку нориць під час 12-місячного спостереження становили 28,6% і 0% у пацієнтів зі змішаною флорою та чистою аеробною інфекцією, відповідно [20]. Зазначено, що амоксицилін може бути надійним засобом першої лінії для лікування стрептококової інфекції промежини [21].

Отже, як показали результати нашого дослідження, навіть при наявності у майже половини штамів кишкової палички помірної резистентності до аміноглікозидів, препарати із вузьким спектром антибактеріальної дії амікацин в монотерапії або в комбінації із метронідазолом забезпечують високу ефективність лікування гострого періанального абсцесу після радикального оперативного втручання. У дітей із даною патологією віком старше одного року відмічено високу ефективність застосування комбінації амікацину із цефалоспориновим антибіотиком 3 покоління. Загалом було здійснено 48 призначень антибактеріальних засобів, із них 33 (68,7%) призначень антибактеріальних засобів із групи Access.

ВИСНОВКИ

Дітей із гострим періанальним абсцесом першого року життя доцільно лікувати в якості моно- або комбінованої терапії препаратами вузького спектру із групи Access, тоді як дітей більш старшого віку – із включенням до комбінації антимікробних препаратів засобів широкого спектру дії із групи Watch.

REFERENCES

1. Stites T, Lund DP. Common anorectal problems. *Semin Pediatr Surg.* 2007; 16(1):71-78. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2006.10.010.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858606000850?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210486/>
2. Rosen NG. Anorectal Abscess in Children. 2021.
View at:
Publisher Site: <https://emedicine.medscape.com/article/935226-overview>
3. Afşarlar CE, Karaman A, Tanır G, Karaman I, Yılmaz E, Erdoğan D, Maden HA, Cavuşoğlu YH, Özgüner IF. Perianal abscess and fistula-in-ano in children: clinical characteristic, management and outcome. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27(10):1063-8. DOI: 10.1007/s00383-011-2956-7.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00383-011-2956-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785979/>
4. Samuk I, Avinadav E, Barak U, Segulier E, Steiner Z, Freud E. Perianal abscess in infants: Amenable to conservative treatment in selected cases. *Pediatr Int.* 2019; 61(11):1146-1150. DOI: 10.1111/ped.13996.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.13996>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469939/>
5. Lohsiriwat V. Anorectal emergencies. *World J Gastroenterol.* 2016 July 14; 22(26): 5867-5878. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5867.
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i26/5867.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468181/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948271/>
6. Yamana T. Japanese Practice Guidelines for Anal Disorders II. Anal fistula. *J Anus Rectum Colon*. 2018; 2(3): 103-109. DOI: 10.23922/jarc.2018-009
View at:
Publisher Site: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jarc/2/3/2_2018-009/_article
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559351/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6752149/>
7. Bałaż K, Trypens A., Polnik D, Pankowska-Woźniak K, Kaliciński P. Perianal abscess and fistula-in-ano in children - evaluation of treatment efficacy. Is it possible to avoid recurrence? *Pol Przegl Chir*. 2020; 92(2):29-33. DOI: 10.5604/01.3001.0013.8158.
View at:
Publisher Site: <https://ppch.pl/resources/html/article/details?id=198318&language=en>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312918/>
8. Mocanu V, Dang JT, Ladak F, Tian C, Wang H, Birch DW, Karmali S. Antibiotic use in the prevention of anal fistulas following incision and drainage of anorectal abscesses: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2019; 217(5):910-917. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.01.015.
View at:
Publisher Site: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(18\)31292-3/fulltext](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(18)31292-3/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773213/>
9. Melander RJ, Zurawski DV, Melander C. Narrow-spectrum antibacterial agents. *Medchemcomm*. 2018; 9(1):12-21. DOI: 10.1039/C7MD00528H.
View at:
Publisher Site: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/MD/C7MD00528H>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527285/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839511/>
10. Alm RA, Lahiri SD. Narrow-Spectrum Antibacterial Agents – Benefits and Challenges. *Antibiotics*. 2020; 9(7): 418. DOI:10.3390/antibiotics9070418.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/7/418>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708925/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400354/>
11. 2021 [AWaRe classification. WHO
View at:
Publisher Site: <https://www.who.int/publications/item/2021-aware-classification>
12. Jen S-P, Horng H, Swaminathan S, Cennimo D, Kapila R. Antimicrobial Restriction and Preauthorization: Easier Said Than Done? *Open Forum Infectious Diseases*. 2015; 2 (1): 1405. DOI: 10.1093/OFID/OFV133.959
View at:
Publisher Site: https://academic.oup.com/ofid/article/2/suppl_1/1405/2635529
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 3.08.2021 №1614 «On the organization of infection prevention and infection control in health care institutions and institutions of social services / social protection». [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/%D0%BD%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B7.pdf>
14. Nottingham JM, Rentea RM. Anal Fistulotomy. *StatPearls* [Internet]. 2021.
View at:
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555998/10.1053/j.sempedsurg.2006.10.010>
15. Bohr S., Mammadli T. Perineal Diagnostic Microbial Swabs As A Predictive Parameter In Pediatric Burn Injury. *Ann Burns Fire Disasters*. 2020; 33(3):224-232.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304213/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680194/>
16. Kisil NP et al. Method of surgical treatment and anesthesia of young children with pararectal abscess and chronic paraproctitis. Utility model patent No. 57231; 10.02.2011. [in Ukrainian].
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST.
View at:
Publisher Site: <https://www.eucast.org/>
18. Spakhi OV, Lyaturinskaya OV, Makarova MA, Dovbysh OV. [Therapy of paraproctitis in newborn and infants]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2015; 18(4):65-68. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/3190>
19. Toyonaga T, Matsushima M, Tanaka Y, Shimojima Y, Matsumura N, Kannyama H, Nozawa M,

- Hatakeyama T, Suzuki K, Yanagita K, Tanaka M. Microbiological analysis and endoanal ultrasonography for diagnosis of anal fistula in acute anorectal sepsis. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Feb; 22(2):209-13. DOI: 10.1007/s00384-006-0121-x.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-006-0121-x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601946/>
20. Cheng S-F, Tsai W-S. Microbiological Analysis of Perianal Abscess and Its Treatment. *Medicine, Biology, Purpose.* 2010. Corpus ID: 85920516. DOI: 10.6312/SCRSTW.2010.21(1).09817
View at:
SemanticScholar: <https://www.semanticscholar.org/paper/Microbiological-Analysis-of-Perianal-Abscess-and-Cheng-Tsai/f9c3343d563cef5632b5fb7d9d70f092585c9cdd>
21. Clegg HW, Giftos PM, Anderson WE, Kaplan EL, Johnson DR. Clinical Perineal Streptococcal Infection in Children: Epidemiologic Features, Low Symptomatic Recurrence Rate after Treatment, and Risk Factors for Recurrence. *J Pediatr.* 2015; 167(3):687-93.e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.034.
View at:
Publisher Site: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(15\)00541-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(15)00541-7/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095284/>

Article history:
Received: 30.05.2022
Revision requested: 08.06.2022
Revision received: 21.06.2022
Accepted: 27.06.2022
Published: 30.06.2022

PRE-AUTHORIZATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE PERIANAL ABSCESS

¹Khaitovych M.V., ²Kysil N.P., ¹Temirova O.A., ¹Holovnia O.M., ¹Turchak D.V., ¹Polovynka V.O.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. Acute perianal abscess mainly occurs in boys in the first year of life, but can occur in girls and in older age, often progressing to anal fistula. After surgery and drainage, it is advisable to administer antibiotics because antibiotic therapy reduces the risk of fistula.

Objective is to evaluate the possibility of using antibacterial drugs, mainly Access and Watch groups with a narrow spectrum of action, in the treatment of children with perianal abscess.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of 26 boys and 4 girls aged 3 months to 17 years. The study of biological material was performed by the culture method. Species identification of microorganisms was performed on automatic microbiological analyzers Vitek2Compact (bioMerieux) and VitekMS (bioMerieux). All children underwent surgical removal of the crypt and drainage of the abscess. Antibacterial therapy was prescribed for a period of 3 to 12 days, depending on the course of the disease and the results of microbiological monitoring.

Results. A total of 48 prescriptions of antibacterial agents were made, of which 33 (68.7%) were antibacterial agents from the Access group. 16 children were treated only with Access group antibacterial drugs. Of these, 14 children, mostly in the first year of life, received only narrow-spectrum antibacterial agents (amikacin in monotherapy or in combination with metronidazole, clindamycin). In the scheme of treatment of children 14 children, mostly older people included a drug from the group of cephalosporins of the third generation. Half of these patients also received amikacin and 3 received metronidazole.

Conclusions. Children with acute perianal abscess in the first year of life should be treated as mono- or combination therapy with narrow-spectrum drugs from the Access group, while older children - with the inclusion of a combination of antimicrobial drugs broad-spectrum drugs Watch group.

Key words: acute perianal abscess, children, antibacterial therapy

КЛІНІКО-МОРФОМЕТРИЧНІ СПІВВІДНОШЕННЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА ПРИ СТЕНОЗІ СПИННОМОЗКОВОГО КАНАЛУ У ЛЮДЕЙ ТА ТВАРИН

¹ Андреева Т.О. <https://orcid.org/0000-0002-4357-320X>
² Стоянов О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>
³ Чеботарьова Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-0732-963X>
² Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>
² Стоянов А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9673-9234>
³ Чикур Л.Д. <https://orcid.org/0000-0003-3790-0435>
² Козишкурт О.В. <https://orcid.org/0000-0003-12894139>

¹ Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна
² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
³ Ветеринарний діагностичний центр «Фаворит», Одеса, Україна

gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Стеноз спинномозкового каналу є поширеним проявом дегенеративно-дистрофічного ураження шийного відділу хребта (ШВХ). У більшості випадків протікає із розвитком неврологічних ускладнень у вигляді вторинної спонділогенної мієлопатії, корінцевих дисфункцій, больового синдрому. Поодинокі роботи вказують, що такого роду пошкодження виникають і у деяких тварин.

Ціль: у людей та домашніх тварин провести порівняльний аналіз клініко-рентгенологічних та морфометричних даних щодо дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ, що провокують стеноз спинномозкового каналу з розвитком прояву спонділогенної мієлопатії.

Матеріали та методи. До ретроспективного аналізу було включено 65 пацієнтів (чоловіків – 25, жінок – 40) із неврологічною симптоматикою, яким виконано комп'ютерну томографію ШВХ на протязі 2018-2021 років. Проспективно було виконано дослідження за участю 75 домашніх тварин: собак великих порід вагою від 20 кг (n=19); собак маленьких та середніх порід вагою менше 20 кг (n=42); та котів (n=14) із аналогічною симптоматикою.

Результати. Виявлено тісну кореляцію симптоматики у людей та великих собак за наявністю та ступенем звуження каналу. У випадках стенозу ШВХ у людей (75,3%), великих порід собак (78,9%) спостерігалася подібна неврологічна симптоматика. Максимальне зменшення сагітального діаметра спинномозкового каналу виявлено більше на рівні тіла хребця C₆ і у людей, і у тварин вагою більше 20 кг. Масова частка стенотичних змін переважно реєструвалася у чоловіків (84,0% проти 70,0% у жінок). Крім цього, згідно морфометричного індексу Павлова-Торга, ширина спинномозкового каналу у чоловіків була меншою у порівнянні із жінками. Стеноз спинномозкового каналу переважно реєструвався у великих порід собак, що майже повністю співпадало з показниками морфометрії у людей.

Висновок. Наші дослідження свідчать про можливість використання великих порід собак у прогнозуванні перебігу дегенеративно-дистрофічних змін у людей, адже фізіологічні та патофізіологічні процеси у собак в середньому у 7 раз швидше, ніж у людей. Ступінь виразності процесу, клініка та морфометричні дані ШВХ тварин залежать від виду, породи, ваги, віку, а спільними факторами розвитку дегенеративно-дистрофічних змін у людей та деяких груп тварин може бути старіння організму в цілому і хребта зокрема.

Ключові слова: дегенеративно-дистрофічні ураження, шийний відділ хребта, стеноз спинномозкового каналу, больовий синдром, цервікалії.

Актуальність. Ураження шийного відділу хребта (ШВХ) посідають перші місця серед захворюваності та розповсюдженості кістково-хрящової патології. Дегенеративно-дистрофічні (ДД) зміни ШВХ – широке поняття, що включає різні захворювання, травми навколишніх тканин цієї стратегічно важливої області з різноманітними клінічними проявами і прогресуванням, а також досить ймовірною інвалідизацією [1]. Дані про тимчасову непрацездатність хворих свідчать про медико-соціальну значимість остеохон-

дрозу хребта. Так, відзначається і високий рівень (28,7%) інвалідності від вертебральних та екстравертебральних ускладнень [2]. За даними статистики, болями в ший та спині страждає більше половини населення Землі, а поширеність в індустріально розвинених країнах становить 60-80% [3]. На сьогодні, клінічна картина та перебіг ДД процесу не покращилася.

Провідним клінічним синдромом ДД уражень ШВХ є біль у ділянці ший та парастезії дистальних відділів верхніх кінцівок. Поширеність скарг та

симптомів у пацієнтів коливається від 20 до 50 %, щорічно збільшується кількість таких людей. У США є четвертою за значенням причиною непрацездатності (після болю в нижній частині спини, суглобової, а також депресії) [4, 5]. Больовий синдром у ділянці шиї – зростаюча проблема: за даними 2016 року, за десять років частота (при тривалості болю понад 3 місяці) зросла на 21 % [5].

Больовий синдром, як наслідок прояву ДД-уражень, є нагальною проблемою у всьому світі не тільки серед людей, а і серед тварин. При цьому необхідно враховувати, що люди і деякі тварини мають подібну анатомічну будову ШВХ, однак є істотна відмінність в осьовому навантаженні, поставі, будові тіла, опорно-руховім апараті, стато-локомоториці, ході.

Ще однією нагальною проблемою є тенденція до «омолодження» ДД процесів у ШВХ. Пік захворюваності охоплює середній, а також підлітковий вік. У молодих ця патологія зустрічається частіше, ніж алкоголізм, наркоманія, астма [6]. Необхідно акцентувати увагу, на якій період переважно випадають скарги на біль. У вибірці тварин також необхідно уточнювати віковий діапазон. Тривають дискусії та порівняльні дослідження щодо віку людини та тварин. Пропонуються нові точніші методи обстеження, створюються вікові таблиці різних тварин, в тому числі і порід. В першу чергу, це стосується співвідношення віку собак до віку людини. Окремо вивчається метаболізм відповідно до біологічної тривалості життя. Широко використовується математичний метод підрахунку віку 1 до 7, заснований на порівнянні середньої тривалості життя людини та собаки. Існують таблиці, розроблені згідно з теорією Лебо без урахування породи. Можливий річний підрахунок за габітусом, станом органів та тканин. У методиці AVMA враховується різниця тривалості життя тварин різних порід. Загалом кожна з перерахованих вище методик має свої недоліки, складності відтворення та ін. [7].

Окрім аналізу неврологічних симптомів, на які скаржилися пацієнти, або звертали увагу володарі тварин, що приймали участь у дослідженні, усім групам було виконана комп'ютерна томографія (КТ) ШВХ, із подальшою мультипланарною постпроцесінговою 3D реконструкцією в сагітальній площині. Візуалізація ШВХ різними методами є ефективним інструментом скринінгу за підозри на стеноз спинномозкового каналу, зменшення його сагітального діаметра, компресії корінців,

гангліїв, спинного мозку. Стенозованим вважається цервікальний хребцевий канал у дорослого з передньо-заднім розміром, за різними даними, менше 14, 13 або 12 мм [8].

У літературі зустрічаються аналітичні дані про проведені нормативні розміри ШВХ за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). Середньо-сагітальні діаметри та площі спинномозкового каналу та спинного мозку вимірювали на рівнях хребців C_1 , C_3 та C_6 . Показано, що на всіх рівнях хребта індивідуальні фактори, такі як вік, стать і зріст, надають статистичний значущий вплив на вимір. Достовірність вимірювань була вище для діаметрів, ніж для площі спинного мозку [9]. Треба враховувати, проста анатомічна виразність стенозу не завжди корелює з даними МРТ та клінічними ознаками мієлопатії. Нейровізуалізація вказувала на стенотичні зміни ШВХ у людей та в більшості собак великих порід [10].

Захворіння міжхребцевого диску зустрічаються у різних порід котячих (особливо старших вікових груп), у тому числі неодомашнених (тигри, пантери, леви) [11]. У ретроспективному патологоанатомічному дослідженні 205 кішок із захворюванням спинного мозку, показник поширеності ДД змін склав не більше 8 осіб (4 %). Клінічні ознаки, пов'язані з таким ураженням шиї, можуть бути менш очевидними через невисоку ймовірність виникнення стенозу, завдяки тому, що відношення діаметра хребетного каналу до діаметра спинного мозку є найбільшим у шийному відділі хребта [12].

Таким чином, залишається актуальним порівняння морфометричних та клініко-морфологічних даних при ДД ураженнях ШВХ у людей та дрібних домашніх тварин на тлі стенотичних процесів спинномозкового каналу. Необхідно підтвердити аналогію між патофізіологічним протіканням захворювання у людей та собак. З огляду на дані літератури, результати наших власних попередніх досліджень, ми констатуємо важливість спостерігати за патоморфологічним проявом захворювання у тварин, що можуть бути моделями перебігу захворювання. Ці дані можуть виявити додаткові фактори ризику виникнення прогресування хвороби у пацієнтів.

Ціль: у людей та домашніх тварин провести порівняльний аналіз клініко-рентгенологічних та морфометричних даних щодо дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ, що провокують стеноз спинномозкового каналу з розвитком прояву спондилогенної мієлопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На протязі 2018-2021 років були проведені клініко-морфометричні, КТ-дослідження співвідношення ДД процесів ШВХ у людей (n=65) і тварин (n=75).

Чоловіків було 25 (38,5 %), жінок – 40 (61,5 %). Вік пацієнтів: чоловіки 29-65 років (середній вік $41,5 \pm 5,4$ роки), жінки – 20-65 років (середній вік $41,5 \pm 4,9$ років).

Порівняння середнього віку людей і тварин проводилося з перерахунком на вік людини (рис. 1). Вік обстежених тварин коливався від 1 до 14 років. Середній вік тварин з перерахунком на вік людини склав: у котів $6,2 \pm 2,6$ (у перерахунку на вік людини це $43,4 \pm 6,3$) роки; собак, вагою до 20 кг – $5,8 \pm 2,8$ (у перерахунку $43,5 \pm 5,2$) роки; собаки вагою від 20 кг – $6,5 \pm 4,8$ (у перерахунку $43,4 \pm 7,0$) роки. Перерахунок виконано згідно даних Крістіан Йейтс та ін. (2020) [7].

Порівнювали КТ-дані ШВХ у чоловіків та жінок, аналізували морфометричні дані тіл хребців (сагітальний розмір) по відношенню до діаметру спинномозкового каналу. Окрім виміру розмірів хребцевого каналу (стенотоз діагностували при значеннях 12 мм та нижче), для визначення стенозу скористалися індексом Павлова-Торга, який у нормі складає 1 [13]. Також вимірювався резервний простір шляхом порівняння сагітального діаметру спинного мозку до сагітального розміру хребетного каналу.

Інтенсивність больового синдрому у людей оцінювали за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [14], у тварин – за п'ятибальною ВАШ (від 0 до 4 балів) [15]. При цьому звертали увагу на габітус, ходу, поведінку, реакцію на пальпацію, напругу тіла [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При зверненні пацієнти скаржилися на дорсалгію, біль у верхній частині спини, шії різної інтенсивності та періодичності, оніміння в одній або обох руках, парестезії передпліччя та дистальних відділів верхніх кінцівок. За даними КТ, виявлено ДД процес ШВХ. Випинання дисків дорзально та дорзолатерально, що виявлено у всіх обстежених людей, наявність кісткових виростів країв хребців та міжхребцевих суглобів провокували стенотичні зміни спинномозкового каналу та міжхребцевих отворів, що пояснювало некурабельні алгії. ДД-процеси в тілах ШВХ візуалізовані на КТ (рис. 2). Деформуючий спондилоартроз виявлено у 51 (78,5 %) осіб, звуження міжхребцевих отворів – у 47 (72,3 %), деформуючий спондилолістез – у 30 (46,1 %) обстежених людей. Гіпертрофія повздожньої і жовтої зв'язок мали місце у 42 (64,6 %) осіб. Така гіпертрофія також впливає на формування набутого стенозу хребта, клінічну картину, больовий синдром, признаки компресійної мієлопатії.

У кожного пацієнта комбінується комплекс патологічних змін у різних співвідношеннях: дорзальне, дорзолатеральне, дорзофорамінальне випинання дисків, органічні та патоморфологічні зміни в міжхребцевих суглобах, звуження міжхребцевих отворів, що компресують вертебральну артерію, ганглії і корінці нервів (табл. 1). Але додаткового вивчення потребує питання про кількість спондилолістезів, тому що кількість візуалізованих спондилолістезів на статичних КТ і на 3D стандартних постпроцесінгових мультипланарних реконструкціях може збільшуватись при функціональних спондилограмах.

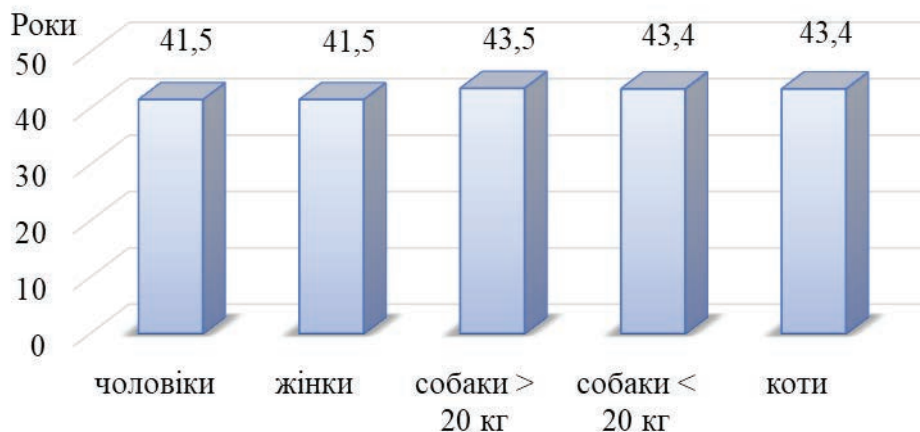


Рис. 1. Середній вік обстежених людей та тварин з перерахуванням на вік людини

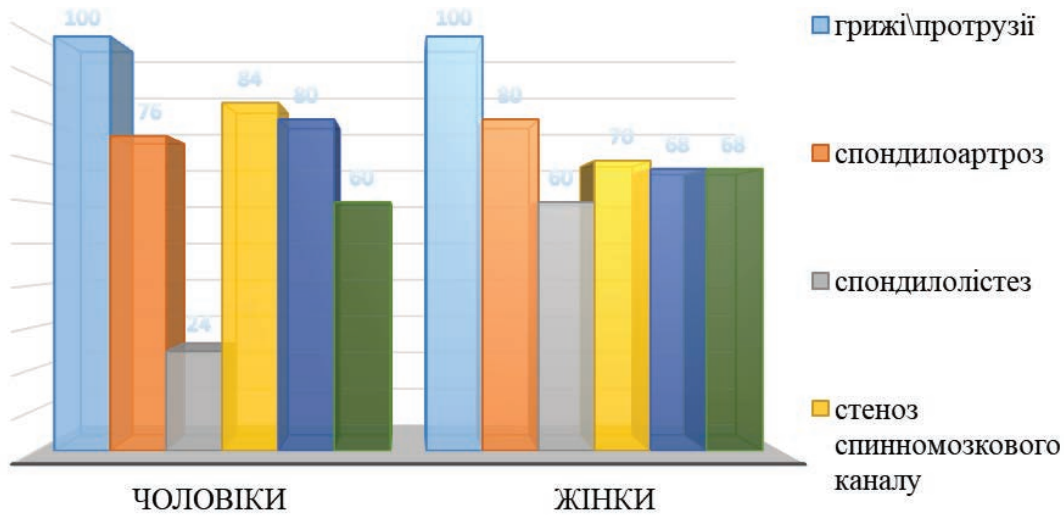


Рис. 2. Відносний розподіл дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта у людей

Таблиця 1

Органічні зміни при дегенеративно-дисрофічному процесі шийного відділу хребта у людей

Групи	Кількість проявів, n (%)					
	грижі/ протрузії	деформуючий спондилоартроз	деформуючий спондилолітез	стеноз спинномозгового каналу	звуження міжхребцевих отворів	гіпертрофія задньої поздовжньої і жовтої зв'язки
Чоловіки n=25	19 /6 (76,0/24,0) %	19 (76,0 %)	6 (24,0 %)	21 (84,0 %)	20 (80,0 %)	15 (60,0 %)
Жінки n=40	17 /23 (42,5/57,5) %	32 (80,0 %)	24 (60,0 %)	28 (70,0 %)	27 (67,5 %)	27 (67,5 %)

При аналізі отриманих даних виявлено стеногічні зміни спинномозгового каналу у 57 пацієнтів (87,7 %). Це важливий показник ДД процесу. Вірогідно, саме ця патофізіологія та патоморфологія зумовлює стійкий больовий синдром, формує клінічну картину. Ущільнення замикальних пластинок, деформація їх та признаки склеротичних змін виявлено у всіх обстежених людей.

Больовий синдром був провідним у всіх обстежених людей. Найчастіше його прояви були комбіновані, проте локалізаційно виділяти: цервікалгії – у 60 (92,3 %) пацієнтів, біль у верхній частині хребта з іррадіацією в одну або дві верхні кінцівки – у 32 (49,2 %). Інтенсивність болю згідно з ВАШ коливалася в межах від 1 до 5 балів, середнє значення становило 3,1±0,4 бали (табл. 2).

Проаналізувавши ці результати, можна сказати, що цервікалгія – превалюючий симптом в клінічній картині. Локальні болі ШВХ та сегментарна іррадіація була у половини обстежених людей.

Скарги на слабкість у руках визначали у 48 (73,8 %) обстежених, з них слабкість в одній руці – у 14 (21,5 %), в обох руках – у 34 (52,3 %). Оніміння в руках відзначали 30 (46,1 %) обсте-

жених, міалгії – 15 (23,1 %), м'язові атрофії – 14 (21,5 %), зміни ходи – 12 (18,5 %), слабкість у ногах – 13 (20 %), фасцикулярні посмикування – 2 (3,1 %) (табл. 3).

Переважали легкі парези верхніх кінцівок, з локалізацією в дистальних відділах. Їх відмічали 48 (73,8 %) пацієнтів (табл. 4). Прояви шийної мієлопатії були хронічними, переважно з повільною прогресією.

Окрім регіональних розладів сегментарної іннервації, відмічалася також пірамідна симптоматика у вигляді підвищення сухожилкових рефлексів у нижніх кінцівках, що була зареєстрована у 32 осіб (49,2 %). Розлади тазових резервуарів відмічені у 7 пацієнтів (10,8 %), які мали найбільші прояви стеногічних змін в ШВХ. Сенсорні розлади виявлялися рідше, виявлено у 24 осіб (36,9 %).

Відносні показники пірамідного та сегментарного розладу у наших пацієнтів, розподілені за гендерним принципом, показали деяку перевагу ураження ШВХ процесом ДД у жінок, з більш вираженою симптоматикою парезу верхніх кінцівок (рис. 3).

Таблиця 2

Середні значення оцінки болю у людей (n = 65) за ВАШ

Групи	Кількість проявів, n (%)			ВАШ (бал)
	Цервікалгії	Біль ШВХ	Іррадіація	
Чоловіки n=25	23 (92,0 %)	13 (52,0 %)	11 (44,0 %)	3,1±0,4
Жінки n=40	37 (92,5 %)	19 (47,5 %)	21 (52,5 %)	3,1±0,3

Таблиця 3

Неврологічна симптоматика при дегенеративно-дистрофічному процесі шийного відділу хребта у обстежених пацієнтів (n = 65)

Стеноз	Кількість проявів, n (%)							
	Слабкість в руках		Онїміння	Міалгії	М'язові атрофії	Зміна ходи	Слабкість в ногах	Фасцикулярні посмикування
	одній	обох						
57 (87,7%)	14 (21,5%)	34 (52,3%)	30 (46,1%)	15 (23,1%)	14 (21,5%)	12 (18,5%)	13 (20,0%)	2 (3,1%)

Таблиця 4

Пірамідні та сегментарні порушення при стенотичних змінах шийного відділу хребта у обстежених пацієнтів (n = 65)

Групи	Кількість проявів, n (%)			
	Парези верхніх кінцівок	Пірамідна симптоматика	Розлади тазових резервуарів	Сенсорні розлади
Чоловіки n=25	17 (68,0 %)	13 (52,0 %)	2 (8,0 %)	10 (40,0 %)
Жінки n=40	31 (77,5 %)	19 (47,5 %)	5 (12,5 %)	14 (35,0 %)

Пірамідна симптоматика превалювала у чоловіків: стенотичні зміни виявлені у 84 % обстежених чоловіків і у 70 % жінок. Це пояснюється анатомією, так як спинномозковий канал у чоловіків дещо вузьчий, і сагітальний розмір хребця більший, ніж у жінок.

При дегенеративних змінах хребта на КТ-сканах, при клінічних ознаках наявності сегментарного неврологічного дефіциту, при больовому синдромі визначено, що у людей найбільше КТ-проявів мав саме рівень С₆. Проаналізувавши даний рівень ураження ШВХ, провели морфометричні виміри на КТ-знімках за індексом Павлова-Торга (<0,8), який в літературі раніше застосовувався для аналізу МРТ-сканів і рентгенологічних знімків, і виявили вірогідний стеноз спинномозкового каналу у людей.

Ми також з'ясували ДД зміни ШВХ у домашніх тварин – собак і котів. Чи страждають вони на стенотичні зміни спинномозкового каналу та больовий синдром, неврологічний дефіцит, прояв компресійної мієлопатії? Виявлено випинання міжхребцевих дисків практично у всіх собак великих порід, вагою понад 20 кг, p<0,05. У дрібних

собак, вагою менше 20 кг, пролабацій та протрузій дисків виявлено у 14 (33 %), p<0,05, випинання міжхребцевих дисків у котів взагалі не зустрічалося.

ДД процеси ШВХ у тварин (рис. 4), що виявлено на проспективних КТ-сканах, та реконструкціях, ймовірно, також впливають на клінічну картину.

Кісткові вирости країв хребців та міжхребцевих суглобів виявлені у 18 (94 %) великих собак, p<0,05; у 11 (26 %) дрібних собак, p<0,05. Звуження міжхребцевих отворів, деформація та склеротичні зміни замикальних пластинок, потовщення жовтої та подовженої зв'язки зустрічалося у собак великих порід в 3-4 рази більше в порівнянні із собаками вагою менше 20 кг (p<0,01). Стеноз спинномозкового каналу виявлено у 6 (14 %) малих та 15 (79 %) великих собак (табл. 5).

Аналіз сканів КТ ШВХ у домашніх тварин показав, що ДД зміни мали місце майже у всіх собак великих порід, у дрібних собак – поодинокі випадки, у котів – були відсутні. Отже, у 15 (78,9 %) собак вагою більше 20 кг були прояви стенотичних змін. Вірогідно, саме ця органічна



Рис. 3. Відносний розподіл пірамідних та сегментарних порушень при стенотичних змінах шийного відділу хребта у чоловіків та жінок

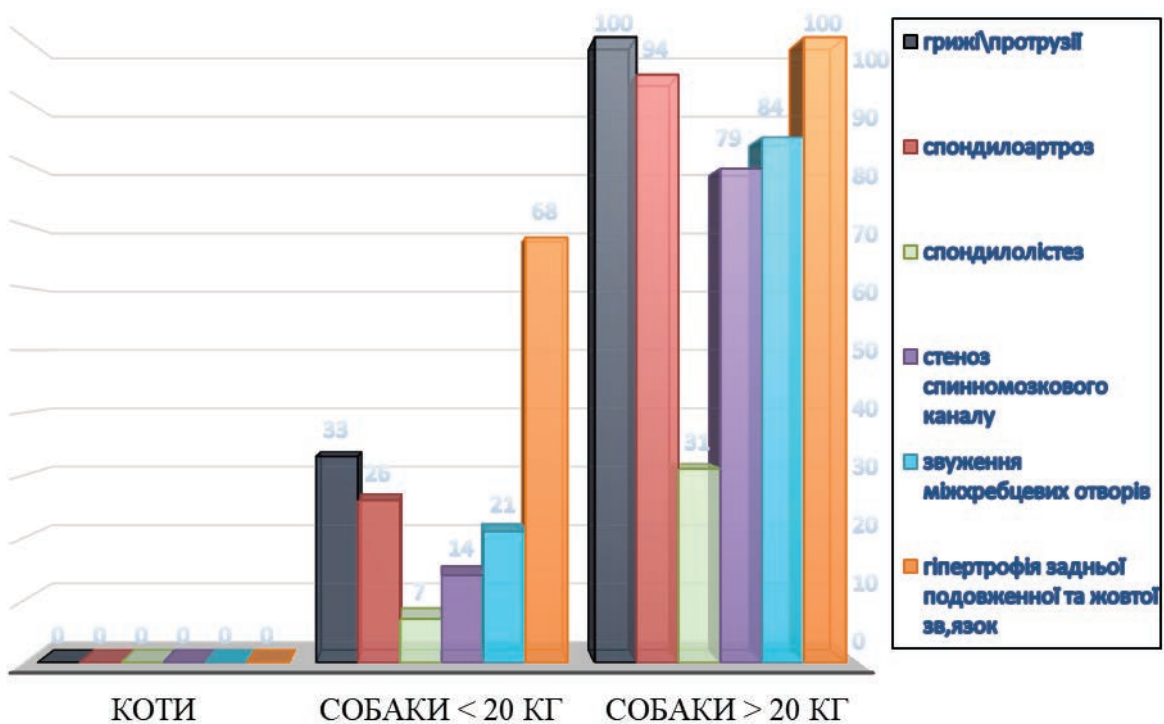


Рис. 4. Відносна частота реєстрації дегенеративно-дистрофічних змін у шийному відділі хребта у обстежених групах тварин

Таблиця 5

Прояви дегенеративно-дистрофічних змін у шийному відділі хребта у обстежених тварин (n=75)

Групи тварин	Кількість проявів, n (%)					
	грижі/протрузії	деформуючий спондилоартроз	деформуючий спондилолістез	стеноз спинномозкового каналу	звуження міжхребцевих отворів	гіпертрофія задньої подовженої і жовтої зв'язок
коти, n=14	0	0	0	0	0	0
собаки <20кг n=42	14** (33,3 %)	11** (26,2 %)	3** (7,1 %)	6** (14,3%)	9** (21,4%)	12** (28,6%)
собаки >20кг n=19	19* (100 %)	18* (94,7 %)	6* (31,6 %)	15* (78,9 %)	16* (84,2%)	19* (100,0%)

Примітки: * - p<0,05 в порівнянні з собаками вагою < 20 кг; ** - p<0,05 в порівнянні з кішками.

патологія може зумовлювати стійкий больовий синдром, який фіксували у тварин. Інтенсивність болю, згідно з ВАШ, коливалася в межах від 1 до 4 балів, середнє значення становило $3,1 \pm 0,4$ бали (табл. 6).

Ущільнення замикальних пластинок, деформація їх та признаки склеротичних змін виявлено у всіх обстежених собак великих порід. У дрібних домашніх тварин субхондральні зміни замикальних пластинок значно менше виражені.

В ході обстеження тварин виявлені зміни габітусу, ходи, кульгання, пригнічена поведінка, больова реакція на пальпацію, незвична для виду напруга тіла.

Прояви ДД процесу ШВХ візуалізовано у великих порід собак. У інших групах тварин виявлені патології ШВХ, що не мали відношення до ДД процесу, наприклад у котів і (в меншій мірі) у малих собак – поперечний мієліт.

Аналіз динамікостатичних даних у собак показав, що незручність при вставанні з положення «сидячи» або «лежачи» були у 9 (21 %) дрібних собак та у 10 (53 %) великих собак; зміна стато-

локомоторики – була у 7 (17 %) дрібних собак та у 8 (42 %) великих собак; розлади тазових резервуарів – були у 2 (5 %) дрібних і у 3 (16 %) великих собак. У 15 (79 %) великих тварини виявлявся локальний больовий синдром при пальпації ШВХ, ймовірно пов'язаний із стенотичними змінами, корінцевим синдромом (рис. 5).

Ознаки ураження спинного мозку спостерігалися у дорослих собак (6-14 років), в основному великих порід, за наявності стенозу у 15 (78,9 %) обстежених. Виявлені легка слабкість однієї передньої кінцівки у 12 (63,1 %) обстежених; слабкість обох передніх кінцівок – у 3 (15,8 %); слабкість задніх кінцівок (однієї та обох) – у 4 (21 %) великих собак. У 10 (52,6 %) великих собак можна було почути «шаркання пазурів» по асфальту (табл. 7).

Клінічні прояви у собак вагою більше 20 кг були в 2-3 рази більш виражені, ніж у собак малих порід. Також у більш дрібних тварин були супутні заворювання, що могли підсилювати клінічну картину, при відносно скудній КТ-картині дегенеративно-дистрофічного процесу ШВХ.

Таблиця 6

Середні значення оцінки болю у домашніх тварин (n=75) за ВАШ

Групи тварин	Кількість проявів, n (%)					ВАШ (бали)
	порушення ходи	реакція на пальпацію	габітус	напруга тіла	зміна поведінки	
коти n=14	3 (21,4 %)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	5 (35,7 %)	1,3±0,4
собаки <20 кг n=42	27* (64,3 %)	19* (45,2 %)	11 (26,2 %)	21* (50,0 %)	31* (73,8 %)	1,7±0,4
собаки >20 кг n=19	18* (94,7 %)	15* (78,9 %)	14* (73,7 %)	12* (63,1 %)	19* (100,0 %)	2,6±0,4*

Примітки: * - $p < 0,05$ в порівнянні з собаками вагою < 20 кг; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з котами.

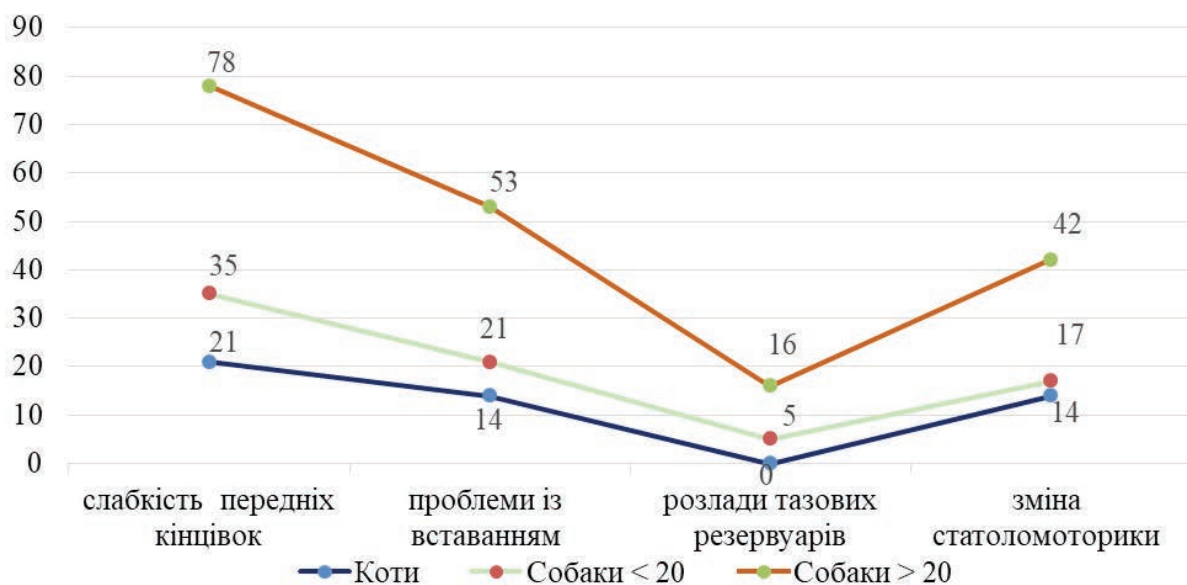


Рис. 5. Неврологічна симптоматика у котів та собак різної ваги

Таблиця 7

Клінічні неврологічні ознаки ураження спинного мозку у домашніх тварин (n=75)

Групи	Кількість проявів, n (%)								
	Стеноз	Слабкість кінцівок				Шаркання	Проблеми із вставанням	Зміна стато локомоторики	Розлади тазових резервуарів
		передніх		задніх					
однієї	обох	однієї	обох						
Коти, n=14	0 (0%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	0 (0%)
Собаки < 20 кг, n=42	6 (14,3%)	11 (26,2%)	4 (9,5%)	2 (4,7%)	1 (2,4%)	4 (9,5%)	9 (21,4%)	7 (16,7%)	2 (4,7%)
Собаки > 20 кг, n=19	15*#	12*#	3*	2*	2*#	10*#	10*#	8*#	3*#
	(78,9%)	(63,1%)	(15,8%)	(10,5%)	(10,5%)	(52,6%)	(52,6%)	(42,1%)	(15,8%)

Примітки: * - $p < 0,05$ в порівнянні з собаками вагою < 20 кг; # - $p < 0,01$ в порівнянні з котами.

Таблиця 8

Морфометричні дані шийного відділу хребта у обстежених тварин (n=75)

Групи тварин	Сагітальний діаметр на рівні C ₆ , мм		Кількість стенозів < 0,8, за індексом Павлова-Торга, n (%)
	тіл хребців	спинномозкового каналу	
Коти, n=14	4,6±0,3	5,8±0,6	0
Собаки < 20 кг, n=42	6,5±0,5	6,1±0,4	6 (14,3 %)
Собаки > 20 кг, n=19	12,9±1,3*#	8,5±0,7*#	15 (78,9 %) *#

Примітки: * - $p < 0,05$ в порівнянні з собаками вагою < 20 кг; # - $p < 0,01$ в порівнянні з котами.

Морфометрія ширини спинномозкового каналу у тварин та розрахунки з урахуваннями індексу Павлова-Торга виявили, що найчастіше (79 %), як і у людей, стенотична патологія зустрічалася на вершині фізіологічного лордозу шиї (C₆) (табл. 8).

Аналіз КТ-даних обстежених тварин виявив, що виникнення стенозу спинномозкового каналу обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями будови ШВХ, а саме – шириною тіл хребців та сагітальним діаметром спинномозкового каналу. Також необхідно враховувати невідомі, не визначені чинники, що потребують подальшого вивчення. Стенотичні зміни спинномозкового каналу ШВХ за індексом стенозу Павлова-Торга виявлено: у 15 (78,9 %) собак великих порід, у 6 (14,3%) собак малих порід; і не виявлено у жодного з котів, що співпадало з клінічною картиною. Відсутність стенотичних змін у котів можливо пояснити тим, що ширина тіла хребця в ШВХ менша ширини спинномозкового каналу на третину. Із зростанням ваги тварини, пропорційно збільшується і вентро-дорзальний розмір хребця, на відміну від сагітального діаметру спинномозкового каналу, який збільшується в меншій мірі.

Отже, дегенеративні, стенотичні зміни ШВХ погіршують якість життя: сприяють/обумовлюють больовий синдром, розлади руху, ішемію, неврологічні захворювання, впливають на клінічні прояви ряду захворювань, прискорюють старіння.

Якщо виходити з тези, що ДД процес ШВХ є предиктором передчасного старіння людей, і що патофізіологічні процеси в організмі людини і вищих тварин схожі, то використання собак великих порід, як моделей для вивчення механізмів старіння, може бути корисним (з урахуванням необхідності перерахунку віку собаки на вік людини).

ВИСНОВКИ

Дегенеративно-дистрофічні зміни шийного відділу хребта реєструвалися у людей вже у молодому і середньому віці, а також в аналогічному віковому діапазоні у домашніх тварин.

Больовий синдром супроводжувався стенозом спинномозкового каналу та клінічними проявами мієлопатії як у переважної більшості людей, так і собак великих порід.

Стеноз спинномозкового каналу у людей та собак переважно великих порід розвивався частіше на рівні тіла хребця C₆.

Дегенеративно-дистрофічні зміни шийного відділу хребта максимальні у собак великих порід; значно менші у собак маленьких порід та відсутні у котів.

REFERENCES

- Liev AA. [Vertebroneurology: formation, problems, prospects]. *International Journal of Neurology*. 2009; 3(25):12-18. [In Russian].

- View at:
Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8941>
2. Kozelkin AA, Kozelkina SA. [Modern aspects of diagnosis and treatment of vertebrogenic pain syndromes]. *International Journal of Neurology*. 2006; 1(5):67-72. [In Russian].
View at:
Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2617>
3. Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, Pourfathi H, Araj-Khodaie M, Sullman MJM, Kolahi A-A, Safiri S. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):26. DOI:10.1186/s12891-021-04957-4
View at:
Publisher Site: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-021-04957-4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980079/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725362/>
4. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013; 310(6): 591-608. DOI: 10.1001/jama.2013.13805
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1710486>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842577/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436627/>
5. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32154-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32154-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919117/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605509/>
6. Hurwitz EL, Randhawa K, Yu H, Cote P, Haldeman S. The global spine care initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(Suppl 6):796-801. DOI: 10.1007/s00586-017-5432-9
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00586-017-5432-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480409/>
7. Yates K. The Math of Life and Death: 7 Mathematical Principles That Shape Our Lives Paperback. 2020. 288 p.
View at:
Publisher Site: <https://www.goodreads.com/book/show/52941755-the-math-of-life-and-death>
8. Iyer S, Kim HJ. Cervical radiculopathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(3):272-280. DOI:10.1007/s12178-016-9349-4
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12178-016-9349-4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250042/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958381/>
9. Ulbrich EJ, Schraner C, Boesch C, Hodler J, Busato A, Anderson SE, Eigenheer S, Zimmermann H, Sturzenegger M, Normative MR. Cervical Spinal Canal Dimensions. *Radiology*. 2014; 271(1): 172-182. DOI: 10.1148/radiol.13120370
View at:
Publisher Site: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13120370>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475792/>
10. Pavlov H, Torg JS, Robie B, Jahre C. Cervical spinal stenosis. Determination with vertebral body ratio method. *Radiology*. 1987;164(3):771-5. DOI: 10.1148/radiology.164.3.3615879
View at:
Publisher Site: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.164.3.3615879>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3615879/>
11. Tierney RT, Maldjian C, Mattacola CG, Straub SJ, Sitler MR. Cervical spine stenosis measures in normal subjects. *J Athl Train*. 2002;37(2):190-3.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937434/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC164344/>
12. Rossmeisl JH, Jr. Intervertebral Disk Disease / Veterian Key. Fastest Veterinary Medicine Insight Engine. Chapter 53.
View at:
Publisher Site: <https://veteriankey.com/intervertebral-disk-disease>

13. Tjahjadi D, Onibala M Z. Torg ratios based on cervical lateral plain films in normal subjects. *Univ Med.* 2010;29:8-10.
View at:
Publisher Site: <https://univmed.org/ejurnal/index.php/medicina/article/view/213>
Scholar: <https://www.semanticscholar.org/paper/Torg-ratios-based-on-cervical-lateral-plain-films-Tjahjadi-Onibala/56e7f82cd525d95d435b47c697c9b7a4e93826a6>
14. Stoyanov AN, Vast'yanov RS, Skorobrekha VZ. [Pathophysiological mechanisms of neurovegetology of pain]. Odessa: "Astro-print", 2015. 108 c. [in Russian]
View at:
URL: <https://journal.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3008/StoyanovPathophysiological.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Benato L, Murrell J, Knowles TG, Rooney NJ. Development of the Bristol Rabbit Pain Scale (BRPS): A multidimensional composite pain scale specific to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS ONE.* 2021; 16(6): e0252417. DOI: 10.1371/journal.pone.0252417
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252417>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115781/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195426/>
16. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *J Small Anim Pract.* 2014 Jun; 55(6):E10-68. DOI: 10.1111/jsap.12200
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12200>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841489/>

Article history:
Received: 13.06.2022
Revision requested: 20.06.2022
Revision received: 26.06.2022
Accepted: 27.06.2022
Published: 30.06.2022

CLINICAL-MORPHOMETRIC RATIO OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC PROCESSES OF THE CERVICAL SPINE IN HUMANS AND ANIMALS IN SPINAL CHANNEL STENOSIS

¹Andreeva TO, ²Stoyanov OM, ³Chebotaryova GM, ²Hruzevskiy OA, ²Stoianov AO, ³Chikur LD, ²Kozishkurt OV

¹ Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³ Veterinary diagnostic center "Favorite", Odessa, Ukraine

gruzevskiy@ua.fm

Relevance. Spinal stenosis is a common manifestation of degenerative-dystrophic lesions of the cervical spine (CS). In most cases it occurs with the development of neurological complications in the form of secondary spondylogenic myelopathy, radicular dysfunction, pain. Isolated studies indicate that this type of damage occurs in some animals.

Objective: a comparative analysis of clinical, radiological and morphometric data on degenerative-dystrophic lesions in human and domestic animals on the background of degenerative changes in bone structures that provoke stenosis of the spinal canal with the development of spondylogenic myelopathy.

Material and methods. The retrospective analysis included 65 patients (25 men, 40 women) with neurological symptoms who underwent computed tomography during 2018-2021. Prospectively, a study was performed with the participation of 75 domestic animals with similar symptoms (19 dogs of large breeds weighing more 20 kg, 42 dogs of small and medium breeds weighing less 20 kg, and 14 cats).

Results. There was a close correlation of symptoms in humans and large dogs in the presence and degree of narrowing of the canal: in cases of stenosis of the ventricles in humans (75.3%), large breeds of dogs (78.9%), patients had similar neurological symptoms. The maximum decrease in the sagittal diameter of the spinal canal was found more at the level of the C₆ vertebral body in both humans and animals, weighing more than 20 kg. The mass share of stenotic changes was mainly registered in men (84.0% vs. 70.0% in women). In addition, according to the Pavlov-Torg morphometric index, the width of the spinal canal in men was smaller than in women. Stenosis of the spinal canal was mainly registered in large breeds of dogs (78.9%), which almost completely coincided with the morphometry in humans (75.4%).

Conclusions. The data of our research indicate the possibility of using large breeds of dogs in predicting the course of degenerative-dystrophic changes in humans, because physiological and pathophysiological processes in dogs are on average 7 times faster than in humans. The severity of the process, the clinic and morphometric data of CS animals depend on the species, breed, weight, age, and common factors in the development of degenerative-dystrophic changes in humans and some groups of animals may be aging in general and the spine in particular.

Key words: degenerative-dystrophic lesions, cervical spine, spinal canal stenosis, pain, cervicgia

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПАЦІЄНТІВ ЗА УМОВ ІНТАКТНИХ ЗУБНИХ РЯДІВ, ЧАСТКОВОЇ ТА ПОВНОЇ АДЕНТІЇ

Барабаш О.Я. <https://orcid.org/0000-0002-5294-712X>

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

obarabash@ifnmu.edu.ua

Актуальність. Дослідження зумовлене стійкою тенденцією до демографічного старіння населення. З боку зубощелепної системи однією з найпоширеніших вікових порушень є втрата зубів та необхідність заміщення дефектів зубних рядів. Зміни стоматологічного статусу можуть впливати на перебіг оксидативних реакцій та протирадикальний захист ротової рідини.

Ціль: дослідити вікові особливості прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини за умов інтактних зубних рядів, часткової і повної адентії та їх корекції.

Матеріали та методи. Обстежено 103 пацієнти віком від 16 до 89 років з інтактними зубними рядами, за умов часткової адентії і корекції мостоподібними чи частковими знімними пластинковими протезами та повної адентії і корекції повними знімними пластинковими протезами. Інтенсивність перебігу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у ротовій рідині оцінювали за вмістом дієних кон'югатів (ДК) та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП). Антиоксидантний резерв ротової рідини характеризували за активністю супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР).

Результати. Встановлено суттєве зростання показників ліпідної пероксидації у ротовій рідині, особливо у пацієнтів середнього віку, що підтверджено збільшенням вмісту ДК та ТБК-АП у 5,9 та 4,5 рази ($p < 0,05$), відповідно, щодо даних у обстежених юнацького віку. Такі зміни узгоджувались зі зниженням активності СОД, ГП, ГР ротової рідини на 41,7-48,8% ($p < 0,05$) щодо значень у юнацькому віці. У пацієнтів похилого та старечого віку рівень ліпідної пероксидації мав тенденцію до зниження. При цьому активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів похилого віку знизилась на 28,6-49,8% ($p < 0,05$), старечого віку – на 29,6-63,6% ($p < 0,05$) щодо значень у середньому віці. Встановлено зростання рівня оксидативних процесів на тлі пригнічення протирадикального захисту ротової рідини пацієнтів з частковою чи повною адентією щодо даних в обстежених з інтактними зубними рядами, особливо це стосується осіб, які користуються зубними протезами.

Висновки. Прооксидантно-антиоксидантний баланс ротової рідини залежить від віку і стоматологічного статусу. Найбільш суттєві зміни оксидативних процесів у ротовій рідині спостерігаються у середньому віці з тенденцією до зниження у похилому та старечому. Рівень вільнорадикальних процесів зростає за умов часткової та повної адентії, корекції різними видами конструкцій зубних протезів і залежить від матеріалу, з якого вони виготовлені. Такі зміни відбуваються на тлі пригнічення антиоксидантного резерву ротової рідини (особливо глутатіонової системи).

Ключові слова: ліпопероксидація, антиоксидантна система, ротова рідина, часткова і повна адентія, зубні протези.

Актуальність. В останні роки спостерігається стійка тенденція до демографічного старіння населення [1]. Для збереження здоров'я незалежно від віку необхідні поживні речовини, що надходять до організму з їжею. Тому стан ротової порожнини є важливим, адже у першому відділі травного каналу відбувається механічна та хімічна обробка їжі, а якість цих фізіологічних процесів впливає на всі наступні етапи травлення. Ефективну механічну обробку їжі забезпечують жувальний апарат людини, цілісність та правильне функціонування зубних рядів. Проте з віком під впливом різних чинників зростає ймовірність часткової і повної адентії. Найбільш поширеною причиною втрати зубів є розвиток каріозного процесу та його ускладнення (пульпіт, періодонтит, тощо). Вагомою причиною адентії залишається й пародонтит, що супроводжується рухливістю зубів аж до необхідності їх видалення через порушення

структури кісткової тканини. Важливо, що втрата хоча б одного зуба зумовлює підвищене навантаження на збережений зубний ряд. Зокрема, зуби антагоністи можуть змінювати своє положення в сагітальній та вертикальній площинах. Такі диспозиції зубів приводять до структурно-функціональних змін у зубощелепній системі [2]. Корекція заміщених дефектів зубних рядів різноманітними конструкціями зубних протезів дозволяє певною мірою запобігти таким розладам. При цьому вид протезу зазвичай залежить від складності дефекту [3].

Проте протези, виконуючи свої основні функції, можуть мати і побічні впливи на структури та середовище ротової порожнини, оскільки являються для неї чужорідним тілом. Одним із таких ефектів може бути підвищення інтенсивності протікання процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Підвищена кількість вільних радикалів

змінює зовнішньо- та внутрішньоклітинні обмінні процеси шляхом ушкодження клітинних мембран. Це, у свою чергу, супроводжується порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на тлі інертності антиоксидантної системи чи зниження активності природних антиоксидантних ферментів та виникненням оксидативного стресу [4]. Серед ферментів ротової рідини вираженою антиоксидантною активністю володіють супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонпероксидаза (ГП) та глутатіонредуктаза (ГР). Вони утилізують супероксидний аніон-радикал, пероксид водню та інші гідропероксида, оберігаючи цим клітини від ушкодження [5]. З віком може поступово виснажуватись фізіологічний резерв системи антиоксидантного захисту, внаслідок чого активні форми кисню виявлятимуть більш суттєвий шкідливий вплив на тканини зубощелепної ділянки. Тому дуже важливим є дослідження співвідношення генерації вільних радикалів на тлі різного стоматологічного статусу, у тому числі за умов впливу конструкцій зубних протезів. Актуальними і дискусійними є дані щодо вікових особливостей показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту ротової рідини.

Ціль: дослідити вікові особливості прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини за умов інтактних зубних рядів, часткової і повної адентії та їх корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні приймали участь 103 пацієнти, які були розділені на групи в залежності від віку. До I групи увійшли 25 пацієнтів юнацького віку (16-21 рік), до II – 21 пацієнт молодого віку (22-35 років), до III – 22 пацієнти середнього віку (36-59 років), IV групу склали 19 пацієнтів похилого віку (60-74 роки) і V – 16 пацієнтів старечого віку (75-89 років). Обстеження проведені за інформованою згодою пацієнтів на клінічні дослідження, яка була затверджена Комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету. Дослідження виконано з дотриманням «Правил естетичних принципів проведення наукових досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.) та згідно з етичними й морально-правовими вимогами наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Огляд проводили за допомогою стандартного набору інструментарію у стаціонарному стоматологічному кабінеті.

Ротову рідину отримували шляхом спльовування у стерильні пробірки вранці, натще, без сти-

муляції слиновиділення, попереднього чищення і полоскання ротової порожнини. Інтенсивність перебігу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у ротовій рідині оцінювали за вмістом дієнових кон'юатів (ДК) та продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП) [6]. Антиоксидантний статус ротової рідини характеризували за активністю СОД, ГП та ГР [6].

Статистичну обробку результатів проводили на основі Excel пакету Microsoft Office 365 ProPlus із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою критерію t Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали відмінності вмісту показників, що характеризують прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз ротової рідини обстежених різних вікових груп. Привертає увагу суттєве зростання показників ліпідної пероксидації у ротовій рідині, особливо у пацієнтів середнього віку (рис. 1). Зокрема, вміст ДК та ТБК-АП у обстежених III групи перевищив дані I у 5,9 ($p_{I-III} < 0,05$) та 4,5 ($p_{I-III} < 0,05$) рази, відповідно. У пацієнтів похилого та старечого віку рівень ліпідної пероксидації мав тенденцію до зниження, що може бути наслідком фізіологічного пригнічення обмінних процесів.

Така вікова динаміка показників ліпопероксидації узгоджувалась зі зниженням активності досліджуваних антиоксидантних ферментів ротової рідини обстежених пацієнтів (рис. 2). Зокрема, активність СОД ротової рідини обстежених середнього віку знизилась на 43,6% ($p_{I-III} < 0,05$), ГП – на 41,7% ($p_{I-III} < 0,05$), ГР – на 48,8% ($p_{I-III} < 0,05$) щодо даних в осіб юнацького віку. Таке суттєве зниження активності ферментів у обстежених цієї вікової групи може бути зумовленим підвищенням інтенсивності ліпопероксидації. У обстежених похилого віку активність згаданих антиоксидантних ферментів знизилась на 28,6-49,8 % ($p_{III-IV} < 0,05$), старечого віку – на 29,6-63,6% ($p_{III-V} < 0,05$) щодо значень у середньому віці. Суттєвих розбіжностей досліджуваних показників у пацієнтів похилого і старечого віку встановлено не було. При цьому динаміка зниження антиоксидантного резерву з віком була стабільною і стійкою.

Результати проведених досліджень показують, що у пацієнтів з частковою чи повною адентією спостерігаються зміни оксидативних процесів у ротовій рідині щодо даних у обстежених того ж віку з інтактними зубними рядами, особливо

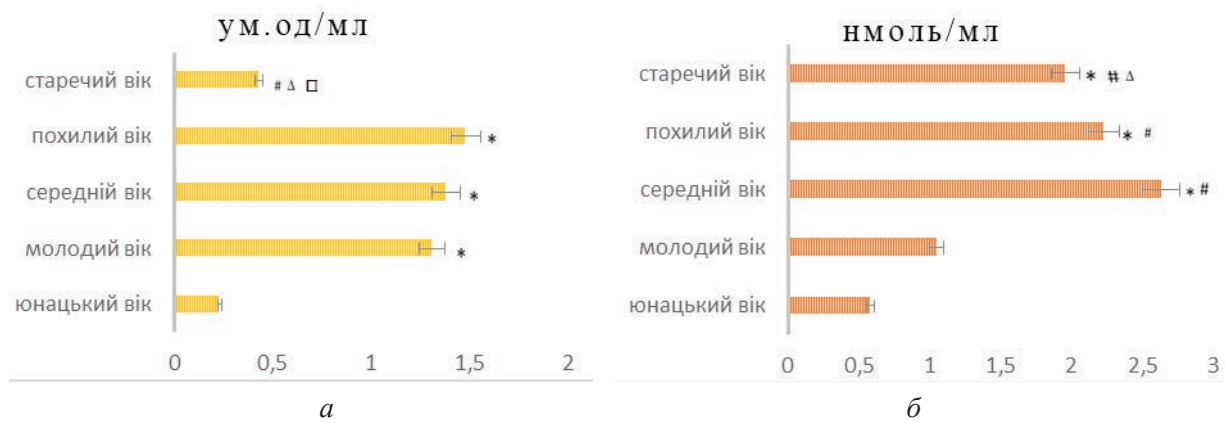


Рис. 1. Вікова динаміка показників вільнорадикального окиснення ліпідів ротової рідини: *a* – дієних кон'югатів (ДК); *б* – продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП).
Примітки: достовірні відмінності ($p < 0,05$) * – щодо осіб юнацького віку; # – щодо осіб молодого віку; Δ – щодо осіб середнього віку; \square – щодо осіб похилого віку.

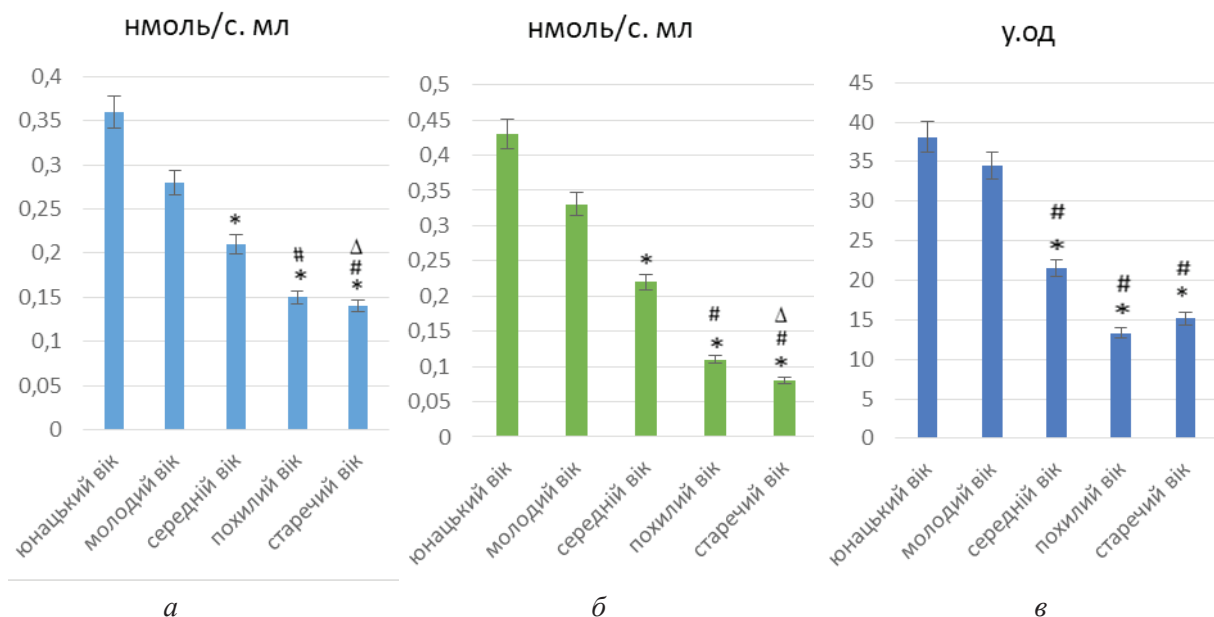


Рис. 2. Вікова динаміка активності антиоксидантних ферментів ротової рідини: *a* – супероксид-дисмутази (СОД); *б* – глутатіонпероксидази (ГП); *в* – глутатіонредуктази (ГР).
Примітки: достовірні відмінності ($p < 0,05$) * – щодо осіб юнацького віку; # – щодо осіб молодого віку; Δ – щодо осіб середнього віку; \square – щодо осіб похилого віку.

це стосується тих осіб, які користуються зубними протезами (табл. 1). Так, встановили зростання рівня ДК та ТБК-АП у ротовій рідині при частковій втраті зубів відповідно у 4,2 ($p < 0,05$) та 3,2 ($p < 0,05$) рази, за умов повної втрати зубів – на 57,7% ($p < 0,05$) та у 2,3 рази ($p < 0,05$) щодо даних у обстежених з інтактними зубними рядами. При цьому тенденцію до пригнічення інтенсивності ліпопероксидації за умов повної адентії можна пов'язати зі зниженням біохімічних процесів через вік, адже це, головним чином, обстежені похилого та старечого віку. Використання мосто-подібних, часткових чи повних знімних пластинкових протезів супроводжувалось підвищенням рівня ліпопероксидації, на що вказують зростання

рівня проміжного та кінцевого продуктів перекисного окиснення ліпідів на 25,0-40,8 % ($p < 0,05$) щодо даних без корекції зубних рядів.

Такі дані узгоджувались з показниками антиоксидантного захисту ротової рідини пацієнтів одного віку зі збереженими зубними рядами, втраченою зубів та за умов корекції дефектів зубними протезами. Зокрема, у ротовій рідині обстежених з частковою втратою зубів активність СОД знизилась на 22,8% ($p < 0,05$), ГП – на 38,3% ($p < 0,05$), ГР – на 28,6% ($p < 0,05$) щодо даних у обстежених без дефектів зубних рядів. Ще суттєвішого зниження дані показники зазнавали за умов корекції даних дефектів мосто-подібними та частковими знімними пластинковими протезами

**Зміни показників вільнорадикального окиснення ліпідів,
активності антиоксидантних ферментів ротової рідини обстежених з частковою
і повною втратою зубів та за умов корекції (M±m)**

Групи обстежених	ТБК-АП, нмоль/мл	ДК, ум.од/мл	СОД, ум.од	ГП, нмоль/с мл	ГР, нмоль/с мл
Інтактні зубні ряди	0,67±0,15	0,26±0,05	39,14±3,09	0,47±0,11	0,35±0,04
Часткова втрата зубів:					
без корекції	2,12±0,11*	1,08±0,07*	30,21±2,12*	0,29±0,03	0,25±0,06
корекція мостоподібними протезами	3,43±0,29*#	1,44±0,15*#	23,20±1,33*#	0,18±0,04*#	0,19±0,05*
корекція частковими знімними пластинковими протезами	2,65±0,16*#Δ	1,22±0,21*	21,6±1,18*#	0,22±0,03*	0,21±0,03*
Повна втрата зубів:					
без корекції;	1,52±0,12*#Δ□	0,41±0,08#Δ□	15,24±2,87*#Δ□	0,11±0,04*#□	0,16±0,02*
повні знімні пластинкові протези	2,14±0,23*Δ•	0,49±0,06#Δ□	13,5±2,24*#Δ□	0,15±0,02*#	0,10±0,03*

Примітки: достовірні розбіжності ($p < 0,05$) * – щодо інтактних зубних рядів; # – щодо часткової втрати зубних рядів без корекції; Δ – щодо корекції дефекту зубних рядів мостоподібними протезами; □ – щодо корекції дефекту зубних рядів знімними пластинковими протезами; • – щодо повної втрати зубів без корекції.

(відповідно на 30,8-61,7% та 44,8-40,0%, $p < 0,05$). У пацієнтів з повною втратою зубів активність досліджуваних ферментів у ротовій рідині на 60,3-76,6 % ($p < 0,05$) була нижчою, ніж у людей зі збереженими зубними рядами, а за умови заміщення їх повними знімними пластинковими протезами знижувалась ще суттєвіше.

Такі зміни показників оксидативних процесів та антиоксидантного складу ротової рідини можуть бути пов'язані як безпосередньо з хімічними взаємодіями матеріалів, з яких були виготовлені протези, з ротовою рідиною, так і фізичною дією протезів на тканини протезного ложа. Слід зазначити, що каркаси мостоподібних протезів виготовлені з металевих сплавів і виділяють у слину іони металів, що можуть чинити токсичний вплив на тканини. Те саме стосується і знімних протезів, основним матеріалом яких являються акрилові пластмаси, які містять вільний мономер, що також може потрапляти в слину і несприятливо впливати на тканини порожнини рота, змінюючи активність ферментів слини [7]. Це порушує мембранний транспорт і відповідно склад слини. Наступним чинником, який може впливати на склад ротової рідини є те, що застосування протезів може ускладнювати догляд за гігієною ротової порожнини, оскільки мікроорганізми можуть накопичуватися як у самих матеріалах протезів, наприклад у порах акрилових пластмас, так і у важкодоступних місцях, утворених ними. Ще однією проблемою можуть бути травматичні ушкодження тканин, з якими контактує протез

[8]. Таке часто буває на етапах адаптації до протезів або коли завершився рекомендований період служби протезів, і часових змін зазнали вже самі тканини протезного ложа. Внаслідок цього погіршується фіксація протезів і можливі травми. Не виключенням також можуть бути і помилки на етапах виготовлення чи фіксації протезів особами, які проводили дані маніпуляції.

ВИСНОВКИ

В онтогенезі змінюється прооксидантно-антиоксидантний баланс ротової рідини в бік активації ліпопероксидації. Найбільш суттєві зміни оксидативних процесів спостерігаються у середньому віці з тенденцією до зниження у похилому та старечому. Рівень вільнорадикальних процесів зростає за умов часткової та повної адентії, корекції різними видами конструкцій зубних протезів і залежить від матеріалу, з якого вони виготовлені. Такі зміни відбуваються на тлі пригнічення антиоксидантного захисту ротової рідини (зниження активності антиоксидантних ферментів, особливо глутатіонової системи). Показники ліпідної пероксидації та антиоксидантної системи можуть бути достовірними біохімічними маркерами, що дозволяють оцінити ступінь впливу ортопедичних конструкцій на формування окисного стресу в ротовій порожнині.

Подяка. Висловлюємо подяку завідувачу Центру стоматології Івано-Франківського національного медичного університету Кривенькому Т.П. за можливість проведення дослідження.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Робота виконана в контексті планової науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Комплексне дослідження морфологічних, функціональних та клінічних особливостей тканин протезного ложа та їхнє значення при ортопедичному лікуванні знімними конструкціями зубних протезів» (номер державної реєстрації 0119U003667).

REFERENCES

1. Dnistriansky MS. [Demographic crisis in Ukraine: objective historical and geographical preconditions and subjective geopolitical interpretations]. *Scientific herald of the Volyn National University named after Lesya Ukrainka. Geographical sciences*. 2012;9:76-81. [in Ukrainian].
View at:
URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvvnug_2012_9_16
2. Germanchuk SM, Bida VI. [Results of clinical study of persons with partial loss of teeth in diseases of periodontic tissues]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2019; 1(2):346-350. [in Ukrainian]. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-346-350
View at:
Publisher Site: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=DJ20210498345>
3. Kovalishin AY., Rozhko MM, Dmitrishin TM. Features of the functional condition of the dental and jaw system in patients using removable and removable orthopedic constructions. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2019; Issue 4 Part 2(154):377-382. [in Ukrainian]. DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-377-382
View at:
Publisher Site: [https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-4-tom-2-\(154\),-2019/13494](https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-4-tom-2-(154),-2019/13494)
4. Nespryadko VP, Kirilyuk VV. Effect of partial loss of teeth and fixed dentures on organs and tissues of the oral cavity. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2015; 1:13-18. [in Ukrainian].
View at:
URL: <https://vpbm.com.ua/upload/2015-1/4.pdf>
5. Grigorov SM, Ruzin GP, Chirik OI, Kalinichenko SV. The state of lipid peroxidation and antioxidant activity of oral tissues in young people in the treatment of mandibular fractures. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014; 4(2):308-311. [in Ukrainian].
View at:
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stan-perekisnogo-okisnennya-lipidiv-y-antioksidantnoyi-aktivnosti-tkanin-rotovoyi-porozhnini-v-osib-molodogo-viku-pri-likuvanni>
6. Semeniuk HD, Melnichuk GM, Ostapyak IZ. Influence of complex treatment on indicators of oxidative modification of proteins and activity of antioxidant enzymes in patients with generalized periodontium. *Innovations in dentistry*. 2014;4:51-55. [In Ukrainian].
View at:
URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/innvstom_2014_4_14
7. Ryabushko NO. Changes in quantitative and qualitative properties of oral liquids in replacement of dental defects in patients on ischemic heart disease. *Ukrainian Dental Almanac*. 2020;4:64-69. [In Ukrainian].
View at:
URL: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/download/456/450>
8. Sokolovs'ka VM, Nidzel's'kyi MYA, Dudchenko MO. Influence of acrylic plastics on the mucous membrane of the oral cavity. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2015; 3-4:212-215. [In Ukrainian].
View at:
URL: <https://repo.dma.dp.ua/id/eprint/3125>

Article history:

Received: 03.04.2022

Revision requested: 02.05.2022

Revision received: 11.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

AGE PECULIARITIES OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF THE ORAL FLUID IN PATIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF INTAKT DENTITIONS, PARTIAL AND COMPLETE ANODONTIA*Barabash O. Ya.**Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

obarabash@ifnmu.edu.ua

Relevance. The study is conditioned by a steady tendency of demographic aging of the population. On the part of the dental system, one of the most common age-related disorders is the tooth loss and the necessity to replace dentition defects. Changes in dental status can affect the course of oxidative reactions and antiradical protection of the oral fluid.

Objective is to investigate the age peculiarities of the prooxidant-antioxidant balance of the oral fluid against the background of intact dentitions, partial and complete anodontia and their correction.

Material and methods. There were examined 103 patients aged from 16 to 89, with intact dentitions, under the conditions of partial anodontia and correction with bridges or partial removable laminar dentures and complete anodontia and correction with complete removable laminar dentures. The intensity of the processes of free radical oxidation of lipids in oral fluid was assessed by the content of diene conjugates (DC) and products that respond to thiobarbituric acid (TBA-AP). The antioxidant reserve of the oral fluid was characterized according to the activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR).

Results. There was a significant increase of the indices of lipid peroxidation in the oral fluid, especially in middle-aged patients, which is confirmed by an increase in the content of DC and TBA-AP 5.9- and 4.5-fold, respectively, compared with data in adolescents. Such changes were consistent with a decrease in the activity of SOD, GP, GR of the oral fluid at 41.7-48.8% ($p<0.05$) relative to the values in adolescence. In elderly and senile patients, the level of lipid peroxidation tended to decrease. The activity of antioxidant enzymes in elderly patients decreased at 28.6-49.8% ($p<0.05$), in the senile patients – at 29.6-63.6% ($p<0.05$) relative to the values in the middle-aged patients. There has been an increase in the level of oxidative processes against the background of suppression of antiradical protection of the oral fluid in patients with partial or complete anodontia according to the data in the studied patients with intact dentitions, especially for people who use dentures.

Conclusions. Prooxidant-antioxidant balance of the oral fluid depends on age and dental status. The most significant changes in oxidative processes in the oral fluid are observed in the middle-aged people with a tendency to decrease in the elderly and senile patients. The level of free radical processes increases under the conditions of partial and complete anodontia, correction of various types of denture designs and depends on the material they were made of. Such changes occur against the background of suppression of the antioxidant reserve of the oral fluid (especially the glutathione system).

Key words: lipoperoxidation, antioxidant system, oral fluid, partial and complete anodontia, dentures.

УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА COVID-19. Огляд

Москалюк В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Рандюк Ю.О. <https://orcid.org/0000-0003-2154-8115>

Сирота Б.В. <https://orcid.org/0000-0002-2654-5602>

Баланюк І.В. <https://orcid.org/0000-0002-3258-9791>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

balanyk85@gmail.com

Актуальність. Спалах нової коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинений SARS-CoV-2, є найбільшою медичною проблемою XXI століття. З кожним роком людство стикається із новими хворобами вірусної етіології, непередбачуване виникнення і тяжкі прояви яких найчастіше призводять у ступор вчених і медиків всього світу. Хоча вірус в першу чергу уражає легені, і в клінічних проявах захворювання переважають респіраторні симптоми, проте він суттєво впливає на ризик розвитку та клінічний перебіг хвороб серця та судин. При цьому слід зазначити, що ураження серця при COVID-19 можуть спостерігатися як у хворих із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, так і у пацієнтів, в яких до цієї інфекції не було ознак ураження серця.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо ураження серцево-судинної системи у хворих на COVID-19.

Методи. Аналіз новітніх даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «COVID-19», «SARS-CoV-2», «pandemic», «cardiovascular disease», «myocardial infarction». Глибина пошуку – 2 роки (2020-2022), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2003 року.

Результати. Коронавірус взаємодіє з серцево-судинною системою на багатьох рівнях, збільшуючи захворюваність пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями та провокуючи uszkodження та дисфункцію міокарда. Крім того, хвороби серця та судин у пацієнтів на коронавірусну хворобу можуть спричинювати підвищений ризик смертності. Тому розуміння шкоди, завданої SARS-CoV-2 серцево-судинній системі та основних механізмів його дії, мають найбільше значення для того, щоб лікування цих пацієнтів було своєчасним і ефективним, а смертність при цьому зменшилася.

Висновки. Супутні серцево-судинні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів на COVID-19, і ці пацієнти мають більш високий ризик захворюваності та смертності. Тому, крім рутинних обстежень на коронавірусну хворобу, у хворих з серцево-судинними проявами слід проводити і допоміжні дослідження серця та судин, такі, як серцеві біомаркери, візуалізація серця, електрокардіографія, ехокардіографія та ангіографія.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемія, серцево-судинні захворювання, ураження міокарда.

Актуальність. XXI століття для всіх вчених і медиків – час переосмислення ролі коронавірусів у розвитку захворювань людей та зміні підходів до розуміння їх епідемічного потенціалу.

На сьогодні COVID-19 є глобальною пандемією. Перший спалах пневмонії невідомого походження виявлений у Китаї, місті Ухань, провінції Хубей, у грудні 2019 року [1, 3]. Після ідентифікації вірусу збудник цієї пневмонії спочатку називався новим коронавірусом 2019 року (2019-nCoV), але 30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно назвала його коронавірусом 2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), а 11 лютого 2020 року затвердила офіційну назву захворювання як «коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)». 3 грудня 2019 року, коли в Китаї зареєстровано перший випадок COVID-19, ця хвороба поширилася по всьому світу. 11 березня 2020 року ВООЗ оголосила COVID-19 пандемією [2].

Станом на 20 березня 2022 року коронавірус охопив 192 країни, у світі захворіло 470 млн людей, понад 6 млн померли. Вплив COVID-19 має світові медичні, психологічні та соціально-економічні аспекти. Це, мабуть, найбільша глобальна загроза у XXI столітті [4].

Ціль: розглянути сучасні дані щодо ураження серцево-судинної системи у хворих на COVID-19.

МЕТОДИ

Аналіз новітніх даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «COVID-19», «SARS-CoV-2», «pandemic», «cardiovascular disease», «myocardial infarction». Глибина пошуку – 2 роки (2020-2022), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2003 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів із COVID-19 спостерігається висока поширеність серцево-судинних захворювань, і більше 7 % пацієнтів мають

ураження міокарда внаслідок інфекції (з них 22 % пацієнтів у критичному стані). Патологічні зміни в серці при коронавірусній хворобі зумовлені різноманітними патогенетичними механізмами, які пов'язані з прямою токсичною дією вірусу, імунопатологічними порушеннями, запальними пошкодженнями ендотелію та розвитком його дисфункції, підвищенням коагуляції та зниженням фібринолітичної активності. Взаємодія цих факторів призводить як до запалення, так і до ішемії міокарда [5, 7].

Після проведення аналізу в одній з коронавірусних лікарень в Китаї було виявлено, що найпоширенішими ускладненнями є аритмії (фібриляція передсердь, шлуночкова тахіаритмія та фібриляція шлуночків), ураження серця (підвищені рівні високочутливого тропоніну I (hs-cTnI) і креатинкінази (СК)), фульмінантний міокардит, серцева недостатність, міокардит, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) [6].

У 20-40 % госпіталізованих хворих спостерігалася серцева недостатність, серцеві аритмії та зупинка серця [3, 6].

У 45 % з тих, хто потрапив до лікарень провінції Хубей з COVID-19, мали супутні серцево-судинні захворювання (ІХС, гіпертонія (10,5 %), атеросклероз) і супутні захворювання, що не пов'язані з серцево-судинною системою – цукровий діабет, захворювання легень, ожиріння [6].

Найбільше госпіталізованих на COVID-19 хворих зареєстровано у районі Нью-Йорка з поширеними супутніми захворюваннями: гіпертонія (57 %), ожиріння (42 %) та цукровий діабет (34 %) [8].

Враховуючи гетерогенність впливу, включення численних патогенетичних механізмів, відмінностей у ступені тяжкості інфекційного процесу та індивідуального стану хворого на момент інфекції, доцільно детальніше зупинитися на основних положеннях впливу коронавірусу на серцево-судинну систему та особливостях ведення пацієнтів з окремими захворюваннями серцево-судинної системи.

Ураження серцево-судинної системи у хворих на COVID-19. На поверхні оболонки SARS-CoV-2 міститься білок S, який зв'язується з субодиницею S1 ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ2). АПФ2 експресується на клітинах людини та ініціює вірусну інвазію. Потім вірус за допомогою трансмембранної сериної протеази потрапляє в клітину. АПФ2 і TMPRSS2 повинні експресуватися в одній клітині для ініціювання інфекції. Після потрапляння в клітину-хазяїна

вірусна мРНК транслюється та виробляє вірусні білки, які потім розщеплюються і збираються, утворюючи нові віруси. Нові віруси зливаються з плазматичною мембраною, потрапляють у позаклітинний простір і готові вторгнутися в інші клітини [9, 10].

Афінність SARS-CoV-2 до АПФ2 сильніша, ніж у SARS-CoV. АПФ2 здебільшого експресується в альвеолярному епітелії легень I та II типів, мозку, печінки, нирок, перичитах, кардіоміоцитах, ентероцитах тонкої кишки та клітинах ендотелію. Дані підтверджують теорію вірусної інвазії в кардіоміоцити. Інвазія може статися поширюючись через кров. Понад 7,5 % міокарда експресують АПФ2, що сприяє прямому ушкодженню серця [10].

Однак ураження серцево-судинної системи при COVID-19 є багатофакторним. Інвазія спричиняє імунну відповідь та запалення, а в кінцевому результаті – некроз міокарда. Протягом кількох днів некроз сприяє порушенню скоротливості та іншим клінічним проявам, що призводить до підвищення рівня біомаркерів міокарда, відхилень в електрокардіографії та ехокардіографії [10, 11].

Запалення спричиняє вивільнення цитокінів, особливо інтерлейкіну-6 та ушкодження кардіоміоцитів. Ушкодження серцево-судинної системи при запаленні більш виражені у госпіталізованих пацієнтів з тяжким або критичним COVID-19. Надмірне вироблення цитокінів призводить до аномальної запальної реакції, яка називається цитокиновою бурєю, і, як вважають, є винуватцем серцево-судинних проявів у пацієнтів на COVID-19. Запалення також збільшує виникнення внутрішньосудинної коагулопатії разом із ризиком тромбозу в коронарних судинах [7, 9].

З іншого боку, автоантитіла також беруть участь у патогенезі серцево-судинних проявів. Існує молекулярна мімікрія між білком SARS-CoV-2 та ділянками S2 серцевого міозину. Інвазія SARS-CoV-2 також знижує регуляцію експресії АПФ2, що діє як захисний засіб проти фіброзу в кардіоміоцитах. Тому зниження активності АПФ2 погіршує серцево-судинні ураження [11].

Легенева дисфункція при COVID-19 викликає гіпоксемію та недостатнє надходження кисню до багатьох органів, включаючи серце. Крім того, потреба міокарда в кисні збільшується через запалення. Така ситуація породжує ішемічне ураження міокарда та його наслідки [5, 7].

Серцево-судинні прояви у хворих на COVID-19. У 20-30 % госпіталізованих хворих на коронаві-

русну хворобу визначалися зміни з боку серцево-судинної системи. У частини хворих спостерігалися лише серцево-судинні прояви, незважаючи на відсутність респіраторних симптомів [5, 6, 13].

Зазвичай пацієнти з серцево-судинною патологією мали похилий вік та інші супутні захворювання, що суттєво збільшило ризик розвитку COVID-19 важкого ступеня. Це може бути спричинено дегенеративними порушеннями імунної системи у людей похилого віку на відміну від дітей, які мають сильніший вроджений імунітет, меншу кількість супутніх захворювань, різницю у дозріванні вірусних рецепторів і попередній вплив інших видів коронавірусу. Серцево-судинними проявами коронавірусної хвороби є біль у грудній клітці, серцева недостатність, гострий коронарний синдром (ГКС) та аритмії [12].

Гострий коронарний синдром – один із початкових серцево-судинних проявів при COVID-19, що відзначається підняттям сегмента ST на електрокардіограмі. Зазначають, що можливо ГКС спричинений розривом бляшки, спазмом коронарних судин та утворенням мікротромбів [5, 14].

Порушення ритму більш помітні у пацієнтів з патологіями структури та функції серця. Аритмія при COVID-19 зумовлена безпосередньою інфекцією міокарда та активованою симпатичною нервовою системою. З іншого боку, аритмія може бути спричинена побічною дією лікарських препаратів, які застосовуються при COVID-19. Аритмія спостерігається у 16,7 % хворих на COVID-19 та у 44 % пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Серцебиття після аритмії виявлено у 7,3 % пацієнтів на COVID-19. До видів аритмії належать фібриляція передсердь та шлуночків, шлуночкова тахікардія. Злоякісна аритмія частіше зустрічається у пацієнтів із підвищеним рівнем серцевого тропоніну [14].

Серцева недостатність спостерігається у 23 % пацієнтів, тоді як ураження міокарда (міокардит та інфаркт міокарда) спостерігається у 7,2-17 % пацієнтів. Серцева недостатність, міокардит та інфаркт міокарда є результатами системного запалення та гіпоксії. Порушення коагуляції може збільшити ризик тромбоемболічних ускладнень [7, 13].

Ішемічна хвороба серця та COVID-19. Багатогранність механізмів негативної дії коронавірусної хвороби на серце та коронарні артерії (індукція атеротромбозу, мікроваскулярна ендотеліальна дисфункція, вазоконстрикція на тлі високого рівня ангіотензину II та системної гіпертензії, гіпоксемія на тлі тромбозу легеневих артерій, ура-

ження легень і дихальної недостатності) лежить в основі різноманіття варіантів інфаркту міокарда при цій інфекції (інфаркт міокарда 1 типу, інфаркт міокарда 2 типу, інфаркт міокарда 3 та 4а типів) [5, 12, 15]. Негативний вплив коронавірусної хвороби на атеросклеротичну бляшку (індукція запалення та синтезу цитокінів призводить до ушкодження цілісності покриття атеросклеротичної бляшки, вазоконстрикції та тромбозу) сприяє атеротромботичним ускладненням і розвитку інфаркту міокарда 1 типу.

У 5,8 % пацієнтів з тяжкою/критичною клінічною симптоматикою в анамнезі є ішемічна хвороба серця, порівняно з 1,8 % хворих з нетяжкими захворюваннями [15].

Результати численних реєстрів (Шведський, Французький, Північно-Каліфорнійський), які охоплюють мільйони пацієнтів, свідчать, що за період пандемії дещо змінилася структура серцево-судинних ускладнень – частота інфарктів міокарда дещо знизилась, але перебіг захворювання став тяжчим з підвищенням летальності [5, 6]. У той же час на 27 % зросла частота раптової серцевої смерті (можливо і за рахунок смерті в ранній період інфаркту міокарда – 3 тип), а також частота тромбоемболії легеневих артерій – на 6 %. Як відомо, інфаркт міокарда 3 типу – це інфаркт міокарда, не підтверджений біомаркерами, коли раптова смерть настала на догоспітальному етапі.

Результати аналізу реєстрів свідчать, що, незважаючи на зниження частоти інфаркту міокарда в період пандемії, перебіг їх став тяжчим, а летальність – вищою. Особливо у хворих з активною коронавірусною хворобою та STEMI – 23,1 %, проти 5,7 % без COVID-19. Тому увагу в лікуванні хворих слід надавати антитромбоцитарній терапії, так як частота тромбозу стента – 4а тип інфаркту міокарда – значно зросла [16].

Установлено, що статини, які широко використовуються в первинній та вторинній кардіопротекції та є стандартом лікування хворих на інфаркт міокарда, довели здатність знижувати ризик розвитку COVID-19, поліпшувати перебіг і впливати на смертність, знижуючи її майже у 2 рази. Є докази, що використання статинів асоціюється зі зниженням частоти раптової серцевої смерті в період пандемії [15, 16]. Статини включено до міжнародних та Українських протоколів лікування хворих на COVID-19.

COVID-19 та гіпертензія. Ще на початку пандемії коронавірусної хвороби отримано свідчення того, що пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) мають тяжчий перебіг коронавірусної

хвороби, та висловлювалася думка, що цей зв'язок може бути зумовлений застосуванням деяких антигіпертензивних препаратів (АГП). Відтоді були виконані численні дослідження та метааналізи, котрі дали змогу краще зрозуміти роль АГ й АГП у пацієнтів [9, 17].

У лютому 2020 року епідеміологічна група з реагування на надзвичайну ситуацію з новою коронавірусною пневмонією опублікувала аналіз великої вибірки з Китаю. Загальний коефіцієнт летальності (CFR) становив 2,3 % (1023 із 44 672 підтверджених випадків) проти 6,0 % у пацієнтів з АГ. Утім, цей аналіз не враховував віку пацієнтів. Відомо, що CFR COVID-19 і поширеність АГ збільшуються з віком, досягаючи 8,0 % і понад 50 % відповідно для вікової групи 70-79 років.

У дослідженні OpenSAFELY, що охопило більше 17 млн мешканців Великої Британії, наявність АГ після поправки на вік й інші супутні фактори асоціювалася з підвищенням внутрішньогоспітальної смертності від COVID-19 на 7 % [8, 17].

Станом на початок 2021 року Центри з контролю та профілактики хвороб США відносять артеріальну гіпертензію до факторів, які можуть підвищувати ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (на відміну, наприклад, від ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, цукрового діабету 2 типу й ожиріння, які підвищують цей ризик) [18]. Натомість Всесвітня організація охорони здоров'я, Британська фундація серця та Виконавча служба здоров'я Ірландії вважають артеріальну гіпертензію значущим фактором підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19 і відносять пацієнтів з гіпертензією до категорії пріоритетної вакцинації від коронавірусної хвороби [9, 18].

Серцева недостатність та коронавірусна хвороба. Для кожного лікаря важливо провести диференціальний діагноз між декомпенсованою серцевою недостатністю, часто ускладненою легеневою інфекцією, та інфекцією COVID-19. Більше того, зображення комп'ютерної томографії грудної клітки (КТ) пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю дуже подібні до зображень з інфекцією COVID-19. Також повідомляється про надзвичайне підвищення рівня натрійуретичних пептидів у разі смерті, пов'язаної із серцевою недостатністю та зупинкою серця.

У великій когорті з Китаю серцева недостатність зареєстрована у 23 % інфікованих пацієнтів, і поширеність була значно вищою серед тих, хто не вижив (52 % проти 12 %) [15].

Зрозуміло, що пацієнт із попередньою серцевою недостатністю матиме ускладнену хворобу легень будь-якого виду. Однак під час пандемії COVID-19 спостерігається фульмінантний міокардит або кардіоміопатія. Було запропоновано гіпотезу, що основна структурна хвороба серця на ранніх стадіях (як серцева недостатність із збереженим фракційним викидом) у контексті легневих ускладнень і пізніше у формі гострої систолічної серцевої недостатності розвивається як відповідь на цитокінову фазу COVID-19 [16].

У літніх пацієнтів із серцевою недостатністю може спостерігатися гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція або систолічна дисфункція. Ці пацієнти схильні до підвищеного легеневого судинного тиску згідно з типовим сценарієм при переважанні інфузіями рідини для підтримки артеріального тиску, а також застосування парентеральних препаратів [7, 12]. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів, використання секретогогів, за наявності цукрового діабету, змінює сольовий та водний баланс і може погіршити дихальну та серцеву функції, включаючи набряк легень.

Фібриляція передсердь (ФП) і COVID-19. Згідно з датським загальнодержавним реєстром, частота фібриляції передсердь, що виникла вперше, залежить від карантину і зменшилась на 47 % за перші три тижні національного локдауну, порівняно з тим же періодом попереднього року. Проте, чи віддзеркалює це істинну ситуацію, чи є результатом незвертання хворих до медичних закладів навіть за умови розвитку порушення ритму через страх зараження під час локдауну? Цей факт опосередковано підтверджує зростання частоти ішемічного інсульту на тлі нового випадку фібриляції передсердь під час пандемії [17].

За результатами того ж реєстру, 5,3 % з новою ФП перенесли ішемічний інсульт, а 2,7 % померли, що більше, ніж у період до пандемії (4,3 % та 1,3 %, відповідно, за період 2019 р.).

Ці результати, ймовірно, відображають той факт, що більшість пацієнтів з першими симптомами ФП відтермінувала звернення за допомогою або відмовлялася від неї [19]. Можливо, вони боялися контакту з медичними службами через пандемію, тим самим відкладаючи початок антикоагуляції та збільшуючи ризик тромбоемболічних ускладнень. Дуже ймовірно, що лише ті, хто мав кардіоемболічний інсульт як ускладнення, врешті решт були госпіталізовані.

Немає конкретних звітів про виникнення ФП під час зараження SARS-CoV-2. Виходячи з наяв-

ної літератури, ФП була виявлена у 19-21 % усіх пацієнтів з COVID-19; в одному дослідженні повідомлялося про поширеність до 36 % у хворих із серцево-судинними захворюваннями, при цьому ФП спостерігалась у 42 % осіб, які не вижили [7, 17].

Таким чином, серед хворих на COVID-19 ФП реєструється у 2-4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Кожні 3-4 хворих з 10, які захворіли на COVID-19, мають ФП.

COVID-19 – це гостре захворювання з інкубаційним періодом у середньому від п'яти до шести діб, у деяких випадках – до 14 діб. Цей відносно короткий проміжок часу недостатній для збільшення ризику ФП, наприклад, викликаючи фіброз, для розвитку якого зазвичай потрібні тижні чи місяці. Хоча структурна перебудова передсердь важлива для забезпечення субстрату, що підтримує ФП, початок ФП та її пароксизми часто тимчасово пов'язані з гострою інфекцією SARS-CoV-2 [19]. Слід зазначити, що хворі на COVID-19, у яких розвинулась ФП, були старшими, і більшість із них мала принаймні один раніше існуючий фактор ризику, включаючи гіпертензію. У деяких хворих раніше не було жодного захворювання серцево-судинної системи.

Отже, група хворих з ФП та коронавірусом досить гетерогенна – у частини пацієнтів на COVID-19 із нещодавно діагностованою ФП може бути вже існуючий субстрат для ФП, а гостра SARS-CoV-2-інфекція може бути пусковим механізмом для ініціювання ФП, що узгоджується із тимчасовим співвідношенням між новим епізодом ФП та COVID-19.

Тромбоемболія у хворих на COVID-19. На сьогодні абсолютно доведений високий ризик тромбоемболічних ускладнень у хворих на COVID-19. Є декілька метааналізів, в яких оцінювали частоту венотромботичних подій у госпіталізованих хворих, тоді як частота тромбозів серед амбулаторних пацієнтів невідома.

У 33 дослідженнях (n=4009 пацієнтів) з гетерогенними тромботичними факторами ризику, захворюваність на венозний тромбоз становила 9 % загалом, та 21 % для пацієнтів, госпіталізованих до реанімації. Частота проксимального тромбозу нижньої кінцівки становила 3 % та 8 %, відповідно, а частота тромбоемболії легеневої артерії – 8 % та 17 %, відповідно [20]. Відсутність антикоагулянтів у лікуванні супроводжувалася більшою частотою тромбоемболій.

Якщо згадати класичну триаду Вірхова, як запоруку тромбоутворення, умови патологічного тром-

боутворення, то ураження при COVID-19 можуть бути класичним ілюстративним матеріалом, де є і порушення кровотоку, і зміни стінки судин із запаленням, і порушення процесів коагуляції та фібринолізу, а також функції тромбоцитів і нейтрофілів.

Результати автопсії хворих на COVID-19 свідчать про системне порушення функції ендотелію [21].

Додатковим активатором тромбозу при COVID-19 є гіпоксія, яка виникає при помірному та тяжкому перебігу COVID-19 і тому може призвести до поглиблення дисфункції ендотелію та гіперкоагуляції. Активація ендотеліального Р-селектину та молекул адгезії при гіпоксії призводить до адгезії тромбоцитів і лейкоцитів. Моноцити прилипають до активованих ендотеліальних клітин через глікопротеїн Р-селектину ліганд-1, і додатково виділяють протромботичні фактори. Гіпоксія сприяє тромбозу, збільшуючи вивільнення ендотелію PAI-1 та запальних цитокінів (наприклад, ФНП, інтерлейкіну (ІЛ)-2), одночасно знижуючи регуляцію тромбомодуліну. Крім того, підвищення активності протромботичних факторів може ініціювати імунні порушення, активацію та локальну адгезію макрофагів, стимулювання виділення прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-6 та TNF- α [20].

Основні аспекти діагностики та лікування. Діагноз COVID-19 вимагає збору зразків з верхніх або нижніх дихальних шляхів для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Переважно зразками для ПЛР є мазок з носоглотки. Підтверджуюча оцінка показала зниження загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів із збільшенням співвідношення нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів. Специфічні для SARS-CoV-2 антитіла можуть підтвердити діагноз. ІgM та ІgG виявляються вже через 2-4 дні після появи симптомів. Антитіла поступово збільшуються протягом перших 3 тижнів від початку захворювання [3, 13].

Ушкодження міокарда можуть бути виявлені в результаті електрокардіографічних змін, рентгенологічних досліджень, та рівня біомаркерів, таких, як тропонін, креатинкіназа, лактатдегідрогеназа та ізофермент МВ креатинкінази. Метааналіз показав, що рівень серцевого тропоніну І мав відхилення від норми у 8-12 % госпіталізованих пацієнтів на COVID-19 [12]. Ехокардіографія, ангіографія та інші дослідження серця не проводяться у пацієнтів із гемодинамічно стабільним і помірно підвищеним рівнем тропоніну. Усі дослідження слід проводити зважено, враховуючи ризик та користь для пацієнтів.

Біопсія серця була проведена для демонстрації інфільтрації запальних клітин, помірного випоту перикарда зі світло-жовтою та прозорою рідиною та легкого набряку, що свідчить про залучення запалення перикарда до серцево-судинних розладів [21]. Однак це обстеження є занадто інвазивним, тому неінвазивні дослідження та дослідження серцевих біомаркерів повинні бути максимально використані для діагностики серцево-судинних захворювань у пацієнтів на COVID-19. Посилений тромбогенез відзначається підвищеним рівнем D-димеру [12].

Запобігання впливу SARS-CoV-2 є основним зусиллям для зменшення поширення COVID-19. Вакцинація стає найбільш перспективним підходом до боротьби з цією пандемією.

Лікування хворих на COVID-19 із серцево-судинними захворюваннями переважно підтримує і залежить від стану хворого та уражень серця.

Зокрема, слід контролювати застосування протівірусних препаратів. У дослідженні 138 пацієнтів на COVID-19 89,9 % отримували протівірусні препарати. Проте багато протівірусних препаратів можуть викликати серцеву недостатність, аритмію або інші серцево-судинні розлади [22]. Тому під час лікування хворих на COVID-19, особливо при застосуванні протівірусних засобів, необхідно ретельно контролювати ризик їх серцевої токсичності.

Імунодепресанти є варіантом лікування міокардиту, але його використання при COVID-19 потребує додаткових досліджень. До цього класу лікарських засобів належить тоцилізумаб [23]. На основі кількох досліджень гідроксихлорохін продемонстрував позитивний ефект при COVID-19. Він діє, попереджаючи ендосомне окиснення, вірусну інтерналізацію та модулює імунну систему. На жаль, гідроксихлорохін та протівірусні препарати збільшують ризик подовження інтервалу QT [24].

Азитроміцин також застосовується у пацієнтів на COVID-19. Він має позитивний ефект як антивірусний та протизапальний засіб. Цей препарат також може спричинити подовження інтервалу QT.

Екстракорпоральна оксигенація мембран підтримує серцево-легеневу функцію пацієнта під час критичного періоду захворювання.

Роль фармакологічного блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та інфекцією COVID-19 потребує додаткових досліджень,

оскільки взаємозв'язок, здається, дуже складний. На сьогодні професійні кардіологічні товариства не рекомендують відмінити інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II для всіх пацієнтів, які приймають ці лікарські засоби за іншими показаннями [25]. Немає доказів, що свідчать про підвищений ризик інфікування або погіршення клінічного перебігу у пацієнтів, які приймають ці лікарські препарати. Але є попередження, що припинення вживання препаратів, що доведено зменшують смертність у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, може призвести до надмірної смертності через серцево-судинні причини.

У пацієнтів із серцевою недостатністю слід уникати надмірного вживання рідини та препаратів, які можуть змінити баланс солі та води, таких, як нестероїдні протизапальні препарати.

Пацієнтам із ІХС та інфекцією COVID-19 в якості можливої терапевтичної стратегії пропонується використовувати стабілізуючі атеросклеротичну бляшку засоби (аспірин, статини, бета-адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту) [26].

Слід бути особливо обережними щодо потенційних серцево-судинних побічних ефектів різних видів терапії, що застосовуються для лікування вірусної інфекції: протівірусних препаратів, гідрохлорохіну, азитроміцину тощо. При їхньому застосуванні рекомендовано проводити щоденний електрокардіографічний моніторинг інтервалу QT.

ВИСНОВКИ

Отже, COVID-19 спричинений SARS-CoV-2, є глобальною пандемією, що розвивається в режимі реального часу. Супутні серцево-судинні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів на COVID-19, і ці пацієнти мають більш високий ризик захворюваності та смертності.

Механізми, які лежать в основі ураження серцево-судинної системи – це пряма інвазія, запалення, тромбоз, синтез автоантитіл та гіпоксемія.

Серцево-судинними проявами COVID-19 є гострий коронарний синдром, аритмія, серцева недостатність, тромбоемболічні ускладнення. Тому, крім рутинних обстежень на коронавірусну хворобу, у хворих з серцево-судинними проявами слід проводити і допоміжні дослідження серця та судин, такі, як серцеві біомаркери, візуалізація серця, електрокардіографія, ехокардіографія та ангіографія. Лікування у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями переважно не відрізняється від лікування хворих на COVID-19 без

уражень серця; воно є симптоматичним і залежить від патогенезу уражень і стану хворих. Особливо потрібно контролювати стан серця при застосуванні протівірусних та антигіпертензивних препаратів. Вакцинація є найбільш перспективним підходом до боротьби з цією пандемією.

Пацієнти на COVID-19 із серцево-судинними проявами мають гірший прогноз. Більш високий рівень серцевого тропоніну асоціювався з тяжчим результатом захворювання. Пацієнтів із серцево-судинними проявами COVID-19 слід регулярно спостерігати (кожні 1-3 міс.). Спостереження складається з опитування та фізикальних обстежень, електрокардіографії та ехокардіографії.

REFERENCES

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. View at: Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>
2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q, Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun; 39(6):1011-1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z. View at: Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03874-z> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291542/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154215/>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. View at: Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext) PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Q-J Chen, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. View at: Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095418/>
5. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020 Jun; 141(23):1903-14. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047349. View at: Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297796/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314493/>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. View at: Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext) PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191275/>
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

- View at:
 Publisher Site: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/cjpp-2021-0390>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198856/>
8. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer T, Wang J, Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1688-1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097
 View at:
 Publisher Site: <https://europepmc.org/article/pmc/7184480>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293003/>
 PubMed Central: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269396/>
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr2005760>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227760/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121452/>
10. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020 Jun; 75(6):1382-1385. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
 View at:
 Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208987/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225046/>
11. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer T, Wang J, Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1688-1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/circulation/article/116/10/1688/5819836?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293003/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184480/>
12. Gallagher S, Jones DA, Anand V, Mohiddin S. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart.* 2012 Jul; 98(13):974-81. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301121
 View at:
 Publisher Site: <https://heart.bmj.com/content/98/13/974>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581519/>
13. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133(9):1025-1031. DOI: 0.1097/CM9.0000000000000744.
 View at:
 Publisher Site: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Clinical_characteristics_of_novel_coronavirus.4.aspx
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044814/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147277/>
14. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 May-Jun; 63(3):390-391. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062020300554?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169400/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127395/>
15. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May; 17(5):259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 View at:

- Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095524/>
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5(7):802-810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 View at:
 Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097841/>
17. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace.* 2017 Aug 1;19(8):1280-1287. DOI: 10.1093/europace/euw246
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/europace/article/19/8/1280/2194467>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738071/>
18. Ocaranza MP, Palomera C, Roman M, Bargetto J, Lavandero S, Jalil JE. Effect of hypertension on angiotensin-(1-7) levels in rats with different angiotensin-I converting enzyme polymorphism. *Life Sci.* 2006 Feb 28; 78(14):1535-42. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.07.026
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320505009458?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16229862/>
19. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May; 17(5):259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095524/>
20. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1; 116(6):1097-1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/circulation/article/116/6/1097/5813131>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227090/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184507/>
21. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2003 May; 34(5):497-503. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00078-9
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817703000789?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12792925/>
22. Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04307693.
 View at:
 Publisher Site: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307693>
23. Tocilizumab for SARS-CoV2 Severe Pneumonitis. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04315480.
 View at:
 Publisher Site: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04315480>
24. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04261517.
 View at:
 Publisher Site: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>
25. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016 Aug; 49:129-33. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.015
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971216311006>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352628/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110556/>

26. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, Li Y-J, Xie X-J, Feng C, Liu L. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020 Oct; 48(5):773-777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5

View at:

Publisher Site: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0180/v1>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277408/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146072/>

Article history:

Received: 31.05.2022

Revision requested: 12.06.2022

Revision received: 22.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

CARDIOVASCULAR SYSTEM INJURIES IN PATIENTS WITH COVID-19. Review

Moskalyuk V.D, Randiuk Yu.O, Syrota B.V. Balanyuk I.V.

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

balanyk85@gmail.com

Relevance. The outbreak of new coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 is the biggest medical problem of the 21st century.

Every year, humanity is faced with new diseases of viral etiology, the unpredictable occurrence and severe manifestations of which often lead to the stupor of scientists and physicians around the world. Although the virus primarily affects the lungs, and the clinical manifestations of the disease are dominated by respiratory symptoms, but it significantly affects the risk of development and clinical course of cardiovascular disease. It should be noted that heart disease with COVID-19 can be observed in patients with chronic diseases of the cardiovascular system, as well as in patients who had no signs of heart disease before this infection.

Objective: to consider current data on cardiovascular disease in patients with COVID-19.

Methods. Analysis of latest data presented in PubMed by keywords "COVID-19", "SARS-CoV-2", "pandemic", "cardiovascular disease", "myocardial infarction". Search depth – 2 years (2020-2022), with retrospective deepening of some positions until 2003.

Results. Coronavirus interacts with the cardiovascular system on many levels, increasing the incidence of patients with concomitant cardiovascular disease and provoking myocardial damage and dysfunction. In addition, cardiovascular disease in patients with coronavirus disease may pose an increased risk of mortality. Therefore, an understanding of the damage to SARS-CoV-2 to the cardiovascular system and its underlying mechanisms is of the utmost importance to ensure that the treatment of these patients is timely and effective and that mortality is reduced.

Conclusions. COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is a global pandemic that is evolving in real time. Concomitant cardiovascular disease is common in patients on COVID-19, and these patients have a higher risk of morbidity and mortality. Therefore, in addition to routine examinations for coronavirus disease, patients with cardiovascular disease should receive ancillary studies of the heart and blood vessels, such as cardiac biomarkers, cardiac imaging, electrocardiography, echocardiography and angiography.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, cardiovascular diseases, myocardial damage.

УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ АОРТОАРТЕРИТІ. Огляд

Мостбауер Г.В. <http://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Джус М.Б. <http://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

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

mostbauer@gmail.com

Актуальність. Неспецифічний аортоартерит (НАА) може ускладнюватися небезпечним для життя артеріїтом легеневої артерії (ЛА), яке часто діагностується із запізненням, що погіршує прогноз пацієнтів.

Ціль: проаналізувати та узагальнити наявну інформацію щодо ураження ЛА при НАА для поліпшення діагностики та своєчасного призначення відповідного лікування з метою покращення прогнозу таких пацієнтів.

Методи. Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar за ключовими словами за період 2007-2022 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 90 джерел, з них використано 43, які написані англійською мовою та відповідали критеріям пошуку.

Результати. При НАА ураження ЛА не є рідкісною патологією, яку спостерігають у 5,7-66% випадків. Артеріїт ЛА може проявлятися у вигляді стенозу, оклюзії, дилатації, аневризми, тромбозу *in situ*, потовщенням стінки артерій, нерівномірністю їх просвіту. При залученні у патологічний процес ЛА зростає ризик розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ), серцевої недостатності та ураження паренхіми легень, що погіршує прогноз таких пацієнтів. Патологія ЛА нерідко діагностується із запізненням внаслідок неспецифічних симптомів. Слід зазначити, що при НАА ЛГ може розвиватися не тільки внаслідок артеріїту ЛА, а і через наявність патології лівої половини серця.

Висновки. Отже, ураження ЛА при НАА часто зустрічається у пацієнтів з НАА, яке, однак, нерідко діагностується із затримкою. Залучення у патологічний процес ЛА може призводити до розвитку ЛГ, серцевої недостатності, ураження паренхіми легень та погіршення прогнозу таких пацієнтів, тому важливим є рання діагностика та своєчасне відповідне лікування для зменшення захворюваності та смертності внаслідок ураження ЛА при НАА. Окрім того, повинен проводитися регулярний моніторинг легеневого кровотоку та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Ключові слова: неспецифічний аортоартерит, хвороба Такаюсу, легенева артерія, артеріїт легеневої артерії, легенева гіпертензія.

Актуальність. Неспецифічний аортоартерит (НАА) може ускладнюватися небезпечним для життя артеріїтом легеневої артерії (ЛА) та розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ) [1], яке асоціюється з гіршим прогнозом [2]. Ураження ЛА при НАА не є рідкісною патологією, однак оцінка стану ЛА часто не проводиться при первинному обстеженні пацієнтів з НАА [3]. Раннє виявлення ураження ЛА у пацієнтів з НАА є важливим для запобігання прогресування захворювання, проте внаслідок нечастої поширеності, кількість досліджень, які всебічно вивчали клінічні прояви та віддалені результати НАА із ураженням ЛА, залишається недостатньою [4].

Необхідно підкреслити, що рання діагностика НАА і ураження ЛА залишається складною, особливо у випадках ізольованого або початкового прояву ураження ЛА при НАА [5]. Незначна поширеність, гетерогенність, неспецифічність початкових симптомів чи асимптоматичний перебіг часто призводять до затримки встановлення діагнозу НАА і ураження ЛА [2, 3, 6, 7, 8] до розвитку у пацієнтів симптомів ЛГ, тромбозу або

недостатності правих відділів серця [7] та призначення своєчасного імуносупресивного лікування [8]. Так, розвиток симптомів НАА до виявлення ЛГ складав $12,3 \pm 4,8$ років (6-20 років) [7], а за даними іншого дослідження, затримка у встановленні діагнозу НАА у пацієнтів віком старше 40 років становила 44,8 місяця порівняно з 28,3 місяців у пацієнтів молодше 40 років ($p < 0,001$) [9]. Крім того, у 80 % пацієнтів спочатку були діагностовані інші захворювання, такі як легенева інфекція, туберкульоз легень, ідіопатична ЛГ та тромбоемболія ЛА. Таким чином, діагностика артеріїту ЛА у пацієнтів з НАА є складним завданням для лікарів [2].

Ціль: проаналізувати та узагальнити наявну інформацію щодо ураження ЛА при НАА для поліпшення діагностики та своєчасного призначення відповідного лікування з метою покращення прогнозу таких пацієнтів.

МЕТОДИ

Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed,

Google Scholar за ключовими словами за період 2007-2022 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 90 джерел, з них використано 43, які написані англійською мовою та відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

НАА – гранулематозний васкуліт великих судин, що вражає переважно аорту та її проксимальні гілки [10, 11]. Необхідно зазначити, що у патологічний процес може залучатися і ЛА та її гілки [12]. НАА та його наслідки призводять до значної захворюваності та смертності і потребують тривалого імуносупресивного лікування [13].

Ураження легеневої артерії

Ураження ЛА при НАА підвищує ймовірність неправильної або несвоєчасної діагностики внаслідок наявності неспецифічних респіраторних проявів та відсутності симптомів ураження інших артерій у разі ізольованого ураження ЛА [1]. За даними різних досліджень, ураження ЛА спостерігали у 5,7-66 % пацієнтів з НАА (табл. 1) [3, 12, 14, 15].

Цікаво, що найнижчі дані щодо ураження ЛА при НАА (5,7 % випадків) отримані у дослідженні, проведеному у Туреччині, що, можливо, можна пояснити генетичними та етнічними відмінностями, а відсутність ЛГ, за даними трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ), автори пояснюють малою кількістю хворих з артеріотом ЛА [15]. За результатами дослідження, ізольоване ураження ЛА виявлено у 19,4% пацієнтів [7], а вищі показники показали K. Toledano et al. – у 31,8 % випадків [1]. При порівнянні пацієнтів з НАА, що розвинувся в дитинстві і у дорослих, ураження ЛА за даними ангіопульмонографії відмічали у 11,9 % і 18,4 % без значущих статистичних відмінностей [19]. Окрім цього, тривалість захворювання була значно вищою у пацієнтів із ураженням ЛА, ніж у пацієнтів без такого (108,0 місяців (53,5; 222,0) проти 36,0 місяців (12,0; 120,0); $p = 0,038$). Пацієнти з НАА і тривалістю захворювання більше 5 років мали в 3,42 рази вищий ризик ураження ЛА, ніж пацієнти із тривалістю захворювання менше 5 років (кориговане відношення шансів, ВШ 3,42; 95% довірчий інтервал,

Таблиця 1

Частота ураження ЛА і ЛГ у пацієнтів з НАА

автор	Дослідження методи	Кількість в дослідженні		
		хворих	уражень ЛА	уражень ЛГ
Bicakcigil M. et al. [14]	Ангіопульмонографія, ЕхоКГ	248	6,9 %	12 % (з 184 пацієнтів)
Toledano K. et al. [1]	КТ-ангіографія, МР-ангіографія, ангіопульмоно-графія, аутопсія	47	у 31,8 % – ізольований артеріт ЛА	42,2 %
Yang L. et al. [16]	КТ-, МР-ангіографія, ЕхоКГ, ангіопульмонографія	566	14,7%	17,8%
Li J. et al. [17]	КТ-, МР-ангіографія	411	7,5 %. При візуалізації ЛА 45 хворим у 68,9 % з них виявлено ураження ЛА	-
Kalfa M. et al. [15]	Ангіопульмонографія, МР-ангіографія, ЕхоКГ	70	5,7 %	0
Yang J. et al. [2]	ЕхоКГ, КТ-ангіографія, ангіопульмонографія, перфузійна сцинтиграфія	815	6,3 % (зі збільшенням у часі до 10%)	У пацієнтів з ураженням ЛА – у 58,8 %
He Y. et al. [3]	ЕхоКГ, КТ-ангіографія, ангіопульмонографія	194	66 %	61,7 %
Kong X. et al. [12]	КТ-ангіографія, МР-ангіографія, ЕхоКГ, ПЕТ/КТ, перфузійна сцинтиграфія легень	216	25,93 %	15,74 %. У пацієнтів з ураженням ЛА – 50 %, без ураження – 5,63 %
Mukoyama H. et al. [4]	ЕхоКГ, КТ, МР-ангіографія, сцинтиграфія легень, катетеризація правих відділів серця	166	14,6 %	16,7 %
Xi X. et al. [18]	Методи з візуалізацією ЛА	126	15,9 %	-

Примітки: КТ – комп'ютерна томографія, МР – магнітно-резонансна томографія, ПЕТ – позитронно-емісійна томографія.

Ді 1,20-9,76; $p = 0,02$) [18]. До того ж, не отримано гендерних відмінностей у частоті ураження ЛА (5,6% у чоловіків проти 11,1% у жінок, $p = 0,396$) [20] і не виявлений зв'язок між ураженням ЛА та активністю захворювання [12], що підтверджено іншим випробуванням, проведеним у Китаї [21].

За даними дослідження [6], ураження ЛА зустрічається приблизно в 50 % випадків, яке частіше є безсимптомним, а за наявності симптомів, останні можуть бути різноманітними: біль у грудях, кашель, задишка та рідше – кровохаркання або легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) з недостатністю правого шлуночка.

Як було сказано вище, клінічні ознаки ураження ЛА є неспецифічними [1, 2] і можуть маскуватися симптомами ураження аорти та її гілок. Респіраторні симптоми були представлені у вигляді задишки (75,5 %), болю у грудях (48,9 %), кровохаркання (42,2 %) та кашлю (17,7 %) [1], що підтверджують дані іншої роботи, за якими найбільш поширеними симптомами у пацієнтів з ураженням ЛА були задишка (70,6 %), кашель (66,7 %), кровохаркання (47,1 %) та біль у грудях (45,1 %) [2]. У 82,4 % пацієнтів з НАА і ураженням ЛА, за даними комп'ютерної томографії (КТ), виявлено патологію паренхіми легень, що побічно може вказувати на ураження ЛА [2]. Меншу частоту (у 37,5 % пацієнтів) ураження легеневої паренхіми (наприклад, мозаїчність легеневого малюнка, інфаркт легень, бронхоектатична хвороба) в ділянці, що відповідає ураженню ЛА, показали інші дослідники [12]. Ранні клінічні прояви, такі як рецидивуюча лихоманка, біль у грудях, кровохаркання та рецидив субплевральних клиноподібних тіней на КТ органів грудної клітки, повинні спонукати до подальшого обстеження для виключення/підтвердження артеріїту ЛА до розвитку ЛГ у пацієнтів із НАА [2].

При порівнянні пацієнтів із ураженням ЛА та без такого, у першій групі значно частіше спостерігали задишку (25,0 % проти 8,6 %; $p = 0,043$), ЛАГ (16,7 % проти 0,0 %; $p < 0,001$), ішемічну хворобу серця (29 % проти 9,3 %; $p = 0,018$), респіраторну інфекцію (25,0 % проти 6,0 %; $p = 0,009$) та інфекцію нетуберкульозної етіології (20,8 % проти 0,8 %; $p < 0,001$), а достовірно рідше – стеноз ниркової артерії (0 % проти 17 %, $p = 0,007$) [4].

Як відомо, ураження ЛА спричиняє ЛГ та правошлуночкову недостатність, а аневризма ЛА може викликати небезпечну для життя легеневу кровотечу. Окрім того, можуть розвиватися фістули між ЛА та бронхіальними артеріями, коронарними артеріями або аортою [22].

Китайськими дослідниками встановлено, що застійна серцева недостатність (СН) була пов'язана з ураженням ЛА (11,0 %), помірно та важкою аортальною регургітацією (11,7 %) [16].

Легенева гіпертензія

Ураження ЛА при НАА часто ускладнюється ЛГ, що призводить до вищого ризику смертності [2, 3, 23]. Як відомо, розвиток ЛГ призводить до зростання ризику смертності у 7 разів при багатьох клінічних станах [24]. За даними різних досліджень (табл. 1), частота ЛГ при НАА складала 0-61,7 % випадків [3, 4, 14, 15, 16].

Як сказано вище, ЛА уражається приблизно у 50 % хворих з НАА, однак клінічно виражена ЛАГ спостерігається приблизно у чверті цих випадків [14]. В інших випадках виявляють посткапілярну ЛГ, що асоційована з ураженням лівої половини серця (наприклад, аортальна недостатність або гіпертензивна кардіоміопатія). За даними дослідження, у пацієнтів при проведенні сцинтиграфії порушення перфузії виявлено у 57 %, тоді як тільки 21 % з них мали симптоми ураження ЛА [25]. Ретроспективний аналіз показав, що серед пацієнтів з НАА та ЛГ, у 75,0 % з них діагностували артеріїт ЛА і у 25,0 % – патологію лівої половини серця. Також показано, що рівень ендотеліну 1 у сироватці крові незалежно корелював з систолічним тиском в ЛА ($r = 0,33$, $p = 0,04$) [7].

У пацієнтів з НАА частіше виявляють ЛГ при ураженні ЛА, ніж без такого. У огляді [1] у 42,2 % пацієнтів з ураженням ЛА діагностували ЛГ. Ці дані підтверджують результати дослідження, за якими пацієнти з НАА та ураженням ЛА мали вищий ризик розвитку ЛГ, ніж пацієнти без ураження ЛА (61,7 % проти 7,6 %, $p < 0,001$) [3].

За даними роботи, ураження ЛА спостерігали у 25,93 % пацієнтів із залученням у патологічний процес легеневого стовбура, правої та лівої ЛА, дольових, сегментарних та субсегментарних гілок ЛА. У пацієнтів з НАА приблизно у 15 % виявляли ЛГ, а при ураженні ЛА – у 50 %. З-поміж пацієнтів із ураженням ЛА у 50 % з них діагностували ЛГ, яка була оцінена як «важка» у 16,07 %, «помірна» – у 17,86 % і легка – у 16,07 %. У 35,71 % пацієнтів встановлений III функціональний клас (ФК) СН за NYHA і IV клас – у 10,71 % [12].

Довша тривалість захворювання та більш важкі симптоми спостерігали у пацієнтів з ураженням ЛА із ЛГ, ніж у пацієнтів з ураженням ЛА без ЛГ. У групі з ураженням ЛА та ЛГ частіше зустрічалося відчуття стиснення в грудях і задишка, виявлені коротша 6-хвилинна дистанція ходьби і вищі бали за шкалою Борга, ніж у групі ураження ЛА

без ЛГ. Аналіз методів з візуалізацією ЛА показав, що у пацієнтів було п'ять різних уражень ЛА (стеноз, оклюзія, потовщення судинної стінки, тромбоз *in situ* та аневризма), але аневризми виявлені лише у пацієнтів із ураженням ЛА та з ЛГ (у 42 % випадків). У порівнянні з пацієнтами з ураженням ЛА без ЛГ, у пацієнтів з ураженням ЛА з ЛГ, як правило, частіше спостерігали оклюзію, але рідше – потовщення судинної стінки [23].

У пацієнтів з ураженням ЛА та ЛГ частіше спостерігали задишку, кровохаркання та набряки нижніх кінцівок (усі $p < 0,05$), ніж без ЛГ. Також пацієнти з ураженням ЛА мали менше симптомів, пов'язаних із ішемією та таких ознак, як запаморочення (18,0 % проти 34,8 %, $p = 0,009$), кульгавість кінцівок (19,5 % проти 39,4 %, $p = 0,003$), артеріальна гіпертензія (47,7 % проти 77,3 %, $p < 0,001$) та інсульт (3,9 % проти 15,2 %, $p = 0,005$). Пацієнти з ЛГ також мали вищу частоту двостороннього ураження ЛА (84,8 % проти 34,7 %, $p < 0,001$) та вищий індекс обструкції ЛА [23 (міжквартильний діапазон 20-27) проти 10 (6-15), $p < 0,001$]. Окрім того, множинне ураження гілок ЛА було більш поширеним, ніж залучення однієї гілки ЛА (89,1% проти 10,9 %). Частіше уражалася дольова ЛА (75,8 %), потім – головна ЛА (49,2 %) та сегментарні гілки ЛА (48,4 %) [3].

За даними дослідження [2], при порівнянні пацієнтів з ЛГ група хворих без ЛГ характеризувалася меншою тривалістю захворювання; вищою частотою таких симптомів, як лихоманка, біль у грудях, кровохаркання та підвищеною швидкістю осідання еритроцитів і більшою частотою субплевральних клиноподібних тіней на КТ грудної клітки ($p < 0,05$), що вказує на те, що у пацієнтів без ЛГ була рання та активна стадія запалення.

У літературі є повідомлення про ураження ЛА при НАА у якості початкових проявів, яке спочатку було діагностоване як рецидивуюча тромбоемболія ЛА, а діагноз НАА встановлений згодом [26]. Тому подальша оцінка та діагностичний пошук ураження легень показані всім пацієнтам із НАА [27], оскільки при ЛАГ спостерігають несприятливий прогноз, рання її діагностика є важливою; так як клінічні ознаки ЛАГ неспецифічні. Так, на основі ЕхоКГ-оцінки, ЛГ виявлена у 12 % пацієнтів з НАА у дослідженні, проведеному у Туреччині [14] і у 42,2 % пацієнтів з артеріїтом ЛГ [1].

За даними корейських дослідників, встановлено, що активність захворювання відіграє важливу роль у розвитку патології серцево-судинної системи при НАА, включаючи ЛГ. Пацієнти

з високою активністю НАА мали вищу серцево-судинну захворюваність порівняно з пацієнтами з низькою активністю захворювання [28]. Проте в іншому дослідженні не встановлений зв'язок між активністю захворювання і значеннями систолічного тиску в ЛА, хоча кількість хворих з активним захворюванням була низькою у цьому дослідженні. Автори зазначають, що на результати дослідження вплинули деякі обмеження, серед яких: невелика вибірка пацієнтів з НАА, дуже низький відсоток пацієнтів з активним захворюванням (8,6 %) [15].

У літературі описаний випадок ураження ЛА і розвитку важкої ЛГ (100 мм рт. ст. за даними ЕхоКГ) у 28-річної жінки із НАА. Необхідно зазначити, що 5 років тому пацієнтка лікувалася з приводу туберкульозу легень. Призначення метилпреднізолону, азатиоприну та імплантація стенту в ліву ЛА призвело до покращення гемодинамічних показників і клінічних симптомів [29]. Також описаний розвиток задишки і лихоманки у 40-річної жінки з Японії, у якої за даними КТ виявили ділянки несегментарної консолидації та матового скла в субплевральних ділянках лівої легені, яку лікували як пневмонію, а згодом виникли ділянки консолидації і у правій легені. Діагноз НАА встановлений через 5 років, коли було виявлено потовщення стінки дуги аорти та її гілок і оклюзія лівої підключичної артерії. Окрім того, спостерігали потовщення стінок основної та правої ЛА і оклюзію лівої ЛА. На додаток до цих результатів візуалізації, виявлені НЛА В52 та асиметрія артеріального тиску на руках. Автори зазначають, що у даної хворої початковим ураженням був гранулематозний артеріїт ЛА до поширення патологічного процесу на аорту. А ураження ЛА спричинило субплевральну консолидацію лівої легені (вторинної по відношенню до інфаркту легені). Цей випадок підтверджує, що ураження ЛА при НАА слід виключати при виявленні незрозумілої патології легень [27].

Причинами розвитку ЛГ при НАА із розвитком артеріїту ЛА є стеноз, оклюзія або тромбоз ЛА; також може відігравати роль збільшення жорсткості судинної стінки ЛА [5, 7, 12]. При НАА і ураженні ЛА може розвиватися тромбоз *in situ*, який може бути викликаний локальним запаленням, пошкодженням ендотелію і порушенням кровотоку [5, 12]. Необхідно зазначити, що при НАА ЛГ може розвиватися не тільки внаслідок артеріїту ЛА, що класифікується як ЛАГ [12], а й через наявність патології лівої половини серця [7]. Дані дослідження підтверджують, що ЛГ є прямим

результатом ураження ЛА, а половина пацієнтів з ураженням ЛА мали ЛГ. Серед них частота ЛГ, що пов'язана з патологією лівих відділів серця була вищою, ніж з тромбозом ЛА [12], що відповідає даним інших дослідників [7].

Діагностика

У разі наявності у пацієнта симптомів чи ознак, що вказують на НАА, хворого потрібно направити до спеціалістів для подальшого обстеження і ведення. Як сказано вище, більшість симптомів при НАА неспецифічні, тому у таких випадках необхідне ретельне обстеження артерій із застосуванням методів діагностики з візуалізацією. Необхідно зазначити, що золотого стандарту діагностики НАА немає [30]. Діагноз НАА базується на основі критеріїв Американського коледжу ревматологів 1990 р. [31].

Згідно з настановою EULAR 2018 року, рекомендованими методами дослідження з візуалізацією є: ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія (МРТ), КТ і позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою. Відповідно до цих рекомендацій, методом дослідження першої лінії є МРТ; а КТ або ПЕТ використовуються у якості альтернативних методів. За необхідності можуть використовуватися додаткові дослідження та/або додаткові методи з візуалізацією. Конвенціональна ангіографія не рекомендується для діагностики первинних системних васкулітів, що уражають судини великого калібру, оскільки вона замінена вищенаведеними методами візуалізації. Конвенціональна ангіографія була золотим стандартом діагностики упродовж тривалого часу, але є інвазивним методом і пов'язана з високим рівнем ризику ускладнень у порівнянні з іншими методами з візуалізацією та не дає можливості оцінити морфологію стінки артерій, хоча дає інформацію про зміни їх просвіту [32].

ЕхоКГ – це простий і неінвазивний метод дослідження, за допомогою якого можна оцінити структуру та функцію серця, оцінити систолічний тиск в ЛА та ін. [33]. Добре відомо, що катетеризація правих відділів серця є золотим стандартом діагностики ЛГ, який є інвазивним методом, а трансторакальна ЕхоКГ повинна проводитися у всіх випадках при підозрі на ЛГ [34]. У дослідженні [3] за допомогою мультіваріантного аналізу встановлено, що систолічна дисфункція правого шлуночка є предиктором смертності пацієнтів з НАА і ураженням ЛА (відношення ризиків, ВР 3,189 (1,207-8,428) ($p = 0,019$), тому ЕхоКГ повинна проводитися регулярно у всіх пацієнтів з НАА та ЛГ. Окрім того, трансторакальна ЕхоКГ може бути корисним неінвазивним тестом діагностики ураження ЛА. Характерні зміни, які спостерігали за даними ЕхоКГ ЛА, включали: стеноз, оклюзію, звивистість, дилатацію, дефекти наповнення та потовщення інтими [33].

Ураження ЛА встановлювали за допомогою перфузійної скінтиграфії легень на основі порушення перфузії [1, 2, 12, 25] та виявлення стенозу, оклюзії, потовщення стінки артерій, постстенотичної дилатації, аневризми та нерівності просвіту артерій за допомогою КТ або МРТ і/або ангіопульмонографії [1, 23]. Для виявлення патології ЛА у деяких випадках необхідне використання декількох методів візуалізації [4, 12].

Дані досліджень показали, що стеноз або оклюзія була найпоширенішим видом ураження ЛА при НАА [3, 7, 12, 18]. Результати досліджень з візуалізацією ЛА у пацієнтів з НАА та ураженням ЛА наведені у таблиці 2. У 86,27 % у пацієнтів з НАА та артерітом ЛА виявлені стеноз чи оклюзія за даними КТ-ангіографії, ангіопульмонографії [2]. Ураження ЛА діагностують у вигляді оклюзії/субоклюзії (88,9 %), стенозу (58,3 %) та

Таблиця 2

Дані методів з візуалізацією легеневої артерії (ангіопульмонографія, КТ-, МР-ангіографія) при неспецифічному аортоартеріїті

Дослідження	Кількість хворих	Стеноз, %	Стеноз і оклюзія, %	Субоклюзія / оклюзія, %	Дилатація, %	Аневризма, %	Тромбоз, %	Потовщення судинної стінки, %
Yang L. et al. [16]	566	3,4	-	5,7	5,1	0,2	-	0,4
Wang X. et al. [7]	48	58,3	-	88,9	27,8	-	-	--
Li J. et al. [17]	45	37,8	57,8	31,1	2,2	0	-	-
He Y. et al. [3]	194	-	-	-	-	3,1	3,9	-
Kong X. et al. [12]	105	34,29	-	11,43	23,81	-	9,52	5,71
Mukoyama H. et al. [4]	166	33,3	-	54,2	12,5	-	8,3	8,3

постстенотичної дилатації (27,8 %) [7]. Ці дані підтверджують результати дослідження, за якими оклюзія була найчастішим типом ураження ЛА (54,2 % випадків), потім – стеноз ЛА (33,3 %) і дилатація ЛА (12,5 %) [4]. Необхідно зазначити, що аневризми були виявлені лише у пацієнтів із ураженням ЛА із ЛГ у 42 % випадків. У порівнянні з пацієнтами з ураженням ЛА без ЛГ, у пацієнтів з ураженням ЛА та з ЛГ, як правило, спостерігали оклюзію, рідше – потовщення судинної стінки [23].

За даними методів візуалізації, частіше спостерігали ураження правої ЛА, ніж лівої ЛА та стовбура ЛА у пацієнтів з НАА та ЛГ [7]. Ці дані підтверджують результати дослідження, за якими правостороннє ураження ЛА був переважачим типом [4]. 92,6 % пацієнтів з НАА мали ураження правої ЛА, лівої ЛА – у 22,2 % і лише 7,4 % – стовбура ЛА. Одностороннє ураження виявили у 77,7 % пацієнтів [33]. Однак отримані й інші дані, за якими більшість пацієнтів з ураженням ЛА (65,6 %) мали двостороннє ураження ЛА. Серед інших (34,4 %) пацієнтів патологію правої ЛА виявляли у 25,0 %, а лівої – у 9,4 %. Ураження декількох гілок ЛА спостерігали частіше, ніж однієї (89,1 % проти 10,9 %). Стеноз правої ЛА діагностували у 21,9 %, лівої ЛА – 11,7 %. Аневризма та тромбоз *in situ* в ЛА виявлені в 3,1 % та 3,9 % пацієнтів, відповідно [3]. У таблиці 3 наведена частота локалізації ураження ЛА при НАА.

Також необхідно зазначити, що, за даними ангіографії, у пацієнтів з НАА переважаючим анато-

мічним типом ураження судин був V (36,4 %) і I (26,4 %), а у пацієнтів з ураженням ЛА – Па (33,3 %) і Пб (23,8 %), а без ураження ЛА – V (38,7 %) і I (28,6 %) типи [4], що частково підтверджують результати іншої роботи [3]. У пацієнтів з НАА і ураженням ЛА при порівнянні з хворими без патології ЛА відмічали тенденцію до частішого поширення Па типу ураження судин (8,6 % проти 1,5 %, $p = 0,062$) [3]. Частота анатомічних типів ураження артерій у пацієнтів з НАА залежно від наявності чи відсутності патології ЛА наведена у таблиці 4.

Лікування

Фармакологічна терапія. Більшість пацієнтів з НАА потребують медикаментозної терапії (терапія I лінії), основою якої у активній фазі є глюкокортикоїди (ГК) [13, 36], яким рекомендовано лікування високими дозами ГК для індукції ремісії НАА [30]. Встановлено, що рання інтенсивна терапія високими дозами ГК приводить до клінічного поліпшення практично у всіх пацієнтів та індукуює ремісію у приблизно 60 % пацієнтів [13]. Однак є дані, що у 46-84 % пацієнтів необхідна комбінована терапія для досягнення та підтримки ремісії [36]. У якості допоміжного засобу при терапії ГК можуть використовуватися азатиоприн і метотрексат, додавання яких до ГК може допомогти покращити контроль активності захворювання та полегшити зниження кумулятивної дози ГК. Для лікування НАА також використовують імунобіологічні препарати, такі як тоцилізумаб, ритуксимаб та інфліксимаб [18, 37]. Згідно

Таблиця 3

Локалізація ураження легеневої артерії при неспецифічному аортоартеріїті

Дослідження	Права ЛА, %	Ліва ЛА, %	Білатеральне ураження, %
Мукояма Н. et al. [4]	45,8	16,7	37,5
He Y. et al. [3]	25,0	9,4	65,6
Kong X. et al. [12]	36,19	31,43	32,38

Таблиця 4

Частота анатомічних типів ураження судин у пацієнтів з НАА залежно від наявності чи відсутності патології ЛА

Тип*	Дослідження					
	Мукояма Н. et al. [4]		He Y. et al. [3]		Kong X. et al. [12]	
	З ураженням ЛА	Без ураження ЛА	З ураженням ЛА	Без ураження ЛА	З ураженням ЛА	Без ураження ЛА
I	3 (14,3%)	34 (28,6%)	29 (22,7%)	18 (27,3%)	9 (16,07%)	52 (32,5%)
Па	7 (33,3%)	18 (15,1%)	11 (8,6%)	1 (1,5%)	3 (5,36%)	9 (5,63%)
Пб	5 (23,8%)	9 (7,6%)	11 (8,6%)	5 (7,6%)	14 (25,0%)	11 (6,88%)
III	1 (4,8%)	6 (5,0%)	6 (4,7%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	12 (7,50%)
IV	0 (0,0%)	6 (5,0%)	9 (7,0%)	10 (15,2%)	2 (3,57%)	10 (6,25%)
V	5 (23,8%)	46 (38,7%)	62 (48,4%)	31 (47,0%)	28 (50,0%)	66 (41,25%)

Примітка: * – Анатомічні типи ураження судин [35].

оновлених рекомендацій EULAR 2018 р. фармакологічного лікування НАА, терапію для індукції ремісії при активному захворюванні слід розпочати негайно високими дозами ГК (40-60 мг/добу еквівалент преднізолону). При досягненні контролю над активністю захворюванням рекомендовано зменшити дозу ГК до цільової дози 15-20 мг/добу протягом 2-3 місяців і через 1 рік до ≤ 10 мг/добу. Клінічний досвід показує, що початкова доза 40-60 мг на добу підходить для більшості пацієнтів, тоді як пацієнти з більш локалізованим захворюванням можуть реагувати на нижчі початкові дози ГК 25-30 мг на добу [30].

Усім пацієнтам із НАА слід призначати небіологічні хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП) в комбінації з ГК. Тоцилізумаб або інгібітори фактора некрозу пухлини можуть бути розглянуті у випадку рецидивуючого або рефрактерного захворювання, незважаючи на звичайну терапію ХМАРП [30].

Ключову роль у лікуванні пацієнтів з НАА відіграє агресивна стабілізація активності захворювання і зменшення прогресування та покращення прогнозу пацієнтів з НАА-асоційованим ураженням ЛА і ЛГ. Пацієнти, що знаходились на терапії ГК в анамнезі, як правило, мали нижчу частоту ЛГ, ніж без такої в анамнезі (50 % проти 67 %, $p = 0,066$) [3]. Згідно з результатами роботи [28], пацієнти в активній фазі захворювання мали більш високу частоту ЛГ та вираженої недостатності аортального клапана, а також вищий рівень N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP), тому більш широке використання імуносупресивних препаратів і біологічних препаратів може покращити прогноз пацієнтів з ураженням ЛА та ЛГ [3].

Пацієнти з ураженням ЛА повинні перебувати під наглядом команди експертів [12]. Ведення пацієнтів з ЛГ базується на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського респіраторного товариства 2015 року [34]. Стратегія лікування пацієнтів з НАА з ЛГ включає ГК, імуносупресивну терапію, антикоагулянтну терапію та ЛАГ-таргетну терапію [7, 12, 38] та ревазуляризацію [7]. Згідно оновлених 2018 EULAR рекомендацій, антитромбоцитарну або антикоагулянтну терапію не слід рутинно застосовувати для лікування НАА, якщо немає показів з інших причин (наприклад, ішемічна хвороба серця або цереброваскулярна хвороба тощо) [30]. Антикоагулянтна терапія показана пацієнтам з тромбозом ЛА. Окрім того, результати дослідження [12] показали, що такі симптоми, як

тиск в ЛА та функція серця, помітно покращилися при використанні специфічної терапії ЛАГ у більшості пацієнтів. Позитивні результати отримані при застосуванні у пацієнтів із ЛГ препаратів, які схвалені для лікування ЛГ, які отримані у дослідженні [38]. Так, встановлено зменшення рівня NT-proBNP та покращення гемодинамічних показників [38]. Проте є дані, що призначення специфічної терапії ЛГ не призвело до значущого покращення виживаності пацієнтів у порівнянні з тими, які її не отримували ($p = 0,414$), однак автори зазначають, що терапевтичний ефект специфічної терапії ЛГ необхідно оцінити за даними наступних досліджень [3].

Інтервенційне лікування

Деяким категоріям пацієнтів з ЛГ і стенозом ЛА, окрім медикаментозного лікування, за показаннями може бути проведена ревазуляризація легень, яку слід виконувати в експертному центрі [7, 39]. При НАА планові ендovasкулярні втручання або реконструктивні операції слід виконувати у фазі стабільної ремісії. Однак дисекція артерій або критична судинна ішемія вимагає термінового направлення до судинних хірургів [30]. Необхідно підкреслити, що запалення під час ревазуляризації підвищує ймовірність ускладнень у пацієнтів з НАА (ВШ, 7,48; 95 % ДІ, 1,42-39,39; $p = 0,04$) [40], зокрема, рестеноз стента [41].

Втручання при вираженому стенозі ЛА включають ангіопластику, імплантацію стента та шунтування [37]. Після проведення перкутанної транслюмінальної ангіопластики (ПТА) ЛА середній тиск в ЛА знизився з $53,4 \pm 15,8$ мм рт. ст. до $38,4 \pm 12,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 29 місяців у пацієнтів спостерігали зменшення симптомів та покращення об'єктивних даних, зокрема, покращилися функціональний клас (ФК) СН за NYHA та тест зі 6-хвилинною ходьбою (у порівнянні з вихідним рівнем, всі $p < 0,01$) [39]. За даними іншого дослідження, ПТА ЛА проведена 21,9 % пацієнтам, показанням до якої були виражений стеноз ЛА з тяжкою ЛГ. Після процедури середній тиск в ЛА знизився з 53 ± 17 мм рт.ст. до 41 ± 13 мм рт.ст. ($p < 0,001$), і у 22 % цих пацієнтів середній тиск в ЛА був < 30 мм рт.ст. [3].

Метою дослідження [41] було дослідити довгострокову ефективність ПТА ЛА в лікуванні стенозу ЛА у пацієнтів з НАА і ЛГ. Показаннями до ПТА ЛА були: зменшення діаметру ЛА > 70 %; середній тиск у ЛА > 30 мм рт.ст., легеневий судинний опір $> 3,75$ Wood одиниці ($300 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$); ФК за ВООЗ ≥ 2 ; нормальна швидкість осідання

еритроцитів (ШОЕ) та нормальний рівень С-реактивного білка. Результати дослідження показали, що після ПТА ЛА спостерігали покращення клінічної картини, толерантності до фізичного навантаження і параметрів гемодинаміки у пацієнтів з НАА із стенозом ЛА та з ЛГ. Що важливо, частота реперфузійного набряку легень зменшилася і жоден пацієнт не помер від ускладнень, пов'язаних з ПТА ЛА при використанні оцінки тиску заклинювання в ЛА [41].

Можливими ускладненнями, що пов'язані з процедурою, можуть бути, зокрема, реперфузійне пошкодження та реперфузійний набряк легень [39, 41], який спостерігали у 6,3-7,1 % випадків [39, 41, 42] та рестеноз [41]. Комбінований підхід з використанням оцінки тиску заклинювання в ЛА та індексу прогностичної оцінки набряку легень (pulmonary edema predictive scoring index, PEPSI) значно знижував розвиток реперфузійного набряку легень та судинні ускладнення [42].

Прогноз

Як було зазначено вище, ураження ЛА та розвиток ЛГ при НАА погіршує прогноз пацієнтів [1, 2, 18] та призводить до підвищення смертності [41]. Так, смертність у пацієнтів з ураженням ЛА складала 20,5 % та з ЛАГ – 33,3 % [1]. Показано, що пацієнти без ЛГ мали значно нижчі показники смертності та повторної госпіталізації, ніж з ЛГ (9,5 % проти 33,3 %). Аналіз виживаності за методом Каплана-Мейєра показав, що ризик смерті або повторної госпіталізації значно зменшувалися, якщо систолічний тиск в ЛА був <100 мм рт.ст. Регресійний аналіз Кокса показав, що ризик смерті або повторної госпіталізації зна-

чно збільшувалися, якщо систолічний тиск в ЛА був ≥ 100 мм рт.ст. у пацієнтів з артеріітом ЛА після коригування (демографічні дані, систолічний тиск в ЛА, ШОЕ, С-реактивний білок, наявність або відсутність позалегенового ураження) (ВР 18,00; 95 % ДІ 3,51-92,29; $p = 0,001$) [2].

Китайські дослідники теж показали погіршення прогнозу у пацієнтів з ЛГ. Одно-, трьох- та п'ятирічна виживаність у пацієнтів з ураженням ЛА з і без ЛГ складала 93,3 % проти 98,0 %, 82,3 % проти 98,0 %, і 69,0 % проти 92,5 %, відповідно. Аналіз за методом Каплана-Мейєра показав, що пацієнти з ураженням ЛА та ЛГ мали вищу ймовірність смерті під час спостереження (медіана 38 міс) (log-rank test: $p = 0,002$) (рис. 1). Пацієнти в групі без ЛГ та без патології лівої половини серця (1 група) мали набагато кращий прогноз. В однофакторному аналізі Кокса смертність була у 7 разів вище у пацієнтів з ЛГ, ніж без неї (ВР 7,003; 95 % ДІ 1,637-30,218, $p = 0,009$). Багатоваріантний аналіз показав, що тривалість захворювання (ВР 1,004; 95 % ДІ 1,001-1,007, $p = 0,047$), СН III/IV ФК за NYHA (ВР 4,201; 95 % ДІ 1,269-13,911, $p = 0,019$), систолічна дисфункція правого шлуночка (ВР 3,189; 95 % ДІ 1,207-8,428, $p = 0,019$) та дихальна недостатність (ВР 3,601; 95 % ДІ 1,416-9,154, $p = 0,007$) були незалежно пов'язані із смертністю хворих на НАА та ураженням ЛА [3].

Загальна 1-, 3- та 5-річна виживаність пацієнтів з ЛГ, асоційованою з НАА, становила 94,0 %, 83,2 % і 77,2 %, відповідно. У більшості випадків причиною смерті була правощлуночкова СН. Предикторами, що пов'язані з підвищеним ризиком смерті від усіх причин, були синкопе (скори-

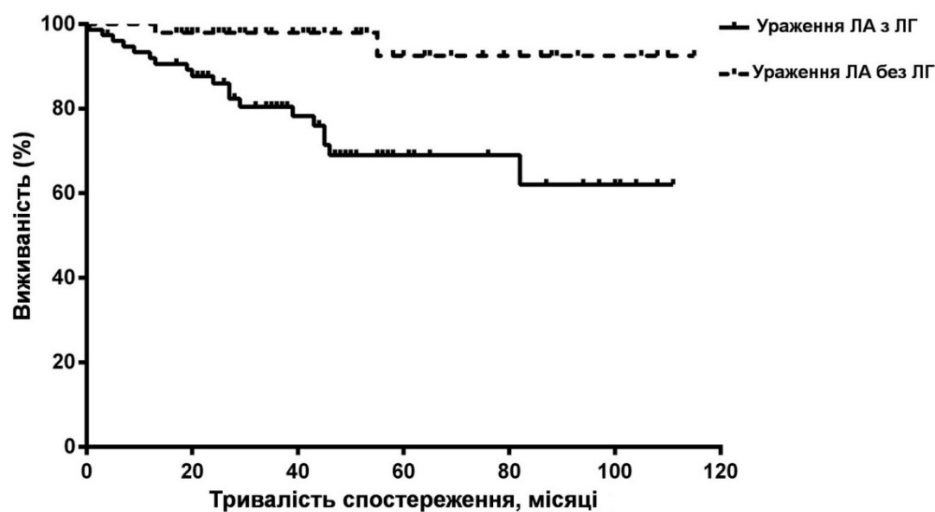


Рис. 1. Порівняння показників виживаності пацієнтів з ураженням ЛА і без ЛГ. Ризик смертності від усіх причин був значно вищим у пацієнтів з ЛГ ($p = 0,002$).

Адаптовано за Y. He et al. [3] (з дозволу редакції)

гований ВР 5,38; 95 % ДІ 1,77-16,34), $p = 0,003$), рівень NT-proBNP (скоригований ВР 1,04; 95 % ДІ 1,03-1,06, $p < 0,001$) і середній тиск у правому передсерді (скоригований ВР 1,07; 95 % ДІ 1,01-1,13, $p = 0,015$) [38].

Однак за даними іншого дослідження, наявність ураження ЛА не призвело до зростання смертності, можливо, через невеликий розмір вибірки [4]. D.N. Показано, що залучення у патологічний процес серця і легень не було суттєво пов'язано зі збільшенням смертності, але наявність ЛГ за даними ЕхоКГ асоційована з 13-кратним збільшенням ризику хірургічних втручань (ВР 12,9; 95 % ДІ 1,86- 89,14); $p = 0,01$) [43].

ВИСНОВКИ

Отже, ураження ЛА при НАА часто зустрічається у пацієнтів з НАА, яке, однак, нерідко діагностується із затримкою. Залучення у патологічний процес ЛА може призводити до розвитку ЛГ, СН, ураження паренхіми легень та погіршення прогнозу таких пацієнтів, тому важливим є рання діагностика та своєчасне відповідне лікування для зменшення захворюваності та смертності внаслідок ураження ЛА при НАА. Окрім того, повинен проводитися регулярний моніторинг легеневого кровотоку та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Toledano K, Guralnik L, Lorber A, Ofer A, Yigla M, Rozin A, Markovits D, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011; 41(3):461-470. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.001
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017211001521?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803399/>
- Yang J, Peng M, Shi J, Zheng W, Yu X. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension. *BMC pulmonary medicine*. 2019; 19(1):225. DOI: 10.1186/s12890-019-0983-7
View at:
Publisher Site: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0983-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775708/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881988/>
- He Y, Lv N, Dang A, Cheng N. Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2020; 47(2):264-272. DOI: 10.3899/jrheum.190045
View at:
Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/47/2/264.full.pdf>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092716/>
- Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, Yoshifuji H. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis research & therapy*. 2021; 23(1):293. DOI: 10.1186/s13075-021-02675-9
View at:
Publisher Site: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-021-02675-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857042/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8641170/>
- Akatsuka T, Yamada N, Nakamori S, Ando M, Ishikawa H, & Dohi K. Time Trajectory of Pulmonary Artery Involvement in Takayasu Arteritis Confirmed by Histopathology. *JACC. Case reports*. 2021; 3(10):1294-1296. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.04.040
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666084921004988?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34471881/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8387802/>
- Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, Lambert M, Redheuil A, Mirault T, Collaborators French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet journal of rare disease*. 2021; 16(Suppl 3):311. DOI: 10.1186/s13023-021-01922-1
View at:
Publisher Site: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01922-1>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284801/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8293493/>
7. Wang X, Dang A, Chen B, Lv N, Liu Q. Takayasu arteritis-associated pulmonary hypertension. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(3):495-503. DOI: 10.3899/jrheum.140436
 View at:
 Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/42/3/495.full.pdf>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593224/>
8. Stojanović M, Perić-Popadić A, Rašković S, Bolpačić J, Vučković M, Tomić Spirić V, Bogić M. Late Diagnosis of Takayasu Arteritis with Cardiac Involvement: Case Report. *South East European Journal of Immunology*. 2015; 1(1): 1-4. DOI: 10.3889/seejim.2015.20005
 View at:
 Publisher Site: <https://seejim.eu/index.php/seejim/article/view/seejim.2015.20005>
9. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, Warrington KJ. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2013; 88(8):822-830. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025
 View at:
 Publisher Site: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00373-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00373-X/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849994/>
10. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017 Jul-Aug; 46(7-8 Pt 2):e197-e203. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.034
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498217303184?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756072/>
11. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2022;18(1):22-34. DOI: 10.1038/s41584-021-00718-8
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00718-8>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853411/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633913/>
12. Kong X, Ma L, Lv P, Cui X, Chen R, Ji Z, Chen H, Lin J, Jiang L. Involvement of the pulmonary arteries in patients with Takayasu arteritis: a prospective study from a single centre in China. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):131. DOI:10.1186/s13075-020-02203-1
 View at:
 Publisher Site: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-020-02203-1>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503678/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275430/>
13. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):1000-9. DOI: 10.1002/art.22404
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.22404>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17328078/>
14. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, Ozer HT, Seyahi E, Akar S, Onen F, Cefle A, Aydin SZ, Yilmaz N, Onat AM, Cobankara V, Tunc E, Ozturk MA, Fresko I, Karaaslan Y, Akkoc N, Yücel AE, Kiraz S, Keser G, Inanc M, Direskeneli H. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S59-64.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=131>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646348/>
15. Kalfa M, Emmungil H, Musayev O, Gündüz ÖS, Yılmaz Z, İnal V, Akar S, Akkoç N, Önen F, Kayıkçıoğlu M, Keser G, Aksu K. Frequency of pulmonary hypertension in transthoracic echocardiography screening is not increased in Takayasu arteritis: Experience from a single center in Turkey. *European journal of rheumatology*. 2018;5(4):249-253. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17052
 View at:
 Publisher Site: <https://eurjrheumatol.org/en/frequency-of-pulmonary-hypertension-in-transthoracic-echocardiography-screening-is-not-increased-in-takayasu-arteritis-experience-from-a-single-center-in-turkey-133169>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501851/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267748/>

16. Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin F, Song L, Guan T, Wu H, Xu L, Liu Y, Zhou X, Bian J, Hui R, Zheng D. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *The Journal of rheumatology*. 2014; 41(12):2439-2446. DOI: 10.3899/jrheum.140664
View at:
Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/41/12/2439.full.pdf>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274886/>
17. Li J, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis research & therapy*. 2017; 19(1):107. DOI: 10.1186/s13075-017-1307-z
View at:
Publisher Site: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1307-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545566/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445478/>
18. Xi X, Du J, Liu J, Zhu G, Qi G, Pan L. Pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis: a retrospective study in Chinese population. *Clinical rheumatology*. 2021; 40(2):635-644. DOI: 10.1007/s10067-020-05271-5
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-05271-5>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643055/>
19. Danda D, Goel R, Joseph G, Kumar ST, Nair A, Ravindran R, Jeyaseelan L, Merkel PA, Grayson PC. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14; 60(5):2246-2255. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa569.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/5/2246/5975187?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179052/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8599811/>
20. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, Cha HS, Sung K, Kim YW, Kim SM, Choe YH, Kim DK. Gender differences in clinical and angiographic findings of patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr; 33(2 Suppl 89):S132-7.
View at:
Publisher Site: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8973>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016764/>
21. Lü R, Yu CL, Li J, Wen DD, Zheng MW. [CT findings and clinical features of Takayasu's arteritis with pulmonary artery involvement]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Jun 20; 97(23):1796-1800. [in Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.008
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648001/>
22. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J*. 2007; 28(15):1797-804. DOI:10.1093/eurheartj/ehm193
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/15/1797/474671?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562669/>
23. Gong J, Yang Y, Ma Z, Guo X, Wang J, Kuang T, Yang S, Li J, Miao R, Huang K. Clinical and imaging manifestations of Takayasu's arteritis with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study in China. *International journal of cardiology*. 2019; 276:224-229. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.047
View at:
Publisher Site: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)32268-X/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)32268-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172475/>
24. Ryan JJ, Rich JD, Maron BA. Building the case for novel clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2015; 8(1):114-123. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001319
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001319>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604559/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304412/>
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304412/pdf/nihms646607.pdf>
25. Mekinian A, Lambert M, Huglo D, Devos P, Mirault T, Steinling M, Hachulla E, Hatron PY. Pulmonary perfusion scintigraphy: a tool to detect the presence of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2012; 41(2):e37-e42. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.09.015

- View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498211004891?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078091/>
26. Küçük M, Öncel CR, Uçar M, Yildirim AB, Yildizeli B. Pulmonary Endarterectomy For Large Vessel Pulmonary Arteritis Mimicking Chronic Thromboembolic Disease. *Arch Rheumatol*. 2015 Nov 2; 31(1):98-101. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5674
 View at:
 Publisher Site: <https://archivesofrheumatology.org/full-text/782>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900966/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827875/>
27. Koike H, Ashizawa K, Hayashi H, Sakamoto I, Nakamura S, Nishino A, Hayashi T, Uetani M. Takayasu Arteritis Presenting as Unexplained Pulmonary Consolidation: A Case Report. *Vascular and endovascular surgery*. 2018; 52(7): 579-582. DOI: 10.1177/1538574418775186
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1538574418775186>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742991/>
28. Lee GY, Jang SY, Ko SM, Kim EK, Lee SH, Han H, Choi SH, Kim YW, Choe YH, Kim DK. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center. *International journal of cardiology*. 2012; 159(1):14-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.094
 View at:
 Publisher Site: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(11\)00143-4/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(11)00143-4/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354639/>
29. Garcia-Olivé I, Prats Bardají MS, Calvo Pascual S, Sánchez Berenguer D, Valverde Forcada E, Ruiz-Manzano J. Hipertensión pulmonar grave y enfermedad de Takayasu [Severe pulmonary hypertension and Takayasu arteritis]. *Archivos de bronconeumología*. 2008; 44(3):170-172. [in Spanish]. DOI: 10.1016/s1579-2129(08)60032-4
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1579212908600324?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18361889/>
30. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boisson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79(1):19-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
 View at:
 Publisher Site: <https://ard.bmj.com/content/79/1/19>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270110/>
 URL: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/1/19.full.pdf>
31. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 1990; 33(8):1129-1134. DOI: 10.1002/art.1780330811
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780330811>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975175/>
32. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Direskeneli H, Iagnocco A, Klink T, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Slart RHJA, Whitlock M, Schmidt WA. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May; 77(5):636-643. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212649.
 View at:
 Publisher Site: <https://ard.bmj.com/content/77/5/636>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358285/>
 URL: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/77/5/636.full.pdf>
33. Jiang W, Yang Y, Lv X, Li Y, Ma Z, Li J. Echocardiographic characteristics of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2017; 34(3):340-347. DOI: 10.1111/echo.13464
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/echo.13464>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139021/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347968/>
 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347968/pdf/ECHO-34-340.pdf>
34. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1; 37(1):67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/1/67/2887599?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320113/>
35. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *International journal of cardiology*. 1996; 54 Suppl:S155-S163. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)02813
 View at:
 Publisher Site: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(96\)02813-6/pdf](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(96)02813-6/pdf)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9119518/>
36. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Looock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012; 30(1 Suppl 70):S114-S129.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=5861>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640655/>
37. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoy J, Valdés L. Pulmonary vasculitis. *Journal of thoracic disease*. 2018; 10(9):5560-5575. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.117
 View at:
 Publisher Site: <https://jtd.amegroups.com/article/view/24266/18358>
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416807/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196209/>
 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196209/pdf/jtd-10-09-5560.pdf>
38. Jiang X, Zhu YJ, Zhou YP, Peng FH, Wang L, Ma W, Cao YS, Pan X, Zhang GC, Zhang F, Fan FL, Wu BX, Huang W, Yang ZW, Hong C, Li MT, Wang YN, Xu XQ, Wang DL, Zhang SY, Jing ZC. Clinical features and survival in Takayasu's arteritis-associated pulmonary hypertension: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2021 Nov 7; 42(42):4298-4305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab599
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/42/42/4298/6368314?redirected-From=fulltext&login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506618/>
39. Dong H, Jiang X, Peng M, Zou Y, Guan T, Zhang H, Song L, Wu H, Yang Y, Gao R. Percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic pulmonary stenosis in Takayasu arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2014; 41(9):1856-1862. DOI: 10.3899/jrheum.131007
 View at:
 Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/41/9/1856>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128508/>
 URL: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/41/9/1856.full.pdf>
40. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, Mignot C, Schoindre Y, Chiche L, Hatron PY, Emmerich J, Cacoub P. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012; 125(6):813-819. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058032
 View at:
 Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058032>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230484/>
41. Huang Z, Wang M, Hu F, Liu X. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty in Patients With Takayasu Arteritis and Pulmonary Hypertension. *Frontiers in immunology*. 2022 Mar 11; 13:828-863. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828863
 View at:
 Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.828863/full>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35359930/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961863/>

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961863/pdf/fimmu-13-828863.pdf>

42. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2014;7(11):1297-1306. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.06.010

View at:

Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879814012412?via%3Dihub>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459043/>

43. Brennan DN, Warrington KJ, Crowson CS, Schmidt J, Koster MJ. Cardiopulmonary involvement in Takayasu's arteritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36 Suppl 111(2):46-50.

View at:

Publisher Site: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11600>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28628465/>

Article history:

Received: 08.06.2022

Revision requested: 16.06.2022

Revision received: 23.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

PULMONARY ARTERY INFLAMMATION IN NON-SPECIFIC AORTOARTERITIS. Review

Mostbauer HV., Dzhus M.B.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

mostbauer@gmail.com

Relevance. Nonspecific aortoarteritis (NAA) or Takayasu's disease can exacerbate life-threatening arteritis of the pulmonary artery (LA), which is usually diagnosed with delay and lead to a poor prognosis.

Objective: to review the literature data on LA lesions in NAA to improve the diagnosis and timely appointment of appropriate treatment for better the prognosis of the overall outcome.

Methods. Review of scientific literature in international electronic databases PubMed, Google Scholar by keywords for the period 2007-2022. The search was conducted by two independent authors. 90 sources were selected for analysis, of which 43 were used, which were written in English and met the search criteria.

Results. In NAA, LA lesions are not a rare pathology, which is observed in 5.7-66% of cases. LA arteritis can manifest itself in the form of stenosis, occlusion, dilatation, aneurysm, thrombosis in situ, and thickening of the arteries. When LA is involved in the pathological process, the risk of developing pulmonary hypertension (LH), heart failure, and lung parenchymal lesions increases, which worsens the prognosis of such patients. The pathology of LA is often diagnosed with a delay due to nonspecific symptoms. It should be noted that in NAA LH can develop not only due to LA arteritis but also due to the presence of pathology in the left heart.

Conclusions. LA lesions are common in patients with NAA, however, are often diagnosed with a delay. Involvement of LA in the pathological process can lead to the development of LH, HF, and lung parenchymal lesions and worsen the prognosis, so early diagnosis and timely appropriate treatment are important to reduce morbidity and mortality due to LA lesions in NAA. In addition, pulmonary blood flow and intracardiac hemodynamics should be monitored regularly.

Keywords: nonspecific aortoarteritis, Takayasu's disease, pulmonary artery, pulmonary artery arteritis, pulmonary hypertension.

РОЛЬ КАТЕСТАТИНУ У РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ. Огляд

Панкова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-8027-2406>

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

dr.helen.pankova@gmail.com

Актуальність. Серцево-судинні захворювання займають провідні місця в структурі захворюваності та смертності як в Україні, так і в інших країнах. Метаболічні порушення є одними з провідних факторів ризику розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. У зв'язку з вищезазначеним на особливу увагу заслуговує катестатин, який регулює вуглеводний та ліпідний обмін, що обумовлює його діагностичний потенціал у менеджменті захворювань, які супроводжуються метаболічною дисрегуляцією.

Ціль: визначення діагностичного потенціалу катестатину у менеджменті захворювань, що супроводжуються метаболічними порушеннями, зокрема цукрового діабету 2 типу, ожиріння, метаболічного синдрому, з огляду на його роль у регуляції метаболічного гомеостазу, на основі аналізу даних літературних джерел.

Методи. Аналіз результатів проведених досліджень шляхом огляду електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 20 років (2001-2021 рр.).

Результати. Аналізується вплив катестатину на патогенетичні механізми кардіометаболічних захворювань. Надається загальна характеристика катестатину та його фізіологічних властивостей. Досліджується вплив катестатину на вуглеводний обмін за рахунок його інсуліноподібної дії, яка у поєднанні з антиоксидантними, імуномодулюючими та протизапальними властивостями катестатину обумовлює його роль у регуляції метаболізму глюкози. Відзначається властивість катестатину регулювати кардіометаболічний гомеостаз за рахунок модуляції біоенергетичної активності міокарду. Встановлюються механізми регуляції жирового обміну катестатином, зокрема реалізація його ліполітичного ефекту за рахунок пригнічення $\alpha 2$ -адренорецепторів та регуляції адренергічної і лептинової сигналізації. Розглядаються кореляції між рівнем катестатину та показниками ліпідограми і антропометричними даними. Визначаються характерні зміни рівнів катестатину при розвитку кардіометаболічних захворювань.

Висновки. Катестатин виявляє метаболічні ефекти, зокрема приймає участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, що обумовлює його прогностичну роль у розвитку та прогресуванні кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: катестатин, інсулінорезистентність, ліполіз, ожиріння, метаболічний синдром.

Актуальність. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є серйозним викликом для сучасної системи охорони здоров'я з огляду на широку розповсюдженість серед населення та їх провідну роль у структурі загальної смертності. Підвищений рівень артеріального тиску та метаболічні порушення є потужними факторами ризику прогресування ССЗ, що призводить до розвитку ускладнень та погіршення якості життя пацієнтів. Сучасний ритм життя більшої частини населення характеризується недостатньою фізичною активністю, споживанням надмірної кількості їжі, підвищеним рівнем стресу та недотриманням режиму сну і відпочинку, що може приводити до надлишкової ваги та ожиріння. Надмірне накопичення жирової тканини обумовлює розвиток інсулінорезистентності (ІР), що може призводити до дисглікемічних станів. Так, близько у 85% пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) відзначається надмірна вага [1]. Метаболічний синдром (МС), що включає в себе такі метаболічні порушення, як ІР, атерогенну дисліпідемію, вісцеральне ожиріння та артеріальну гіпертензію, є фактором ризику ССЗ [2].

Вищезазначене обумовлює особливий науковий інтерес до катестатину (КТС), який відомий за рахунок антиадренергічної активності, проте також виявляє широкий спектр біологічних ефектів в організмі, зокрема й кардіопротекторну дію, у зв'язку з чим його доцільно розглядати як маркер серцево-судинних захворювань, у тому числі гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) [3, 4]. Крім того, метаболічні ефекти КТС обумовлюють його роль у патогенезі МС [5], оскільки дані проведених досліджень свідчать про здатність КТС регулювати вуглеводний та ліпідний обмін, у зв'язку з чим в даній роботі розглядається питання його діагностичного потенціалу при розвитку вищезазначених порушень.

Ціль: визначення діагностичного потенціалу катестатину у пацієнтів з метаболічними порушеннями, зокрема цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та метаболічним синдромом, з огляду на його роль у регуляції метаболічного гомеостазу на основі аналізу результатів проведених досліджень.

МЕТОДИ

Вивчення та аналіз результатів проведених досліджень шляхом огляду електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar за ключовими словами. Глибина пошуку – 20 років (2001-2021 рр).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фізіологічні властивості КТС. КТС є пептидом, що має в своєму складі 21 амінокислоту, який утворюється в результаті протеолітичного розпаду хромограніну А (ХГА) внаслідок впливу протеолітичних ендопротеаз, що разом з катехоламінами та іншими нейропептидами зберігається головним чином в хромафінних пухирцях ендокринної та нервової тканин [6]. Спадковість КТС забезпечується завдяки трьом репрезентативним генетичним локусам на хромосомах 4p (ATT015), 4q (D4S1535) та 17q (D17S2180) [7].

КТС виявляє плейотропну дію, проте одним з ключових його біологічних ефектів є антиадренергічна активність, оскільки гіперактивація симпатичної нервової системи (СНС) є потужним патогенетичним механізмом розвитку численних захворювань. КТС пригнічує продукцію катехоламінів за рахунок селективної блокади нікотинових ацетилхолінових рецепторів, що вимагає залучення передачі нікотинового катіонного сигналу, причому даний інгібуючий вплив є неконкурентним та не залежить від рівня КТС [6]. КТС зменшує серцевий симпатичний потяг та покращує вегетативну функцію серця, зменшуючи частоту серцевих скорочень та вкорочуючи інтервал QTc і тривалість потенціалу дії, таким чином протидіє розвитку порушень ритму, зокрема шлуночкових аритмій [8].

КТС виконує кардіопротекторну функцію, зменшуючи пошкодження та дисфункцію міокарду внаслідок ішемії/реперфузії через активацію шляху фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K)/протеїнкіназа В альфа (Akt)/протеїнкіназа С (PKC) та мітохондріальних калієвих аденозинтрифосфат (АТФ)-залежних каналів, які є компонентом сигнального шляху активних форм кисню [9], у зв'язку з чим зменшує окислювальний стрес [9, 10]. КТС протидіє розвитку апоптозу, викликаного окислювальним стресом, за рахунок активації β 2-адренорецепторів через сигнальний шлях кінази відновлення реперфузійного пошкодження (RISK), таким чином регулюючи PI3K/Akt [10]. КТС діє як ендокринний та паракринний кардіосупресивний модулятор та виявляє негативну

інотропну та лузитропну дію, реалізуючи кардіосупресивний ефект через сигнальний шлях β 2/ β 3-адренорецептори/PI3K/Akt/Gi/o білок/ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), нейрональна синтаза оксиду азоту (nNOS)/ оксид азоту (NO) / циклічний гуанозинмонофосфат (cGMP) / протеїнкіназа G (PKG) [11]. Він виявляє вазодилатуючу дію як за рахунок індукції вивільнення NO внаслідок впливу eNOS [12], так і вивільнення гістаміну тучними клітинами [13]. КТС здійснює антимікробну [14], протизапальну [14, 15] та імуномодельнуючу [15] активність.

КТС як регулятор вуглеводного обміну. КТС володіє інсуліноподібним ефектом та модулює секрецію глюкози гепатоцитами, що обумовлює його роль у регуляції вуглеводного обміну. Як продемонстрували результати експерименту, в процесі якого мишам з ожирінням або з абляцією гену КТС введено екзогенний КТС, відзначається підвищення чутливості до інсуліну периферичних тканин, що супроводжується зменшенням рівня інсуліну у периферичному кровообігу, та зменшення толерантності до глюкози внаслідок впливу КТС, що пов'язано з пригніченням експресії глюконеогенних генів, таких як глюкозо-6-фосфатази (*G6pc*) та фосфоенолпіруват-карбоксикінази (*Pck1*) [16].

Покращення чутливості до інсуліну реалізується за рахунок модулювання клітин Купфера та макрофагів, які є похідними моноцитів, що забезпечується за допомогою протизапального ефекту КТС [16]. З іншого боку, КТС здатен позитивно впливати на IP шляхом зменшення стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) при розвитку ожиріння, викликаного порушенням дієти, що продемонстровано в експерименті *in silico*, результат якого підтверджений у дослідженні *in vivo*, проведеного на мишах, що отримували дієту з підвищеним вмістом жиру [17]. КТС пригнічує стрес ЕПР за рахунок зменшення експресії мРНК генів активуючого фактору транскрипції-6 (*ATF6*) і активуючого фактору транскрипції-4 (*ATF4*), співвідношення сплайсованої форми X-box зв'язуючого білка 1 до несплайсованої (*Xbp1s/Xbp1u*), зниження фосфорилування кінази ЕПР, яка подібна до РНК-залежної кінази (PERK), еукаріотичного фактору ініціації трансляції 2 α (eIF2 α) та трансмембранної кінази ендорибонуклеази-1 α , що потребує інозитолу (IRE1 α), які є продуктами розгорнутої білкової відповіді при розвитку стресу ЕПР [17]. КТС здатен протидіяти розвитку IP завдяки зниженню фосфорилування c-Jun N-кінцевої кінази (JNK) [17], оскільки під-

вищення активації JNK погіршує передачу сигналів рецепторів інсуліну через сигнальні шляхи IRE1/фактор 2, асоційований з рецептором фактору некрозу пухлини (TRAF2)/кіназа, що регулює сигнал до апоптозу, 1 типу (ASK1) [18, 19] та PERK/оксидоредуктаза 1-подібний білок альфа ЕПР (ERO1L)/С/ЕВР гомологічний білок (CHOP)/інозитол-1,4,5-трифосфатний рецептор (IP3R)/ASK1 [20].

Крім того, метаболічна дія КТС також полягає у підвищенні поглинання циркулюючої в периферичному кровообігу глюкози клітинами шляхом індукції транслокації транспортеру глюкози типу 4 (GLUT4) з цитозолу клітини до плазматичної мембрани [21], що опосередковується через сигнальний шлях PI3K/Akt [22], на користь чого свідчить стимуляція КТС фосфорилування Akt [17, 21], його субстрату AS160, який залучений до регуляції транслокації GLUT4 [21], та фактору транскрипції FoxO1 [17], який регулює широкий спектр фізіологічних процесів, зокрема вуглеводний обмін та ліпогенез, та є одним з ключових медіаторів сигнального шляху PI3K/Akt [23], а також пригнічення кардіометаболічного ефекту КТС інгібітором PI3K вортманіном, що говорить про інсуліноподібну дію КТС [21].

КТС регулює кардіометаболічний гомеостаз, діючи як інсулін-сенситивізуючий пептид, що модулює біоенергетичну активність міокарду. Дефіцит КТС приводить до порушення скоротливості та провідності міокарду, серцевого ритму, мітохондріальної біоенергетики за рахунок патологічної експресії генів, причому екзогенне введення КТС здатне нівелювати дані порушення, що демонструють результати дослідження на мишах з абляцією гену КТС. З іншого боку, відсутність КТС обумовлює зниження поглинання кардіоміоцитами 2-деоксиглюкози та використання глюкозо-6-фосфату, що обумовлює зниження утилізації глюкози, а також підвищення поглинання жирних кислот для енергетичних потреб, що стимулює розвиток ІР [24].

Результати проведених клінічних досліджень свідчать про негативні кореляції КТС з рівнем глікованого гемоглобіну [25] та індексом інсулінорезистентності НОМА [26].

КТС як регулятор жирового обміну. КТС опосередковує метаболізм жирової тканини, регулюючи адренергічну та лептинову сигналізацію [27]. КТС інгібує ліпогенез і стимулює ліполіз та окислення жирних кислот, пригнічуючи $\alpha 2$ -адренорецептори, таким чином опосередковано викликаючи посилення ліполітичного

ефекту β -адренорецепторів [27]. Крім того, КТС через активацію 5'АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК) здійснює вплив на жирову триацилгліцеролліпазу (АТГЛ) і гормоночутливу ліпазу (HSL), за рахунок чого викликає ліполіз в жировій тканині [28]. З іншого боку, ліполітична дія КТС реалізується шляхом зниження рівня лептину, як в плазмі крові, так і зменшення його секреції адипоцитами [27, 29], і підвищенню лептинової сигналізації [27]. На користь зменшення лептинової резистентності свідчить відновлення здатності лептину підвищувати фосфорилування АМФК та перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3 (Stat3) внаслідок впливу КТС, в результаті чого ресенсибілізація рецепторів до лептину приводить до зменшення його рівня у периферичному кровообігу [27]. Ліполітичний ефект КТС реалізується і за рахунок його антиоксидантних властивостей, зокрема поглинання вільних радикалів, посилення хелатування іонів металів Cu^{2+} / Fe^{2+} та пригнічення перекисного окислення ліпідів [30].

Як продемонстровано в експерименті на мишах з абляцією гену ХГА, введення екзогенного КТС приводить до зниження рівня тригліцеридів (ТГ) плазми крові та зменшення жирових депо, підвищення окислення жирних кислот у печінці та ліполізу в жировій тканині. В той же час, посилений ліполіз, обумовлений впливом екзогенного КТС, не супроводжується підвищеними рівнями катехоламінів та лептину [27].

Отже, КТС стимулює надходження ліпідів з жирової тканини у печінку для подальшого бета-окислення [16, 27]. КТС покращує ліпідний профіль у печінці та плазмі, що проявляється зниженням рівня ТГ, неестерифікованих жирних кислот і церамідів [16]. КТС сприяє підвищенню експресії в печінці таких ліполітичних генів, що приймають участь у ліпогенезі та окисненні жирних кислот у печінці, як карнітин-пальмітоїлтрансфераза 1а (*Cpt1a*), рецептор- α , що активується проліфератором пероксисом (*Ppara*), ацил-КоА оксидаза 1 (*Acox1*), мітохондріальний роз'єднувальний білок 2 (*Ucp2*), гліцерол-3-фосфатацилтрансфераза (*Gpat4*), та стимулює експресію CD36, який опосередковує клітинне поглинання довголанцюгових жирних кислот, проте не впливає на ліпогенні гени стерол-регуляторний елемент, що зв'язує білок 1 (*Srebp-1*) та рецептор- γ , що активується проліфератором пероксисом (*Ppar γ*) [27].

КТС може впливати на всмоктування поживних речовин в тонкому кишківнику, зокрема за рахунок модуляції натрій-залежного котранспортера глюкози 1 типа, оскільки він є конкурентним

агоністом рецептору лептину, таким чином регулюючи обмін глюкози [29].

Рівень КТС зворотно корелює з рівнем лептину плазми у осіб з нормальним рівнем АТ, які мають спадкову схильність до розвитку ГХ, та у пацієнтів з ГХ [31].

Слід відзначити, що якісна складова раціону харчування здійснює вплив на рівень КТС, оскільки, як показали результати дослідження, у мишей, що споживають дієту з підвищеним вмістом жирів (60%), відзначаються зниженні рівні КТС порівняно з мишами, які отримують збалансований раціон, проте дане спостереження статистично не значиме ($p=0,07$) [27].

Рівень катестатину зворотно корелює з ІМТ [31, 32]. Серед антропометричних показників відзначається позитивна кореляція між рівнем КТС та окружністю шиї [33] та талії [34] і негативна кореляція з співвідношенням об'ємів талії та стегон [25].

КТС регулює харчову поведінку, виявляючи анорексигенний ефект за рахунок впливу на перивентрикулярне ядро гіпоталамусу, що приводить до зменшення споживання їжі та води і помірній втраті ваги, як продемонстрували результати експерименту на хом'яках в стані сплячки при попередньому введенні КТС у вищезазначену ділянку центральної нервової системи [35].

В той же час, периферичне введення КТС не зменшує споживання їжі тваринами, проте сприяє помірному зниженню маси тіла, пропорційному втраті жирової маси, що спостерігається в дослідженні при модулюванні лептинової резистентності у мишей з ожирінням, обумовленим підвищеним прийомом жирної їжі. Крім того, при дефіциті лептину, що спостерігався у мишей з абляцією гену лептину, КТС знижує споживання їжі (на 25%) [27].

Високий рівень КТС у пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), що отримують лікування за допомогою гемодіалізу, може впливати на їх харчову поведінку через інгібування нейрорецепторних ділянок, отже, КТС може бути залученим до зв'язку між недостатнім харчуванням і ХХН [34]. З іншого боку, у пацієнтів, що отримують гемодіаліз, відзначаються підвищені рівні пептидів за рахунок зниження елімінації їх нирками [34, 36]. Крім того, термінальна стадія ХХН супроводжується розвитком синдрому комплексу недоїдання-запалення (MICS), що обумовлено хронічним запаленням та втратою енергії білків, таким чином приводячи до недоїдання [37]. Отже дана гіпотеза щодо причинно-наслідко-

вого зв'язку рівнів КТС та харчової поведінки [34] є дискусійною та вимагає подальшого експериментального підтвердження, оскільки підвищення рівнів КТС при розвитку термінальної стадії ХХН може мати компенсаторний характер з огляду на його потужні протизапальні властивості.

Дефіцит КТС може призводити до розвитку ожиріння [16, 38], оскільки, як продемонстровано в експериментах, у мишей з нокаутованим геном ХГА розвивається ожиріння [27, 39]. Тривале введення екзогенного КТС мишам з абляцією гену ХГА призводить до зменшення жирових депо, проте не впливає на загальну масу тіла, в той час як при модулюванні ІР у мишей з ожирінням, обумовленим підвищеним прийомом жирної їжі, у яких наявний ген ХГА, екзогенний КТС приводить до помірного зниження ваги тіла [27]. Дане спостереження наводить на думку, що КТС регулює енергетичний обмін не ізольовано, а разом з ХГА та його дериватами.

Розглядаючи питання регуляції ліпідного обміну, слід відзначити зв'язок між рівнем КТС та показниками ліпидограми. КТС прямо корелює з рівнем ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [40] та зворотно корелює з рівнями ТГ [40], ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [25], що дозволяє розглядати КТС як незалежний предиктор рівня ЛПВЩ [40]. З іншого боку, КТС зворотно корелює з ЛПВЩ у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну (СОАС) [33]. Дана розбіжність результатів може пояснюватися тим, що, оскільки КТС стимулює ліполіз у жировій тканині та бета-окислення жирних кислот, що приводить до подальшого утворення ЛПВЩ [27, 41], даний ефект обумовлює його прямий вплив на рівень ЛПВЩ, проте при наявності станів, що супроводжуються хронічним запаленням жирової тканини, зокрема ЦД2, ожиріння тощо, порушується адипоцитарна модуляція ЛПВЩ [42].

Зміни рівнів КТС при розвитку метаболічних порушень. У пацієнтів з ожирінням відзначаються низькі рівні КТС, причому при наявності МС виявляються ще більш низькі показники КТС [26], що обумовлює діагностичний потенціал КТС як маркера ІР. Щодо питання взаємозв'язку рівня КТС та показників вуглеводного обміну, у пацієнтів з ГХ хоч і спостерігається зворотній зв'язок між рівнями КТС та глюкози плазми крові, проте є статистично не значущим [31, 40].

Слід відзначити зміни рівнів КТС у пацієнтів з СОАС, оскільки, з одного боку, дане захворювання може бути коморбідною патологією при розвитку метаболічних порушень з огляду на те,

що ожиріння є одним із факторів ризику СОАС, а з іншого боку, для даного захворювання характерна гіперактивація СНС, що таким чином обумовлює залучення КТС до патогенезу СОАС. У пацієнтів з СОАС відзначаються підвищені рівні КТС, причому у пацієнтів з СОАС без наявності ожиріння рівень КТС позитивно корелює з такими показниками полісомнографії, як індекс апное-гіпопное і подіями центрального апное та негативно корелює з рівнем насичення киснем капілярної крові, що є відображенням підвищеної нейрогуморальної та симпатичної активності внаслідок періодичної гіпоксії, в той час як у пацієнтів з ожирінням відсутній вищезазначений ефект, що, вірогідно, може бути пов'язаним зі зниженням активності КТС при наявності вісцерального ожиріння [33]. Отже, метаболічні ефекти КТС здатні модулювати його антиадренергічну активність. З іншого боку, у дітей препубертатного віку, що страждають на СОАС, відзначаються нижчі рівні КТС [43], що може бути пов'язаним з відсутністю впливу статевих гормонів на рівень КТС, а також можливою динамікою секреції та циркуляції КТС в залежності від віку та стадії статевого дозрівання, а тому нижчого запасу ендogenous КТС в певному віковому періоді [26, 33].

ВИСНОВКИ

Встановлено, що катестатин регулює метаболізм глюкози за рахунок інсуліноподібної дії, що опосередковується іншими ефектами катестатину – імуномодельюючої та антиоксидантної активності, що дозволяє розглядати катестатин як маркер інсулінорезистентності. Катестатин виявляє ліполітичний ефект та опосередковує метаболізм жирової тканини, регулюючи адренергічну та лептинову сигналізацію. Встановлені кореляції з показниками ліпідограми дозволяють розглядати катестатин як незалежний предиктор рівня ЛПВЩ, який має прогностичне значення щодо розвитку проатерогенного стану за системою зворотного зв'язку. Клінічні дослідження підтверджують прогностичну роль катестатину у розвитку та прогресуванні захворювань, що супроводжуються метаболічною дисрегуляцією. Необхідне подальше вивчення потенціалу катестатину щодо застосування у діагностиці метаболічних порушень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. AlShahrani MS. Prevalence of obesity and overweight among type 2 diabetic patients in Bisha, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(1):143-148. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1349_20
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jfmpe/Fulltext/2021/10010/Prevalence_of_obesity_and_overweight_among_type_2.25.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017717/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132811/>
2. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/786>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054972/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8775991/>
3. Bozic J, Kumric M, Kurir TT, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M, Mrcela NT, Borovac JA. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines*. 2021; 9(12):1757. DOI: 10.3390/biomedicines9121757
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/12/1757>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944578/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698910/>
4. Pankova OA. [Catestatin as a regulator of sympathetic nervous system activity and its influence on the development and progression of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Problems of Uninterrupted Medical training and science*. 2021; 2(42):49-54. [in Ukrainian]. DOI: 10.31071/promedovsity2021.02.049
5. Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2021; 134:111113. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111113
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220313068?via%3Dihub>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341043/>
6. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, Gill BM, Parmer RJ. Novel Autocrine Feedback Control of Catecholamine Release. A Discrete Chromogranin A Fragment is a Noncompetitive Nicotinic Cholinergic Antagonist. *J Clin Invest.* 1997; 100(6):1623-1633. DOI: 10.1172/jci119686
View at:
Publisher Site: <https://www.jci.org/articles/view/119686>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9294131/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508344/>
 7. O'Connor DT, Zhu G, Rao F, Taupenot L, Fung MM, Das M, Mahata SK, Mahata M, Wang L, Zhang K, Greenwood TA, Shih PB, Cockburn MG, Ziegler MG, Stridsberg M, Martin NG, Whitfield JB. Heritability and Genome-Wide Linkage in US and Australian Twins Identify Novel Genomic Regions Controlling Chromogranin A. Implications for Secretion and Blood Pressure. *Circulation.* 2008; 118(3):247-257. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591442/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654229/>
 8. Wang D, Liu T, Shi S, Li R, Shan Y, Huang Y, Hu D, Huang C. Chronic Administration of Catestatin Improves Autonomic Function and Exerts Cardioprotective Effects in Myocardial Infarction Rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21(6):526-535. DOI: 10.1177/1074248416628676
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248416628676>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821570/>
 9. Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B, Alloatti G, Penna C, Pagliaro P. Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2013; 465(7):1031-1040. DOI: 10.1007/s00424-013-1217-0
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-013-1217-0>
 - PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319164/>
 10. Chu SY, Peng F, Wang J, Liu L, Meng L, Zhao J, Han X-N, Ding W-H. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. *Peptides.* 2020; 123:170200. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170200
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978119301780?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730792/>
 11. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK, Cerra MC. The Antihypertensive Chromogranin A Peptide Catestatin Acts as a Novel Endocrine/Paracrine Modulator of Cardiac Inotropism and Lusitropism. *Endocrinology.* 2008; 149(10):4780-4793. DOI: 10.1210/en.2008-0318
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/endo/article/149/10/4780/2455030?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535098/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582908/>
 12. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, Filice E, Cantafio P, Scavello F, Rocca C, Mahata SK, Gattuso A, Cerra MC. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts. *Nitric Oxide.* 2015; 50:10-19. DOI: 10.1016/j.niox.2015.07.004
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089860315300057?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241941/>
 13. Krüger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regul pept.* 2003; 114(1):29-35. DOI: 10.1016/s0167-0115(03)00069-7
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167011503000697>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12763637/>
 14. Scavello F, Mutschler A, Hellé S, Schneider F, Chasserot-Golaz S, Strub J-M, Cianferani S, Haikel Y,

- Metz-Boutigue M-H. Catestatin in innate immunity and Cateslytin-derived peptides against superbugs. *Sci Rep.* 2021; 11(1):15615. DOI: 10.1038/s41598-021-94749-6
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94749-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341386/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329280/>
15. Ying W, Tang K, Avolio E, Schilling JM, Pasqua T, Liu MA, Cheng H, Gao H, Zhang J, Mahata S, Ko MS, Bandyopadhyay G, Das S, Roth DM, Sahoo D, Webster NJG, Sheikh F, Ghosh G, Patel HH, Ghosh P, Bogaart G, Mahata SK. Immunosuppression of Macrophages Underlies the Cardioprotective Effects of CST (Catestatin). *Hypertension.* 2021; 77(5):1670-1682. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16809
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16809>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826401/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8116433/>
16. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, Mayoral R, Chi N-W, Webster NJG, Corti A, Mahata SK. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2018; 67(5):841-848. DOI: 10.2337/db17-0788
View at:
Publisher Site: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/67/5/841/39910/Catestatin-Inhibits-Obesity-Induced-Macrophage>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432123/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463753/>
17. Dasgupta A, Bandyopadhyay GK, Ray I, Bandyopadhyay K, Chowdhury N, De RK, Mahata SK. Catestatin improves insulin sensitivity by attenuating endoplasmic reticulum stress: In vivo and *in silico* validation. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020; 18:464-481. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.02.005
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037019302909>
18. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, Ron D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science.* 2000; 287(5453):664-6. DOI: 10.1126/science.287.5453.664
View at:
Publisher Site: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.287.5453.664>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10650002/>
19. Wang H, Karnati S, Madhusudhan T. Regulation of the Homeostatic Unfolded Protein Response in Diabetic Nephropathy. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(4):401. DOI: 10.3390/ph15040401
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/4/401>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35455399/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9030951/>
20. Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, Li G, Malagelada C, Backs J, Backs T, Bassel-Duby R, Olson EN, Anderson ME, Tabas I. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest.* 2009; 119(10):2925-2941. DOI: 10.1172/JCI38857
View at:
Publisher Site: <https://www.jci.org/articles/view/38857>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19741297/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752072/>
21. Gallo MP, Femminò S, Antoniotti S, Querio G, Alloatti G, Levi R. Catestatin Induces Glucose Uptake and GLUT4 Trafficking in Adult Rat Cardiomyocytes. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:2086109. DOI: 10.1155/2018/2086109
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/2086109/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370303/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189662/>
22. Li DT, Habtemichaela EN, Julca O, Sales CI, Westergaard XO, DeVries SG, Ruiz D, Sayal B, Bogan JS. GLUT4 Storage Vesicles: Specialized Organelles for Regulated Trafficking. *Yale J Biol Med.* 2019; 92(3):453-470.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543708/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747935/>

23. Zhang X, Jiang L, Liu H. Forkhead Box Protein O1: Functional Diversity and Post-Translational Modification, a New Therapeutic Target? *Drug Des Devel Ther.* 2021; 15:1851-1860. DOI: 10.2147/DDDT.S305016
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/forkhead-box-protein-o1-functional-diversity-and-post-translational-mo-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33976536/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8106445/>
24. Mahata SK, Mahata S, Pasqua T, Avolio E, Tang K, Bandyopadhyay G, Webster NJG. Catestatin regulates core bioenergetic and metabolic functions of the myocardium. *FASEB J.* 2022; 36(S1). DOI: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3297
View at:
Publisher Site: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3297>
25. Borovac JA, Glavas D, Grabovac ZS, Domic DS, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *Clin Med.* 2019; 8(8):1132. DOI: 10.3390/jcm8081132
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/8/1132>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366074/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722699/>
26. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Bozic J, Unic I, Skrabic V. Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. *Pediatr diabetes.* 2019; 20(5):549-555. DOI: 10.1111/pedi.12825
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12825>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714297/>
27. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, Lee H, Biswas N, Chi N-W, O'Connor DT, Mahata SK. Catestatin (Chromogranin A352–372) and Novel Effects on Mobilization of Fat from Adipose Tissue through Regulation of Adrenergic and Leptin Signaling. *J Biol Chem.* 2012; 287(27):23141-23151. DOI: 10.1074/jbc.M111.335877
View at:
Publisher Site: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)43485-4/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)43485-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535963/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391131/>
28. Kim SJ, Tang T, Abbott M, Viscarra JA, Wang Y, Sul HS. AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Mol Cell Biol.* 2016; 36(14):1961-1976. DOI: 10.1128/MCB.00244-16
View at:
Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MCB.00244-16>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185873/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936063/>
29. Dominguez Rieg JA, Chirasani VR, Koepsell H, Senapati S, Mahata SK, Rieg T. Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *Lab Invest.* 2016; 96(1):98-111. DOI: 10.1038/labinvest.2015.129
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/labinvest2015129>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552046/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695279/>
30. Mohseni S, Emtenani S, Emtenani S, Asoodeh A. Antioxidant properties of a human neuropeptide and its protective effect on free radical-induced DNA damage. *J Pept Sci.* 2014; 20(6):429-437. DOI: 10.1002/psc.2634
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psc.2634>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723458/>
31. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002; 20(7):1335-1345. DOI: 10.1097/00004872-200207000-00020
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2002/07000/Early_decline_in_the_catecholamine.20.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131530/>
32. Xu W, Yu H, Wu H, Li S, Chen B, Gao W. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary

- Syndrome. *Cardiology*. 2017; 136(3):164-169. DOI: 10.1159/000448987
View at:
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/Abstract/448987>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681934/>
33. Borovac JA, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2019; 23(2):473-481. DOI: 10.1007/s11325-018-1703-x
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11325-018-1703-x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30088239/>
34. Luketin M, Mizdrak M, Boric-Skaro D, Martinovic D, Tokic D, Vilovic M, Supe-Domic D, Kurir TT, Bozic J. Plasma Catestatin Levels and Advanced Glycation End Products in Patients on Hemodialysis. *Biomolecules*. 2021; 11(3):456. DOI: 10.3390/biom11030456
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/3/456>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803864/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003327/>
35. Mele M, Avolio E, Alò R, Fazzari G, Mahata SK, Canonaco M. Catestatin and orexin-A neuronal signals alter feeding habits in relation to hibernating states. *Neuroscience*. 2014; 269:331-342. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.065
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452214002887>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721733/>
36. Sun H, Xian W, Geng L, Li E, Peng Z, Tian J. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(6):1063-1069. DOI: 10.1007/s11255-017-1528-8
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-017-1528-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161844/>
37. Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S, Daniele ND, Mitterhofer AP. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life*. 2021; 11(5):419. DOI: 10.3390/life11050419
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/5/419>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34063052/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147921/>
38. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral insulin Sensitivity. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8:20. DOI: 10.3389/fendo.2017.00020
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00020/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228748/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296320/>
39. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim APS, Mahata M, Ray S, Staite E, Wu H, Gu Y, Dalton N, Kennedy BP, Ziegler MG, Ross J, Mahata SK. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*. 2005; 115(7):1942-1952. DOI: 10.1172/JCI24354
View at:
Publisher Site: <https://www.jci.org/articles/view/24354>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16007257/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1159140/>
40. Durakoğlugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, Kırbaş A, Durakoğlugil T, Erdoğan T, Çetin M, Şahin OZ, Çiçek Y. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(7):577-585. DOI: 10.5152/akd.2014.5536
View at:
Publisher Site: <https://www.anatoljcardiol.com/en/the-relationship-of-plasma-catestatin-concentrations-with-metabolic-and-vascular-parameters-in-untreated-hypertensive-patients-influence-on-high-density-lipoprotein-cholesterol-131708>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538000/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337039/>

41. Verghese PB, Arrese EL, Soulages JL. Stimulation of lipolysis enhances the rate of cholesterol efflux to HDL in adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2007; 302(1-2):241-248. DOI: 10.1007/s11010-007-9447-0
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-007-9447-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17390217/>
42. Zhang Y, McGillicuddy FC, Hinkle CC, O'Neill S, Glick JM, Rothblat GH, Reilly MP. Adipocyte modulation of high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation.* 2010; 121(11):1347-1355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897330
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897330>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212278/>
43. Kim J, Lee S, Bhattacharjee R, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Leukocyte telomere length and plasma catestatin and myeloid-related protein 8/14 concentrations in children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2010; 138(1):91-99. DOI: 10.1378/chest.09-2832
View at:
Publisher Site: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(10\)60352-2/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(10)60352-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299626/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897695/>

Article history:
Received: 25.05.2022
Revision requested: 06.06.2022
Revision received: 15.06.2022
Accepted: 27.06.2022
Published: 30.06.2022

THE ROLE OF CATESTATIN IN THE REGULATION OF METABOLIC DISORDERS. Review

Pankova O.A.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

dr.helen.pankova@gmail.com

Relevance. Cardiovascular diseases occupy leading positions in the structure of morbidity and mortality both in Ukraine and in other countries. Metabolic disorders are one of the leading risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. In accordance with the above-mentioned special attention should be paid to catestatin, which regulates carbohydrate and lipid metabolism, that determines its diagnostic potential in the management of diseases, which are accompanied by metabolic dysregulation.

Objective: Determination of the diagnostic potential of catestatin in the management of diseases associated with metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus, obesity and metabolic syndrome, in accordance with its role in the regulation of metabolic homeostasis based on the analysis of data literature sources.

Methods. Analysis of the research results by reviewing electronic scientometric databases PubMed and Google Scholar by keywords.

Results. The influence of catestatin on the pathogenetic mechanisms of cardiometabolic diseases is analyzed. The general characteristic of catestatin and its physiological properties is given. The effect of catestatin on carbohydrate metabolism due to its insulin-like action is studied, which in combination with antioxidant, immunomodulatory and anti-inflammatory action of catestatin determines its role in the regulation of glucose metabolism. The property of catestatin to regulate cardiometabolic homeostasis by modulating the bioenergetic activity of the myocardium is noted. Mechanisms of regulation of fat metabolism by catestatin are established, in particular, realization of its lipolytic effect due to suppression of α 2-adrenoreceptors and regulation of adrenergic and leptin signaling. Correlations between catestatin levels and lipid profile and anthropometric data are considered. Typical changes in catestatin levels at the development of cardiometabolic diseases are defined.

Conclusions. Catestatin has metabolic effects, in particular, participates in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, which determines its prognostic role in the development and progression of cardiometabolic diseases.

Key words: catestatin, insulin resistance, lipolysis, obesity, metabolic syndrome.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИОПЕРАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ПЕДІАТРІЇ. Огляд

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Кисіль Н.П.

²Жовнір В.А.

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Відомо, що у дітей частота періопераційних критичних подій внаслідок введення лікарських засобів становить більше 5 %. Наприклад, фентаніл, який використовується як доповнення до хірургічної анестезії, є основним чинником збільшення кількості смертей від передозування опіоїдів. Серед напрямів зменшення частоти тяжких побічних реакцій на періопераційні препарати – врахування фармакогенетичних варіацій пацієнта.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фармакогенетичних аспектів фармакокінетики та фармакодинаміки періопераційних лікарських засобів.

Методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «фармакогенетика», «загальні анестетики», «анальгетики», «міорелаксанти», «діти». Глибина пошуку – 7 років (2014-2020), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2002 року.

Результати. Фармакогенетичні аспекти фармакокінетики періопераційних лікарських засобів пов'язані з особливостями генів ферментів, що їх метаболізують, та їх транспортерів. Представлено сучасні дані про поширеність поліморфних алелей генів CYP2C9 (забезпечує метаболізм нестероїдних протизапальних та протисудомних лікарських засобів) та CYP2D6 (метаболізує опіоїди, антидепресанти, протиблювотні засоби) в Європі і, зокрема, в Україні. Так, неактивний алель CYP2C19*2 зустрічався у 13 %, тоді як алель підвищеної активності CYP2C19*17 – у 25 % населення України; алель із втраченою функцією CYP2D6 (CYP2D6*4) – у 18,6 % українців. Гомозиготи з поліморфізмом CYP2C9*3 метаболізують нестероїдні протизапальні лікарські засоби набагато повільніше, ніж носії «дикого» типу, що може спричинити їх накопичення та появу побічних ефектів. Знеболюючий ефект кодеїну виникає лише після того, як він метаболізується в печінці за допомогою CYP2D6 до морфіну. У пацієнтів із надшвидким метаболізмом навіть після одноразового прийому кодеїну може виникати пригнічення дихання, апное та смерть; однак у цих пацієнтів відмічається неефективність ондансетрону через зниження його концентрації в крові. Одночасне застосування мідазоламу та фентанілу може спричинити подовження дії фентанілу через конкуруюче пригнічення мідазоламом його метаболізму печінковим ферментом CYP3A4, особливо у пацієнтів із низьким рівнем метаболізму. Дефіцит плазмової бутирилхолінестерази зменшує інактивацію сукцинілхоліну у 1 з 1500 осіб. Зміна генотипу уридиндифосфатглікозилтрансферази викликає посилення глюкуронізації морфіну, що може призводити до зниження його ефективності. Як приклад фармакогенетичних змін фармакодинаміки можна вважати злякисну гіпертермію, що виникає внаслідок впливу летких анестетиків і деполаризуючих міорелаксантів при мутації гену RYR1. Носії мінорного алеля (G) гена 5HT2A rs6313 потребують менше пропофолу і менше на 40 % часу початку індукції анестезії.

Висновки. Ефективність і безпека періопераційних лікарських засобів у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами їх фармакокінетики, особливо із мутаціями генів метаболізму та транспортерів лікарських засобів. Мутації генів рецепторів летких анестетиків та деполаризуючих міорелаксантів при їх застосуванні обумовлюють ризик виникнення злякисної гіпертермії. Прикладне використання фармакогенетики полягає у необхідності титрувати лікарські засоби, які мають значну варіабельність дії залежно від генотипу. Бажано уникати застосування лікарських засобів із високим ризиком фармакогенетичних реакцій, якщо доступні інші альтернативні препарати.

Ключові слова: фармакогенетика, загальні анестетики, анальгетики, міорелаксанти, діти.

Актуальність. Відомо, що у дітей частота періопераційних критичних подій внаслідок введення лікарських засобів становить більше 5 %. Серед напрямів зменшення частоти тяжких побічних реакцій на періопераційні препарати – врахування фармакогенетичних варіацій пацієнта.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фармакогенетичних аспектів фармакокінетики та фармакодинаміки періопераційних лікарських засобів.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «фармакогенетика», «загальні анестетики», «анальгетики», «міорелаксанти», «діти». Глибина пошуку – 7 років (2014-2020), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2002 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одне з 20 періопераційних введень лікарських засобів (ЛЗ) асоціюється із медичною помилкою

або побічною реакцією на ЛЗ. Більше однієї третини помилок призводять до побічних реакцій, а решта дві третини виявляються потенційно шкідливими [1]. Доведено, що фентаніл, який використовується як доповнення до хірургічної анестезії, є основним чинником збільшення кількості смертей від передозування опіоїдів [2].

Для оцінки побічних ефектів у 261 дослідницькому центрі в 33 країнах Європи за період з 1 квітня 2014 р. по 31 січня 2015 р. було вивчено результати 31 127 процедур анестезії у 30 874 дітей із середнім віком $6 \pm 3,5$ років. Частота периопераційних тяжких критичних подій становила 5,2 % (95 % ДІ 5,0-5,5), а частота респіраторних критичних подій – 3,1 % (2,9-3,3). Серцево-судинна нестабільність спостерігалася у 1,9 % (1,7-2,1) дітей, з негайним поганим результатом у 5,4 % (3,7-7,5) із цих випадків. Рівень госпітальної смертності протягом 30 днів був 10 на 10 000. Частота критичних ускладнень не залежала від типу анестезії. Основними факторами ризику серйозної критичної події були вік, фізичний стан дитини. Встановлено сприятливий вплив багаторічного досвіду роботи найстаршого члена анестезіологічної групи, а не типу медичної установи [3].

Тяжкість побічних реакцій на периопераційні препарати вказує на необхідність мінімізації вказаних ризиків, зокрема завдяки врахуванню фармакогенетичних варіацій пацієнта [4]. Тому останнього часу активно вивчають роль генетичної мінливості у особливостях реакції на медикаментозну терапію. Зокрема, доведено, що з фармакогенетикою периопераційних ЛЗ пов'язані такі ускладнення загальної анестезії, як злоякісна гіпертермія, післяопераційна нудота і блювання, уповільнене відновлення після анестезії [5].

Фармакогенетичні аспекти фармакокінетики лікарських засобів

Встановлено, що ефективність ЛЗ і побічні реакції на них пов'язані зі специфічними варіантами генів, що обумовлюють процеси їх всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації [6]. Особливо важливі індивідуальні відмінності в генах ферментів, що метаболізують ЛЗ, і транспортерів ЛЗ [7], саме з ними пов'язують ефективність та безпеку застосування анальгетиків, снодійних, нейромыш'язових блокаторів та протиблювотних засобів.

Як відомо, біотрансформація (метаболізм) ЛЗ – це процес їх хімічної зміни в організмі. Ліпофільні ЛЗ при цьому стають більш полярними і легше виводяться з організму. ЛЗ можуть частково метаболізуватись у кишечнику, леге-

нях, нирках, надниркових залозах, але основним органом метаболізму ліків є печінка. Виділяють дві фази метаболізму. В реакціях фази I відбувається «злом» молекули ЛЗ шляхом переважно мікосомального окиснення системою ізоферментів цитохром Р450 (СYP2D6, СYP2E1, СYP1A2, СYP2C9, СYP3A4 тощо) на ліпофільних мембранах гладенького ендоплазматичного ретикулулу печінки і його перетворення на полярний метаболіт. Цей метаболіт частіше є неактивним. Деякі ЛЗ (проліки, такі як кодеїн) шляхом біотрансформації перетворюються на активні метаболіти. В таблиці 1 представлено основні гени, що кодують важливі ферменти метаболізму та вказано лікарські засоби-субстрати [8].

Встановлено, що частіше у європейській популяції відмічається поліморфізм генів ізоферментів цитохрому Р-450 СYP2D6 та СYP2C9. Вони беруть участь у метаболізмі приблизно 30 % усіх ЛЗ [9]. Був проведений аналіз частотного розподілу клінічно значущих алелей СYP2C19 і СYP2D6 в Європі на основі даних від 82 791 здорової людини, отриманих із 79 оригінальних публікацій. Неактивний алель СYP2C19*2 частіше відмічався в Румунії (у 20,8 %) (рис. 1), алель підвищеної активності СYP2C19*17 був найбільш поширеним у Центральній Європі (25-33 %) з меншою поширеністю в середземноморсько-південноєвропейських країнах (11-24%). В Україні алель СYP2C19*2 зустрічався у 13 % (рис. 1), тоді як алель СYP2C19*17 – у 25 % (рис. 2) населення.

У суб'єктів із низьким метаболізмом була більша площа під кривою, нижчий кліренс, наприклад, діазепаму [10]. Період напіввиведення діазепаму у гомозигот поліморфізму G681A гена СYP2C19 в 4, а у гетерозигот – в 2 рази був більшим, ніж у носії дикого типу [10].

Частота дуплікації гена СYP2D6 демонструє чіткий градієнт із південного сходу до північного заходу, коливається від <1% у Швеції та Данії до 6 % у Греції та Туреччині. Так, дуплікація алелей СYP2D6*1×N і СYP2D6*2×N 9 (асоціюється із надшвидким метаболізмом) в Туреччині відмічалась у 5,6 % населення, а у Естонії – у 0,3 %. Для алелів із ослабленою функцією СYP2D6*4 і СYP2D6*5 спостерігався зворотний розподіл. Необхідно відмітити, що алель із втратою функції СYP2D6 (СYP2D6*4), зустрічається у 18,6 % українців (рис. 3) [9].

В наш час визнано, що застосування опіоїдного анальгетика є стандартом лікування помірного та сильного ноцицептивного болю, особливо в умовах хірургічного втручання. Поліморфізм гена

Важливі гени, що кодують ферменти метаболізму периопераційних лікарських засобів

Гени, які кодують ферменти метаболізму	Лікарські засоби – субстрати
CYP2B6	Кетамін, пропофол, метадон, бупренорфін, меперідин, трамадол
CYP2C8	Діазепам
CYP2C9	Ібупрофен, диклофенак, напроксен, індометацин, варфарин, фенітоїн
CYP2C19	Діазепам, мідазолам, барбітурати
CYP2D6	Кодеїн, трамадол, гідрокодон, декстрометорфан, оксикодон, ондасетрон, доласетрон, палонсетрон, тропісетрон, амітриптилін
CYP2E1	Галотан, севофлуран, дезфлуран, ізофлуран, парацетамол, кофеїн
CYP3A4	Галотан, кетамін, пропофол, мідазолам, морфін, меперідин, фентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, альфентаніл, метадон, локальні анестетики (аміди), гранісетрон
CYP3A5	Фентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, альфентаніл
UGT1A1	Лоразепам, морфін, парацетамол
UGT1A9	Пропофол
UGT2B7	Морфін, ібупрофен, диклофенак, напроксен, індометацин
BChE	Локальні анестетики (ефіри), сукцинілхолін, мівакуріум
5,10 MTHFR	Оксид азоту

Примітки:

CYP = цитохром P-450, UGT= урідинглюкуронозилтрансфераза, BChE = бутирилхолінестераза, MTHFR= метилентетрагідрофолат редуктаза.

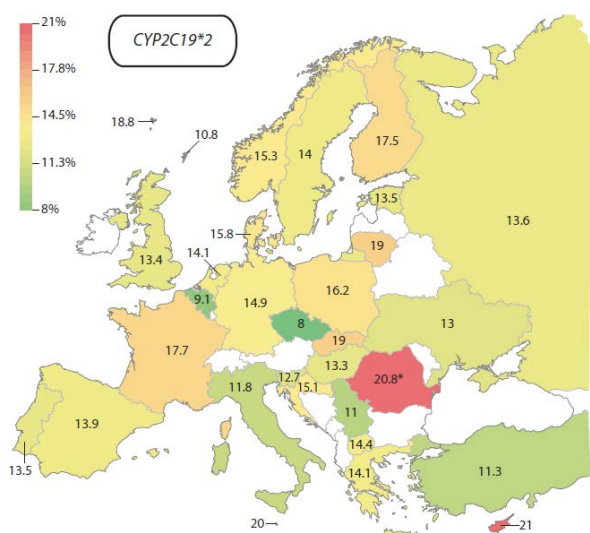


Рис. 1. Європейська карта з частотою алелю CYP2C19*2 [9]

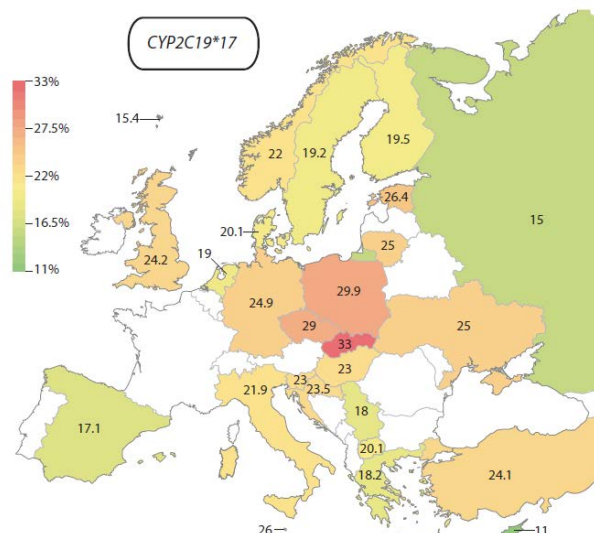


Рис. 2. Європейська карта з частотою алелю CYP2C19*17 [9]

фермента CYP2D6 призводить до змін метаболізму опіоїдів. Кодеїн – проліки з незначною фармакологічною активністю. Знеболюючий ефект виникає лише після того, як кодеїн метаболізується в печінці за допомогою CYP2D6 до морфіну, сильного опіоїдного агоніста. Отже, ефективність та безпека кодеїну регулюються активністю CYP2D6. Оскільки існує значна генетична мінливість у активності даного ферменту [11], індивідуальна реакція пацієнта на кодеїн варіює від відсутності ефекту до високої чутливості. У пацієнтів із порушеним метаболізмом кодеїну не виникає

знеболюючий ефект від його застосування [12]. У пацієнтів із надшвидким метаболізмом навіть після одноразового прийому кодеїну може виникати пригнічення дихання, апное та смерть [12]. Описано випадок смерті немовляти внаслідок вживання кодеїну матір'ю, яка була надшвидким метаболізатором [12]. Тому FDA і ЕМА оприлюднили суворі попередження щодо ризиків несприятливих наслідків застосування кодеїну у дітей [13]. Але в деяких країнах випустили рекомендації щодо використання кодеїну в педіатрії на основі фармакогенетики CYP2D6 [14].

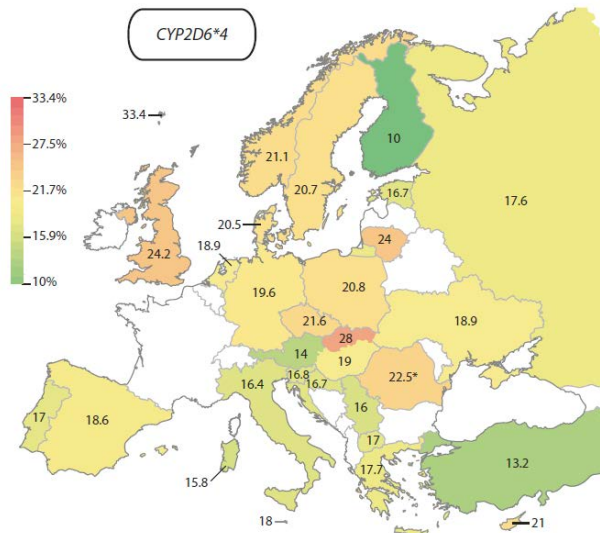


Рис. 3. Європейська карта з частотою алелю CYP2D6*4 [9]

Пацієнти із низьким і надшвидким метаболізмом, обумовленим поліморфізмом гена CYP2D6, слабо реагували на анальгезію морфіном, порівняно з пацієнтами з екстенсивним і проміжним метаболізмом [12]. Фенотипи CYP2D6 також визначають індивідуальність метаболізму оксикодону у дітей [15].

Трамадол – проліки, які метаболізуються CYP2D6 та CYP3A4 до його більш потужних опіоїдних анальгетичних метаболітів, зокрема продукту О-деметилування М1. При цьому низький метаболізм асоціюється незначною ефективністю (утворюється мало активного опіоїдного метаболіта М1), а особи з високим метаболічним профілем або ультраметаболізатори відчувають найбільший опіоїдний анальгетичний ефект. Дія трамадолу, як агоніста опіоїдних рецепторів і блокатора зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, викликає унікальний профіль побічних ефектів та важливих лікарських взаємодій, які необхідно враховувати. Раптове припинення прийому трамадолу підвищує ризик синдрому відміни як опіоїдів, так і інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну [16].

Рекомендації Консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики пропонують для індивідуалізації лікування трамаделом і кодеїном враховувати генетичний поліморфізм CYP2D6 (табл. 2). Проте інструкції щодо застосування інших опіоїдів, які частіше використовуються в реальних умовах для лікування болю, наразі відсутні [17].

У пацієнтів із надшвидким метаболізмом CYP2D6 відмічається неефективність ондансетрону, також через зниження його концентрації в крові [12].

Встановлено, що CYP3A5 бере участь у метаболізмі фентанілу, а гомозиготний поліморфізм CYP3A5*3 асоціюється із порушенням його метаболізму [18], також більшу біодоступність і нижчий рівень кліренсу фентанілу виявлено у носіїв алеля CYP3A4*22 [19].

Мідазолам: метаболізується двома різними ферментами, присутніми як у печінці (CYP 3A4, CYP3A5), так і в кишечнику. Поки що немає доказів того, що поліморфізм цих ферментів спричиняє будь-який вплив на дію препарату при пероральному прийомі. Однак, одночасне застосування мідазоламу та фентанілу може спричинити подовження дії фентанілу через пригнічення його метаболізму конкуруючим метаболізмом мідазоламу печінковим ферментом CYP3A4 [12].

Метаболізм галотану в основному опосередковується CYP2E1, однак специфічних генетичних поліморфізмів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку гепатиту, спричиненого галотаном, не описано [12].

Багато нестероїдних протизапальних лікарських засобів (ібупрофен, напроксен, целекоксиб тощо) метаболізуються CYP2C9. Гомозиготи за поліморфізмом CYP2C9*3 метаболізують ці препарати набагато повільніше, ніж носії «дикого» типу [12].

Немікросомальне окиснення реакції фази I здійснюється розчинними ферментами, що знаходяться в цитозолі або мітохондріях клітин (наприклад, естерази метаболізують прокаїн). Дефіцит плазмової псевдохолінестерази (бутирилхолінестерази) зменшує інактивацію сукцинілхоліну у 1 з 1500 осіб. У осіб, які є гетерозиготами за поліморфізмом ASP70Gly гена бутирилхолінестерази, відмічається збільшення тривалості дії препарату в 3-8 разів, у гомозигот – у 60 разів, порівняно із реакціями в пацієнтів із «диким» генотипом [12]. Пацієнтам з повністю функціональною псевдохолінестеразою плазми потрібно в середньому 30 хвилин, щоб відновитись від мівакурію, цей час відновлення збільшується на 15-30 хвилин у гетерозигот і до 6-8 годин у гомозигот з поліморфним геном даного ферменту [12].

Реакції фази II (синтетичні або реакції кон'югації) каталізуються різними трансферазами, розташованими в мікросомах або цитозолі. Наприклад, глюкуронізації зазнають парацетамол, діазепам, морфін і пропофол. Глюкуронізація морфіну є основним шляхом метаболізму при його першому проходженні (пресистемному метаболізмі). Зміна генотипу уридиндифосфатглюкозилтрансферази (UDGT) викликає посилення

глюкуронізації морфіну. Це може призводити до зниження його ефективності [12].

ABC (АТФ-зв'язуючі касети) – велике сімейство транспортерів ЛЗ, пов'язаних з АТФ. Їх представником є Р-глікопротеїн, який міститься на апікальній поверхні ентероцитів. Даний транспортер, використовуючи енергію АТФ, активно «викидає» частину ЛЗ (наприклад, метадон) з ентероциту назад у просвіт кишечника, зменшуючи таким чином його біодоступність. Також транспортери, в т.ч. глікопротеїн Р, можуть активно секретувати ліпофільні ЛЗ, які перебувають у гепатоцитах і ще не встигли метаболізуватись, у жовч. В ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів глікопротеїн-Р перешкоджає проникненню ксенобіотиків у ЦНС, яєчники, яєчка, через плаценту. Неметаболізовані ліпофільні ЛЗ здатні активно секретуватися глікопротеїном-Р у проксимальних ниркових каналцях у сечу [20].

Активність транспортеру глікопротеїну Р в гематоенцефалічному бар'єрі визначає проникність морфіну (а також метадону, фентанілу і меперидину) у мозок. Гомозиготний генотип ТТ поліморфізму 3435С>Т гену ABCB1 пов'язаний з меншою активністю глікопротеїну Р і вищим максимальним рівнем концентрації морфіну у лікворі [21]. Діти з генотипами GG і GA поліморфізму rs9282564 гену ABCB1 мають вищий ризик пригнічення дихання [22].

Фармакогенетичні аспекти фармакодинаміки лікарських засобів

Анальгетичні властивості опіоїдних анальгетиків в основному обумовлені стимуляцією μ -рецепторів, які кодуються геном OPRM1. Мінорний алель поліморфізму A118G гену OPRM1 є фактором ризику розвитку сонливості при застосуванні фентанілу [19].

Знайдено мутацію (rs6313) в гені 5HT2A, яка корелювала з індивідуальною сприйнятливістю до ефектів пропофолу, концентрацією і часом початку індукції пропофолу. Носії мінорного алеля (G) 5HT2A rs6313 потребували менше пропофолу і менше на 40 % часу початку індукції анестезії. Домінантні мутації в ГАМКА1 rs2279020, ГАМКА2 rs11503014 і CHRМ2 rs1824024 імовірно були пов'язані з серцево-судинною чутливістю до анестезії пропофолом [23].

Післяоперативна нудота та блювання асоціювались із поліморфізмом rs2165870 в області промотора гена мускаринового ацетилхолінового рецептора М3 (CHRM3) [24], та алелями A2A2 поліморфізму DRD2 Taq1A гена рецептора дофаміну D2 [25].

Злоякісну гіпертермію розглядають як небезпечний для життя фармакогенетичний аутосомно-домінантний розлад, що виникає внаслідок впливу летких анестетиків і деполяризуючих міорелаксантів. Вона проявляється гіперметаболізмом, призводить до тахікардії, тахіпноє, гіпертермії, гіперкапнії, ацидозу, ригідності м'язів і рабдоміолізу [26]. Даний розлад пов'язаний з аномальним внутрішньоклітинним вивільненням кальцію в скелетних м'язах під впливом вказаних ЛЗ.

Пацієнти із рудим волоссям частіше мають поліморфізм гену рецептору меланокортину-1, який робить їх менш чутливими до десфлурану (потрібно більше препарату для досягнення MAC) [12].

Отже, висока частота і тяжкість побічних реакцій на періопераційні ЛЗ обумовлюють необхідність персоналізованого їх застосування із урахуванням фармакогенетичних варіацій пацієнта. Зокрема, ефективність і безпека вказаних ЛЗ у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами метаболізму та діяльності транспортерів ЛЗ. Особливо часто фармакогенетичні реакції обумовлені мутаціями ферментів першої фази метаболізму (переважно ізоферментів CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4), а також бутирилхолінестерази, фермента II фази метаболізму уридиндифосфатглікозилтрансферази, транспортера лікарських засобів глікопротеїна Р. Мутації генів рецепторів обумовлюють ризик виникнення злоякісної гіпертермії при застосуванні летких анестетиків та деполяризуючих міорелаксантів.

Практичне значення особливостей фармакогенетичних реакцій при застосуванні періопераційних лікарських засобів визначається тим, що в Україні у 38 % дітей рееструються генетичні зміни ізофермента CYP2C19, що призводить або до уповільнення (у 13 %), або до прискорення (у 25 %) метаболізму мідазоламу та діазепаму і відповідно ризику розвитку побічних реакцій або неефективності застосування.

Враховуючи те, що опіоїди (трамадол, гідрокодон, декстрометорфан, оксикодон) та протиблювотні засоби (ондасетрон, доласетрон, палонсетрон, тропісетрон) метаболізуються за участю ізофермента CYP2D6, а майже у кожного п'ятого українця відмічається зниження активності даного фермента, то у цих дітей буде відмічатися надмірна чутливість до вказаних лікарських засобів і високий ризик побічних дозозалежних ефектів. Кодеїн, як проліки, у дітей цієї групи буде мало ефективним, однак у дітей із фенотипом ультрависокого метаболізму кодеїн може викликати виражене пригнічення дихання.

Клінічне значення генетичних поліморфізмів генів, що відповідають за метаболізм, транспорт та рецептори до періопераційних лікарських засобів [27-29]

Лікарський засіб	Ген	Поліморфізм	Клінічне значення	ФК/ФД
Кодеїн	CYP2D6	CYP2D6*2	Збільшення метаболізму до морфіну у екстенсивних метаболізаторів веде до пригнічення дихання	ФК
	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Слабка аналгезія у повільних метаболізаторів	ФК
Ондансетрон	CYP2D6	CYP2D6*2	Збільшення нудоти і блювання у ультраметаболізаторів	ФК
	ABCB1	2677 TT	Збільшення біодоступності	ФК
		3435 TT	Зменшення післяопераційної нудоти та блювання	ФК
Оксикодон	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Збільшення аналгетичного і седативного ефекту	ФК
Трамадол	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Збільшення аналгетичного ефекту	ФК
Мідазолам	CYP3A4/5	CYP3A4*3	Зниження метаболізму веде до збільшення седатії	ФК
Фентаніл	CYP3A4/5	CYP3A4*3	Зниження метаболізму веде до збільшення аналгетичного ефекту	ФК
	OPRM1	304 A/G	Зміни середньої ефективної дози, необхідної для досягнення аналгетичного ефекту	ФД
Морфін	UGT2B7	UGT2B7*2	Зниження метаболізму веде до збільшення частоти нудоти	ФК
Морфін	OPRM1	A118A/G	Зменшення знеболювального ефекту та зменшення післяопераційної нудоти та блювання у суб'єктів з алелями AG або GG	ФД
Пропофол	CYP2B6	CYP2B6*4	Зменшення кліренсу	ФК
	CYP2C9	*2/*2	Вища плазматична концентрація	ФК
	UGT1A9	1887 T/G	Вища доза індукції	ФК
		331C/T	Вищий рівень кліренсу	ФК
	1818T/C	Більш тривалий час, необхідний для втрати свідомості	ФК	
Сукцинілхолін	BChE	BChE*FS126, BChE*I3E4-14C і BChE*328D	Пролонговані ефекти	ФК
Суксаметоній	BChE	293A > G	Зменшення гідролізу, збільшення тривалості дії, що призводить до тривалої нервово-м'язової блокади та апное	ФК
	RYR1	Multiple at 19q13.1	Злоякісна гіпертермія	ФД
	CACNA1S	c520C > T	Злоякісна гіпертермія	ФД
Кетамін	CYP2B6	CYP2B6*6/*6	Високий кліренс	ФК
		CYP2B6*1/*6 або CYP2B6*1/*1	Низький кліренс	ФК
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби	CYP2C9	CYP2C8/9*2, *3	Зниження метаболізму	ФК
Ізофлуран	RYR1	Tyrosine 522	Злоякісна гіпертермія	ФД
Севофлуран	CYP2E1	Зміна рівнів експресії ферментів	Порушення функції нирок	ФК
	RYR1	Gly2130Arg	Злоякісна гіпертермія	ФД
Лідокаїн	SCN9A	395N > K	Зменшення ефективності	ФД
	MCR1	Мутація рецептора меланокортину 1	Зменшення аналгетичного ефекту	ФД
Рекуроніум	SLCO1B1	rs2306283 A > G	Зменшення виведення, збільшення тривалості дії та часу відновлення	ФК
	ABCB1	rs1128503 C > T		ФК

Примітки: ФК – фармакокінетика; ФД – фармакодинаміка.

У пацієнтів із хворобою Жильбера внаслідок порушень процесів глюкуронування потрібно з обережністю використовувати лоразепам або відмовитись від його використання.

Фентаніл метаболізується ізоформою CYP3A4, поліморфізм гена якого зустрічається не часто, однак велике значення має вплив інгібіторів метаболізму (протигрибкових та противірусних лікарських засобів, макролідних антибіотиків тощо), тому важливо детально вивчати медикаментозний анамнез перед проведенням загальної анестезії із використанням фентанілу.

Рутинне дослідження поліморфізму генів метаболізму лікарських засобів з кожним роком стає все більш доступним, а в наш час при відсутності інформації про генотип пацієнта необхідно титрувати лікарські засоби, які метаболізуються CYP2C19 (мідазолам тощо) та CYP2D6 (опіоїди та протиблювотні засоби тощо), оскільки вони мають значну варіабельність дії залежно від генотипу.

ВИСНОВКИ

Ефективність і безпека періопераційних лікарських засобів у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами їх фармакокінетики, особливо із мутаціями генів метаболізму та транспортерів лікарських засобів. Мутації генів рецепторів летких анестетиків та деполяризуючих міорелаксантів при їх застосуванні обумовлюють ризик виникнення злоякісної гіпертермії. Прикладне використання фармакогенетики полягає у необхідності титрувати лікарські засоби, які мають значну варіабельність дії залежно від генотипу. Бажано уникати застосування лікарських засобів із високим ризиком фармакогенетичних реакцій, якщо доступні інші альтернативні препарати.

REFERENCES

1. Nanji KC, Patel A, Shaikh S, Seger DL, Bates DW. Evaluation of Perioperative Medication Errors and Adverse Drug Events. *Anesthesiology*. 2016 Jan; 124(1):25-34. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000904.
View at:
Publisher Site: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/1/25/14281/Evaluation-of-Perioperative-Medication-Errors-and>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501385/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681677/>
2. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020 Jan; 30(1):5-8. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000389.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2020/01000/Fentanyl_overdoses_and_pharmacogenetics.2.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651722/>
3. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, Leva B, Morton NS, Vermeulen PM, Zielinska M, Boda K, Veyckemans F, APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. 2017 May; 5(5):412-425. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9.
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(17\)30116-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30116-9/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363725/>
4. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 Jan; 73(Suppl 1):76-84. DOI: 10.1111/anae.14143.
View at:
Publisher Site: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14143>
5. Xie S, Ma W, Guo Q, Liu J, Li W, McLeod HL, He Y. The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(3): 285-298. DOI: 10.2217/pgs-2017-0168
View at:
Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2017-0168>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318929/>
6. Škarić-Jurić T, Tomas Z, Petranović MZ, Božina N, Narančić NS, Jančićjević B, Salihović MP. Characterization of ADME genes variation in Roma and 20 populations worldwide. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0207671. DOI: 10.1371/journal.pone.0207671.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0207671>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452466/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242375/>

7. Hubacek JA. Drug metabolising enzyme polymorphisms in Middle- and Eastern-European Slavic populations. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014; 29(1):29-36. DOI: 10.1515/dmdi-2013-0052.
View at:
Publisher Site: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dmdi-2013-0052/html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334411/>
8. Chidambaran V. Genomics relevant to the neuroanaesthesiologist. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2016; 3: S44-S52. DOI:10.4103/2348-0548.174735
View at:
Publisher Site: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.4103/2348-0548.174735>
URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/2348-0548.174735.pdf>
9. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jan; 28(1):88-94. DOI: 10.1038/s41431-019-0480-8.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0480-8>
10. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, Homma M, Nishimura M, Osaka Y, Okuyama K, Tanaka E, Nakamura T, Kohda Y, Naito S, Miyabe M, Toyooka H. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78:647-55. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.020.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.clpt.2005.08.020>
11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Apr; 95(4):376-82. DOI: 10.1038/clpt.2013.254.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2013.254>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458010/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975212/>
12. Galinkin JL. Practical Pediatric Pharmacogenetics (Dosing/Reactions/etc)
View at:
URL: <https://www2.pedsanesthesia.org/meetings/2008annual/syllabus/Lecture-Galinkin.pdf>
13. Tobias JD, Green TP, Coté CJ. Codeine: Time to Say "No". *Pediatrics.* 2016 Oct; 138(4):e20162396. DOI: 10.1542/peds.2016-2396.
View at:
Publisher Site: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/138/4/e20162396/52374/Codeine-Time-to-Say-No?autologincheck=redirected>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647717/>
14. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Jun; 30(3):349-356. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000455.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2017/06000/Codeine_and_opioid_metabolism_implications_and.14.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323671/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482206/>
15. Balyan R, Mecoli M, Venkatasubramanian R, Chidambaran V, Kamos N, Clay S, Moore DL, Mavi J, Glover CD, Szmuk P, Vinks A, Sadhasivam S. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics.* 2017; 18(4):337-348. DOI: 10.2217/pgs-2016-0183.
View at:
Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2016-0183>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244808/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558529/>
16. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017; 124(1):44-51. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001683.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2017/01000/Trends_in_Tramadol_Pharmacology,_Metabolism,_and.10.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861439/>

17. Obeng AO, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9):1105-1121. DOI: 10.1002/phar.1986.
View at:
Publisher Site: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1986>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699646/>
18. Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, Jentzen JM, Wong SH. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: Genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases. *J Anal Toxicol*. 2005; 29(7):590-8. DOI: 10.1093/jat/29.7.590.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jat/article/29/7/590/731303?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16419387/>
19. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Herrador C, Belmonte C, Román M, Alday E., Koller D, Zubiaur P, Mejía G, Hernández-Martínez M, Abad-Santos F. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Mar; 124(3):321-329. DOI: 10.1111/bcpt.13141
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13141>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281924/>
20. Khaitovych MV. [Drug transporter glycoprotein-p: clinical relevance]. *Medical Science of Ukraine*. 2016; 12(1-2):86-93. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/115>
NBUV: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnm_u_2016_12_1_2_14
21. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, Prange HW, Gleiter CH, Brockmöller J. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(6):592-603. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.t01-1-01689.x.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1046/j.1365-2125.2002.t01-1-01689.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492606/>
22. Sadhasivam S, Chidambaran V, Zhang X, Meller J, Esslinger H, Zhang K, Martin LJ, McAuliffe J. Opioid-induced respiratory depression: ABCB1 transporter pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(2):119-26. DOI: 10.1038/tpj.2014.56.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/tpj201456>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311385/>
23. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes with Propofol Susceptibility. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 3343. DOI:10.1038/s41598-017-03229-3.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03229-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611364/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469860/>
24. Janicki PK, Vealey R, Liu J, Escajeda J, Postula M, Welker K. Genome-wide Association study using pooled DNA to identify S52 candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2011;115(1):54-64. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821810c7.
View at:
Publisher Site: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/115/1/54/12810/Genome-wide-Association-Study-Using-Pooled-DNA-to>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694509/>
25. Nakagawa M, Kuri M, Kambara N, Tanigami H, Tanaka H, Kishi Y, Hamajima N. Dopamine D2 receptor Taq IA polymorphism is associated with postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2008;22(4):397-403. DOI: 10.1007/s00540-008-0661-z.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00540-008-0661-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011779/>
26. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. *Mo Med*. 2019;116(2):154-159.
View at:
Publisher Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461318/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040503/>

27. MacKenzie M, Hall R. Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anesth.* 2017; 64(1):45-64. DOI: 10.1007/s12630-016-0748-1.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-016-0748-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752976/>
28. Awad H, Ahmed A, Urman RD, Stoicea N, Bergese SD. Potential role of pharmacogenomics testing in the setting of enhanced recovery pathways after surgery. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2019;12:145-154. DOI: 10.2147/PGPM.S198224.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/potential-role-of-pharmacogenomics-testing-in-the-setting-of-enhanced-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/314440074/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6666379/>
29. Behrooz A. Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: Implications for perioperative practice. *Ann Med Surg (Lond).* 2015; 4(4):470-474. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.11.001
View at:
Publisher Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685230/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779337/>
PubMed Central: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S204908011500120X?via%3Dihub>

Article history:
Received: 19.05.2022
Revision requested: 31.05.2022
Revision received: 10.06.2022
Accepted: 27.06.2022
Published: 30.06.2022

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF THE USE OF PERIOPERATIVE DRUGS IN PEDIATRICS. Review

¹ Khaitovych M.V., ² Kysil N.P., ² Zhovnir V.A.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. It is known that in children the frequency of perioperative critical events due to the introduction of drugs is more than 5%. For example fentanyl, which is used as an adjunct to surgical anesthesia, is a major factor in increasing the number of deaths from opioid overdoses. Among the areas of reducing the frequency of severe adverse reactions to perioperative drugs - taking into account the pharmacogenetic variations of the patient.

Objective is to consider current data on pharmacogenetic aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative drugs.

Methods. Analysis of the data presented in PubMed by keywords "pharmacogenetics", "general anesthetics", "analgesics", "muscle relaxants", "children". Search depth – 7 years (2014-2020), with a retrospective deepening of some positions until 2002.

Results. The pharmacogenetic aspects of the pharmacokinetics of perioperative drugs are related to the genes of the enzymes that metabolize them and their transporters. Current data on the prevalence of polymorphic alleles of CYP2C9 genes (provides metabolism of nonsteroidal anti-inflammatory and anticonvulsant drugs) and CYP2D6 (metabolizes opioids, antidepressants, antiemetics) in Europe and, in particular, in Ukraine were presented. Thus, the inactive allele CYP2C19 * 2 was found in 13%, while the allele of increased activity CYP2C19 * 17 - in 25% of the population of Ukraine; allele with lost CYP2D6 function (CYP2D6 * 4) - in 18.6% of Ukrainians. Homozygotes with CYP2C9 * 3 polymorphism metabolize nonsteroidal anti-inflammatory drugs much more slowly than wild-type carriers, which may lead to their accumulation and side effects. The analgesic effect of codeine occurs only after it is metabolized in the liver by CYP2D6 to morphine. Respiratory depression, apnea and death may occur in patients with excessive metabolic rate even after a single dose of codeine; however, was noted the ineffectiveness of ondansetron due to a decrease in its concentration in the blood in these patients. Concomitant use of midazolam and fentanyl may prolong the effect of fentanyl by competing metabolism of midazolam by the hepatic enzyme CYP3A4, especially in patients with low metabolism. Plasma butyrylcholinesterase deficiency reduces succinylcholine inactivation in 1 in 1,500 people. Changing the genotype of uridine diphosphate glycosyltransferase causes increased glucuronidation of morphine, which may lead to a decrease in its effectiveness. As an example of pharmacogenetic changes in pharmacodynamics can be considered malignant hyperthermia, which occurs due to exposure to volatile anesthetics and depolarizing muscle relaxants in mutations in the RYR1 gene. Carriers of the minor allele (G) of the 5HT2A rs6313 gene require less propofol and 40% less time to start induction of anesthesia.

Conclusions. The efficacy and safety of perioperative drugs are largely related to the pharmacogenetic aspects of their pharmacokinetics, especially mutations in genes of enzymes of the metabolism. Mutations in the genes of volatile anesthetic receptors and depolarizing muscle relaxants when their used cause a risk of malignant hyperthermia. The application of pharmacogenetics is the need to titrate drugs that have significant variability of action depending on the genotype. It is advisable to avoid the use of drugs with a high risk of pharmacogenetic reactions, if other alternative drugs are available.

Key words: pharmacogenetics, general anesthetics, analgesics, muscle relaxants, children.

ПЕРВИННА ВІДКРИТОКУТОВА ГЛАУКОМА: МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ. Огляд

Майденко К.М. <http://orcid.org/0000-0001-8650-8187>

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

maidenko_km@ukr.net

Актуальність. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є прогресуючою нейропатією зорового нерва з втратою гангліозних клітин сітківки (ГКС) та звуженням полів зору в очах з гоніоскопічно відкритим кутом. Основними механізмами цього вважаються підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), порушення кровообігу, трабекулярної сітки (ТС), ішемічні порушення метаболізму та хронічне запалення. Разом з тим, питання щодо ролі генетичної схильності ПВКГ лишаються відкритими.

Ціль: аналіз сучасних даних щодо механізмів патогенезу прогресуючої нейропатії при ПВКГ та ролі генетичної схильності.

Методи. Проведено аналіз наукових публікацій у відкритих міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase за ключовими словами (загалом 67 джерел). Глибина пошуку – 10 років (2012-2022).

Результати. У світі налічується понад 60 мільйонів хворих на глаукому, 20 % з яких мають її невиліковну стадію. До 2040 року прогнозується збільшення кількості хворих до 112 мільйонів, при цьому на ПВКГ буде припадати 75 % випадків. Серед основних механізмів виникнення глаукоми важлива роль належить хронічному запаленню та імунним пошкодженням, які виникають у відповідь на ішемічне ураження. Затяжний запальний процес призводить до гіперсекреції медіаторів запалення та інфільтрації запальних клітин в ішемізовану тканину, що обтяжує вплив підвищення ВОТ та ішемії. Відомо, що мутації у гені Toll-подібного рецептора 4 (*TLR4*) пов'язані як з інфекційними, так і неінфекційними захворюваннями і, у тому числі, ПВКГ: активація *TLR4* ініціює фіброз ТС, викликає підвищення ВОТ, активує апоптоз ГКС у моделі гострої глаукоми. Такі ліганди *TLR4*, як білки теплового шоку та ліпополісахариди є антигенами-кандидатами виникнення глаукоми. Надекспресовані на мікроглії сітківки та астроцитах *TLR4* індукують вроджену імунну відповідь через активацію NF-κB, що посилює експресію прозапальних цитокінів.

Висновки. Перспективним напрямком є вивчення внеску мутацій *TLR4* у механізми ПВКГ, що дозволить виявити шляхи імунних порушень та встановити генетичний ризик окремих мутацій у різних етнічних групах.

Ключові слова: глаукома, метаболізм, імунні порушення, *TLR4*.

Актуальність. Глаукома – група очних захворювань з багатофакторною оптичною дегенеративною нейропатією, що характеризується хронічною прогресуючою незворотною дегенерацією диска зорового нерва, виникненням характерного звуження полів зору, загибеллю гангліозних клітин сітківки (ГКС) та їх аксонів [28, 63].

Актуальність і складність проблеми лікування ПВКГ полягає в тому, що сучасні лікувальні заходи не завжди є ефективними. Це пояснюється складністю патогенетичних механізмів розвитку захворювання і нерідко симптоматичним, а не патогенетичним підходом до його профілактики та лікування. Високий рівень недиагностованих випадків і прогресуючий перебіг захворювання, що призведе до невиліковної сліпоти та інвалідності, значні економічні витрати на лікування, які збільшуються у багато разів у розвинутій стадії захворювання, говорять про необхідність проведення скринінгу ПВКГ і, у тому числі, визначення генетичної схильності з переглядом та розробкою нових принципів та підходів на організаційному, методичному, лікувально-діагностичному етапах, а також на етапі диспансерного спостереження [30, 58].

Ціль: аналіз сучасних даних щодо механізмів патогенезу прогресуючої нейропатії при ПВКГ та ролі генетичної схильності.

МЕТОДИ

Проведено аналіз наукових публікацій у відкритих міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років (2010-2022).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медична та соціальна значущість проблеми

У світі налічується понад 60 мільйонів хворих на глаукому, 20 % з яких мають невиліковну стадію хвороби [46]. До 2040 року прогнозується збільшення кількості хворих на глаукому до 112 мільйонів, при цьому на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) буде припадати 75 % випадків [4, 5, 65]. За уточненими даними, загальна популяція людей, які страждають на ПВКГ, у світі в 2020 році становила 68,56 млн осіб, більше 53 %

з них припадало на Азію, 15,58 % – на Африку, 13,43 % – на Європу, 5,69 % – на Південну Америка, 8,8 1% – на Північну Америку [59, 66]. Кількість хворих на глаукому у всьому світі, в тому числі в Україні, збільшується на 20 млн. кожні 10 років [2].

В Україні на даний час поширеність глаукоми досягає 612,7 на 100 тис. населення і виходить на перше місце серед інвалідизуючих офтальмологічних захворювань [1]. Внаслідок тривалої безсимптомної течії глаукома може залишатися недіагностованою протягом тривалого часу, тому справжню картину захворюваності оцінити досить важко.

Часткова втрата працездатності через глаукому за останні 25 років збільшилася на 122 % з піком у 60 років [3]. В Україні протягом останніх років глаукома входила до трійки лідерів серед основних причин інвалідності по зору та становила 0,32 на 10 тис. населення. Основною причиною інвалідації від глаукоми є нездатність хворих оплачувати вагомі витрати на ефективне лікування [3].

Необоротна втрата зору, пов'язана з глаукомою, призводить до зниження якості життя, погіршення фізичного, психоемоційного стану та соціального становища, а також суттєво збільшує витрати сімейного бюджету та витрати в системі охорони здоров'я [26, 38]. Так, у більшості пацієнтів виникають дефекти центрального та периферичного зору, що впливає на їх здатність читати, ходити, розпізнавати обличчя та водити машину, пацієнти також схильні до високого ризику розвитку депресії [17].

У представників усіх рас розповсюдженість ПБКГ збільшується з віком: населення старше 80 років має найвищий ризик розвитку ПБКГ (9,2 %) серед усіх вікових груп, що пов'язано з вищим внутрішньоочним тиском (ВОТ) та меншою товщиною центральної частини рогівки [60]. У 2020 р. глаукома спричинила 11 % усіх випадків сліпоти у світі у віковій групі старше 50 років [55], а глобальна поширеність глаукоми серед людей віком від 40 до 80 років оцінювалася у 3,5 % [27].

Чоловіча стать також є значним фактором ризику ПБКГ: чоловіки більш сприйнятливі до захворювання, ніж жінки [66]. Точні причини цього залишаються неясними, можливо, це пов'язано з більшою осьовою довжиною та більшою глибиною передньої камери, можливо, з більшою часткою серцево-судинної патології та курінням серед чоловіків [29].

Класифікація та періодизація глаукоми

Розрізняють кілька підтипів глаукоми – первинна відкритокутова, первинна закритокутова,

вторинна відкритокутова, вторинна закритокутова та глаукома з нормальним тиском [15]. ПБКГ є прогресуючою нейропатією зорового нерва з втратою ГКС та погіршенням полів зору в очах з гоніоскопічно відкритими кутами, з підвищеним ВОТ або без нього; анатомічно ПБКГ викликається ушкодженням трабекулярної сітки (ТС) [31, 32].

Визначення ПБКГ у міжнародних керівництвах робить більший акцент на її патологічній сутності, що вказує на те, що ПБКГ не є окремим захворюванням, а може містити кілька патологічних станів, загальною характеристикою яких є первинна поразка ГКС та їх аксонів. Так, відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Глаукома первинна відкритокутова. Первинна та вторинна медична допомога». (затверджено Наказом МОЗ України від 23 листопада 2011р. № 816), ПБКГ класифікується: за стадіями – на початкову (I), що далеко зайшла (II), запущену (III), термінальну (IV); за рівнем ВОТ – з нормальним станом (A), помірно підвищеним (B), високим (C); по динаміці зорових функцій – зі стабілізованою та нестабілізованою функцією; по різновиду – на звичайну, псевдоексfolіативну та пігментну; за місцем основного блокування відтоку – у трабекулярній, інтрасклеральній зоні, шоломовому каналі. В окремі форми виділено підозру на глаукому, преглаукому та змішану форму (з комбінованим ураженням місць основного відтоку). Діагноз ПБКГ встановлюється на підставі характерних дегенеративних змін у диску зорового нерва, що супроводжуються прогресуючим порушенням полів зору, розвитком скотом або сліпих плям у полі зору.

Основні патогенетичні механізми ПБКГ

До основних етіопатогенетичних факторів ПБКГ відносяться короткозорість, порушення ВОТ та кровопостачання зорового нерва, хоча її патофізіологічні механізми досі остаточно не з'ясовані [48]. Тривала очна гіпертензія корелює із загибеллю ГКС та їх аксонів, що призводить до втрати зору [45]. Хоча механізми, за допомогою яких ВОТ сприяє прогресуванню глаукоми, до кінця не вивчені, високий ВОТ, поряд з такими факторами ризику, як діабет, короткозорість, вік, обтяжений сімейний анамнез, етнічна приналежність, відіграють провідну роль у розвитку ПБКГ [61].

Загалом існує кілька теорій виникнення ПБКГ: судинна, механічна (ретенційна, гідромеханічна), дистрофічна (теорія первинної склеропатії), метаболічна, концепція лікворної гіпертензії, кон-

цепція індивідуальної норми внутрішньоочного тиску. Відомі й нові гіпотези та теорії, що пояснюють патогенез глаукоми: «гіпотеза безпечного ВОР» та «теорія градієнта очно-черепного тиску», що пояснюють взаємозв'язки між ВОР та розвитком ПВКГ [34].

Серед них основними вважаються дві теорії, що найчастіше використовуються для пояснення патогенезу глаукоми – механічна та судинна, і в обох ключова роль відведена окислювальному стресу [14]. Крім того, генетичні аномалії ініціюють каскад подій, що призводять до глаукоматозного пошкодження та ремоделювання зорового нерва [22].

Більшість випадків необоротної сліпоти, що спостерігаються при глаукомі та багатьох інших нейродегенеративних захворюваннях, виникають у задньому сегменті ока і пов'язані, в основному, із запаленням та окисним стресом за рахунок утворення активних форм кисню та азоту, які є метаболітами з високою здатністю посилювати процеси аутофагії та макрофігії, стимулювати дисфункцію, некроз, апоптоз і загибель клітин [52].

Встановлено, що при глаукомі дегенерація ТС, що індукована окислативним пошкодженням, може спричинити порушення шляхів відтоку водянистої вологи та подальше підвищення ВОР, причому окислативний стрес у цьому випадку є обтяжуючим фактором у механічній теорії патогенезу глаукоми [14].

Відповідно до механістичної теорії, пов'язаної з ВОР, підвищена компресія аксональних волокон з деформацією гратчастої пластинки і порушенням струму аксоплазми призводить до загибелі ГКС, викликає зміни в мітохондріях за допомогою їх власного поділу, що стимулює вироблення активних форм кисню (АФК), прискорює утворення окисних аддуктів, збільшує концентрацію гемоксигенази-1, викликає аномальну втрату крист, продукцію цитохрому С, ретроградне нейротрофічне інгібування та зниження рівня АТФ, підвищує рівень нітритів та перекисного окиснення ліпідів сітківки, а також знижує рівень антиоксидантів сітківки та стимулює глутаматергічну нейротоксичність [37].

Окислювальний стрес так само пов'язаний з ТС, що розташована в склерокорнеальному куті, який омивається водянистою вологою, і є найбільш вразливою тканиною передньої камери до окислювального пошкодження, зважаючи на постійний вплив світла, дуже високу мітохондріальну активність і схильність до запалення. Підвищення окислативно-антиоксидантного дисбалансу знижує

захист супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, викликаючи порушення клітин ТС, опосередковане АФК. Дегенерація ТС відбувається внаслідок зниження клітинної адгезії до сусіднього позаклітинного матрикса, надмірної експресії фібронектину, що знижує проникність клітин ТС, прямого пошкодження ДНК та зниження локальної антиоксидантної активності [37]. Крім цього, ендотелій ТС може виділяти оксид азоту, який у поєднанні з вільними радикалами погіршує метаболізм клітин ТС та змінює їхню рухливість.

Оксид азоту стимулює синтез глутамату та інших міжклітинних месенджерів та змінює активність АТФ-залежних Na^+/K^+ насосів з деполаризацією мембран, що є одним із патогенетичних механізмів глаукоми [14]. Зміна циклу глутамат/глутамін під впливом окисного стресу призводить до підвищення в сітківці нейротоксичного рівня глутамату, що спричиняє пошкодження клітинних компонентів та опосередковується кальцієм, спричиняючи деполаризацію мембран та надмірне утворення АФК.

Оксид азоту також може реагувати з атомарним киснем (O^\cdot) з утворенням потужного пероксинітритного нейротоксичного радикалу (ONOO^\cdot) в нейронах сітківки. Аніон-супероксидний радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$) та найбільш реактивний вільний гідроксильний радикал (OH^\cdot), вступаючи в реакцію із сусідніми молекулами ДНК, ліпідів або білків, змінюють структуру клітинної мембрани ТС [14].

Апоптоз ГКС при глаукоматозному пошкодженні сам по собі викликає гіперпродукцію АФК, що сприяє окисному стресу, який ушкоджує сітківку, викликаючи вторинну дегенерацію ГКС та генеруючи цикл позитивного зворотного зв'язку [14]. Окисний стрес також може посилювати синтез ряду цитокінів, у тому числі інтерлейкінів, інтерферону- γ та α -фактору некрозу пухлини ($\text{TNF-}\alpha$), що сприяє подальшому пошкодженню аксонів [56].

Судинна теорія базується на вивченні ролі патології кровообігу в судинах сітківки, що призводить до ішемії та подальшому продукуванню гідроксильних радикалів, що є основною причиною ушкодження сітківки. Ці фактори активують сигнальні молекули, такі як мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК) і ядерний фактор каппа В ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), які індукують вироблення АФК, подальший ангиогенез та нейрональний апоптоз, які пов'язані з імунними відповідями [25, 51].

Існують також дані про загальні шляхи окисного стресу, що пов'язують судинну і механічну

теорії. Згідно з цими даними, зниження кровотоку може бути викликано механічним стиском судинних стінок внаслідок підвищеного ВОТ. Цей процес впливає на кровопостачання ламінарних сегментів, пошкоджує аксони ГКС, викликає дизрегуляцію судин сітківки внаслідок надлишкової продукції АФК та збільшення експресії НАДФН-оксидази-2 та окисленого рецептора ЛПНП (LOX1) лектинового типу та ендотеліальної дисфункції в артеріолах сітківки [64].

З іншого боку, судинна дизрегуляція може бути пов'язана з ушкодженням ТС, що специфічним чином пов'язано з гіперпродукцією вільних радикалів внаслідок ендогенного аеробного метаболізму [14]. Ендотелій ТС може вивільняти ендотеліні, які здатні викликати вазоконстрикцію, змінювати рухливість ТС, проникність судин та зміни ВОТ [21]. Крім того, ендотелій ТС індукуює ішемію, не пов'язану з конструкцією судин, шляхом зниження активності АТФ-залежного Na^+/K^+ -насоса [21, 64].

Точкою ініціації ПВКГ можуть бути самі тіла ГКС, їх аксони або і ті, й інші внаслідок ендогенних дефектів (генетичних або епігенетичних змін) та/або дії екзогенних шкідливих факторів, серед яких найважливіше значення має запалення [34]. При ПВКГ запалення виникає у відповідь на ішемічне ураження, при цьому затяжний запальний процес призводить до гіперсекреції медіаторів запалення та інфільтрації запальних клітин в ішемізовану тканину, і може впливати на ГКС, викликаючи проапоптотичні реакції [42]. Найчастіше це відбувається у стресових ситуаціях, таких як підвищення ВОТ або зниження перфузії внаслідок низького артеріального тиску та ішемії. Порушення процесів ауторегуляції кровотоку викликає періоди відносної ішемії, що призводить до реперфузійного пошкодження при відновленні нормального кровотоку, і, як результат – у уражених ділянках може збільшитись концентрація медіаторів запалення [42].

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів показали підвищення IL-4, IL-12, IL-15, фактору зростання фібробластів (FGF), зниження рівня запального білка макрофагів (MIP-1 α) у зразках сльози та підвищення IL-5, IL-12, IL-15, IFN- γ та MIP-1 α у водянистій волозі пацієнтів з ПВКГ [10]. Визначено також підвищення вмісту IL-12, IL-13 і моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 [62], TGF β 2 та SFRP1 [23], GM-CSF, інтерферону- γ , IL-1 β , IL-2, -4, -5, -6, -7, -10, -12, TNF- α [41].

Підвищена концентрація АФК індукуює активацію NF- κ B як у сітківці, так і в ТС, що стимулює

експресію прозапальних біомаркерів, включаючи молекулу адгезії ендотеліальних лейкоцитів-1 (ELAM-1), інтерлейкін-1 α (IL-1 α), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-8 (IL-8) [10, 31].

Необхідно зазначити, що при ПВКГ запалення супроводжує розвиток метаболічних порушень сітківки та має характер низькоінтенсивного хронічного паразапалення (мета-запалення), що посилює відповідь на стресові стимули, особливо хронічний окисний стрес. Надмірне неконтрольоване паразапалення може викликати гострі запальні реакції з вивільненням різних медіаторів, у тому числі, цитокінів та хемокінів, що потенціюють пошкодження нервових елементів сітківки [8].

Прогресування окисного стресу протягом тривалого часу може призвести до порушення регуляції місцевої захисної імунної відповіді, яка опосередковується гліальними клітинами [45]. Втрата імунного контролю та нейрозахисту резидентними гліальними клітинами у шарі гангліозних клітин та/або у внутрішньому плексіформному шарі сітківки призводить до нейродегенерації.

Нейрозапалення і активація мікроглії так само пов'язані зі старінням сітківки та нейродегенеративними захворюваннями, а збільшення прозапальних факторів у сітківці, що старіє, може вказувати на підвищене залучення в цей процес мікроглії [23]. Активація мікроглії пов'язана з вивільненням цитокінів, хемокінів та факторів росту, що визначає механізми розвитку патологічних процесів. Виконуючи функції «професійних» фагоцитів сітківки, мікроглія відповідає за кліренс патогенів, омертвілих клітин та білкових агентів [19]. Однак з віком їх фенотипова різноманітність та фагоцитарна здатність помітно знижуються, що може призвести до накопичення білкових агентів та залишків мієліну, які провокують нейрозапалення та нейродегенерацію сітківки. Таким чином, при ПВКГ стресові стимули, включаючи окисний, токсичний та ішемічний стрес через TLR зрушують фізіологічний імунний баланс, що призводить до хронічного запального дегенеративного процесу у сітківці.

В нормі паразапалення викликає швидке усунення пошкоджених клітин, клітинного дедриту та інших продуктів окисного стресу. Цей процес здійснюється за допомогою розпізнавання шкідливих метаболітів толл-подібними рецепторами (TLR), які експресовані на гліальних клітинах, з подальшою їх активацією та вивільненням цитокінів, хемокінів, факторів апоптозу, активації комплементу, що спрямовано на відновлення гомеостазу сітківки [18, 33]. Але стійкі оксида-

тивні порушення протягом тривалого часу викликають більш високий ступінь хронічного паразитизації, яке переростає у патогенетичний чинник ПВКГ [43].

Ендогенні ліганди TLR (патерни, що пов'язані з пошкодженнями – damage associated molecular pattern, DAMP), активують два сигнальні шляхи – ядерний фактор-κB (NF-κB) і MyD88-залежний шлях TLR [33, 53]. Активована мікроглія продукує прозапальні цитокіни (TNF-α та IL-1β), експресує основний комплекс гістосумісності класу II (MHC-II), що посилює рухливість мікроглії, фагоцитоз та проліферацію [47].

Роль генетичних факторів у виникненні ПВКГ

Оскільки обтяжений сімейний анамнез є фактором ризику ПВКГ, яка зустрічається у більш ніж одного члена сім'ї у 4-16 % випадків, вважається, що захворювання має генетичну, спадкову основу [16, 44]. Однак ця генетична основа є досить складною і не демонструє чітких шляхів успадкування [16]. Останніми роками генетичні та геномні дослідження показали обнадійливі докази можливого генетичного внеску до патогенезу глаукоми [67].

Починаючи з вивчення варіантів одного гена, генетичний аналіз розширився до повноекзомного секвенування (WES), повногеномних асоціативних досліджень (GWAS) та оцінки генетичного/полігенного ризику (G/PRS) як методів для виявлення можливих генетичних факторів ризику, що лежать в основі глаукоми [30, 57]. Ці дослідження значною мірою прояснили деякі аспекти патогенезу глаукоми як захворювання зі складним типом спадкування [30]. На сьогодні приблизно 5 % ПВКГ пов'язують із моногенними, чи менделевськими, формами глаукоми [58].

Успадкування ПВКГ можна розділити на дві основні категорії: прямий зв'язок (підвищений ризик ПВКГ) та непрямий (підвищений ризик фенотипового прояву – компонента захворювання). Перший стосується кількох генів, пов'язаних з ПВКГ шляхом сімейного генетичного зчеплення, основними прикладами якого є гени міоциліну (*MYOC*), оптиневрину (*OPTN*), домену, що повторюється WD36 (*WDR36*), цитохрому P450, сімейства 1 підроддини В поліпептида 1 (*CYP11B1*), нейротрофіну 4 (*NTF4*) [58]. При успадкуванні від 0 (немає генетичного впливу) до 1 (фенотип визначається генами), цим генам приписують успадкування ПВКГ на рівні близько 0,81.

Друга група факторів відноситься до ознак ендотипу та є успадкованими, поліморф-

ними та пов'язаними з патогенезом ПВКГ [58]. Показовими прикладами є BOT, товщина центральної частини рогівки, вертикальне співвідношення чашки та диска (ВСЧД), площа чашки та площа диска [58]. BOT і ВСЧД є справжніми ендотипами ПВКГ, тоді як центральна товщина рогівки може і не бути фізіологічно значущою ознакою, оскільки молекулярні механізми, що лежать в основі генетичного регулювання цієї ознаки, недостатньо вивчені [9]. Підвищене BOT показало відносно сильну оцінку успадкування та продемонструвало генетичну кореляцію з ПВКГ [7].

На сьогоднішній день гени, пов'язані з підвищеним ризиком BOT та/або ПВКГ, включають: *ABCA1*, *ABO*, *ADAMTS8*, *ADAMTS17*, *ADAMTS18*, *NUDT7*, *AFAP1*, *ANGPT1*, *ANTXR1*, *ARHGEF12*, *ARID5B*, *ATXN2*, *CAVI-CAV2*, *CAVI-CAV2 MYOF*, *FAM125B*, *FNDC3B*, *FOXC1*, *FOXP1*, *GAS7*, *GLCCII-ICAI*, *GLIS3*, *GMDS*, *HIVEP3*, *INCA1*, *LMX1B*, *LOC171391*, *MADD*, *MIR548F3*, *MR*, *PD*, *PD*, *SIX1/SIX6*, *SEPT9*, *TMCON-TE 2*, *SP11 RD*, *TFEC*, *TXNRD2* [20, 35, 63, 67]. Але при цьому всі ці гени незалежно не пов'язані з ПВКГ, а їх молекулярні механізми вивчені недостатньо.

Генетичні епідеміологічні дослідження здоров'я та старіння дорослих (GERA) шляхом мультиетнічного GWAS населення африканського, азіатського, латиноамериканського та неіспаномовного європейського походження виявили п'ять нових варіантів, які значною мірою пов'язані з ПВКГ, значимість трьох нових варіантів, була підтверджена в когорті UK Biobank (UKBB) [13]. Ці три локуси були розташовані в наступних генах або поряд з ними в їх провідних варіантах: *PDE7B* (rs9494457), *TMCTC2* (rs324794) та *FMNL2* (rs56117902) [13]. Ще шість додаткових нових локусів розташовані в наступних генах або поряд з ними: *IKZF2* (rs56335522), *ANKH* (rs76325372), *CADM2* (rs34201102), *DGKG* (rs9853115), *LMX1B* (rs55770306) і *EXOC2* (rs2073006) [13].

Дослідження африканського походження та оцінки глаукоми (ADAGES) III виявило новий варіант rs185815146 *ENO4*, значно пов'язаний з ПВКГ [57]. Інший метааналіз GWAS, проведений серед афроамериканців, виявив новий варіант rs141186647, розташований у *EXOC4* – гені, що кодує SEC-8 (білок, що бере участь у транспорті та секреції везикул) [9].

Два нових простих нуклеотидних поліморфізми (single nucleotide polymorphisms – SNP): rs9475699 та rs62023880, що розташовані між *COL21A1-DST* та *MNS1-ZNF280D*, також були пов'язані з ПВКГ,

хоча вони не перевищували поріг повногеномної значущості [9]. Відзначено, що жоден з цих варіантів не був помітний у європейських популяціях, хоча деякі з варіантів, виявлених у європейських та азійських GWAS, також були ідентифіковані в африканських популяціях (*TXNRD2*, *CDKN2B-AS1* та *TMC01*) з номінальною значимістю, так само ідентифіковані варіанти мали різні частоти алелів у популяціях Європи/Азії та Африки [9].

У декількох GWAS, проведених в азійських і європейських когортах, виявилось, що 7 нових варіантів в генах *LMX1B*, *MEIS2*, *ANKRD55-MAP3K1*, *LOXL1*, *FNDC3E*, *HMG2* і *LHPF* або поряд з ними пов'язані з ПБКГ на рівні повногеномної значущості; з них 3 варіанти були пов'язані з ПБКГ у китайській популяції та 4 – у європейській [50]. На додаток до їх зв'язку з ПБКГ, ці варіанти також були пов'язані з ЦД2 та серцево-судинними захворюваннями, що дозволяє припустити певний взаємозв'язок ПБКГ із цими захворюваннями [50].

Метааналіз GWAS, проведений з використанням спільних даних з UKBB та Австралійського і Новозеландського реєстру запущеної глаукоми (ANZRAG), виявив 24 варіанти, пов'язаних з ПБКГ, 11 з яких були новими. До них відносяться SNP поруч із генами *CADM2*, *THSD7A*, *ANGPT1*, *ANKH*, *LOC101929614-LOC105378153*, *EXOC2*, *BICC1*, *MECOM*, *CTTNBP2-CFTR*, *ETS1* і *LOC107986141-LOC107986142* [36].

У популяційній вибірці Бразилії виявлено асоціацію між rs9913911 (*GAS7*) і ризиком ПБКГ, виявлено так само адитивний ефект при поєднанні *GAS7* з rs2472493 (*ABCA1*). Також визначено зв'язок між rs9913911 (*GAS7*) та ризиком антиглаукоматозного хірургічного втручання [6].

SNP у гені *TLR4* пов'язані як з інфекційними, так і неінфекційними захворюваннями. *TLR4* відіграє кілька ролей, пов'язаних з ПБКГ: активація *TLR4* змінює фіброз ТС під час стимуляції TGF- β та викликає підвищення ВОТ [24]. Зв'язування *TLR4*/HMGB1 активує апоптоз ГКС у моделі гострої глаукоми, а білки теплового шоку (HSP) та ліпополісахариди (LPS), які є лігандами *TLR4*, вважаються антигенами-кандидатами глаукоми нормального тиску [12, 54].

Дослідження показали, що rs2149356G здатна утворювати мікроРНК, орієнтовану на гени аутофагії; існують асоціації між *TLR4* rs1927911, rs12377632, rs2149356 та ПБКГ; rs4986790 A/G та rs4986791 C/T сильно знижують ризик ПБКГ [11]. Однак функції поліморфізмів *TLR4* у моделі глаукоми повною мірою не визначені [11]. Як було

показано вище, ПБКГ має зсув парадигми у бік запального захворювання та аутоімунітету, тому *TLR4* відіграють роль у патогенезі глаукоми, яка класифікується як нейрозапальне та аутоімунне захворювання, та розглядаються як генетичний маркер ПБКГ, однак для підтримки цієї парадигми все ще потрібні додаткові докази [11].

TLR4 передають сигнали через MyD88-залежні та TRIF-залежні шляхи для активації функцій NF- κ B та IRF3, пов'язаних із запальним процесом; активація *TLR4* викликає фіброз та порушення процесів детоксикації клітин ТС [43].

Дослідження в мексиканській популяції показало, що D299G (rs4986790) і T399I (rs4986791) *TLR4* збільшують ризик і можуть бути використані як алелі генетичної схильності до ПБКГ [40]. Ці дані суперечать популяційному дослідженню в Саудівській Аравії, в якому не вдалося виявити зв'язок між T399I та ПБКГ [39]. При дослідженні японської популяції некодуючі області поліморфізмів *TLR4* (5'-нетранслюєма область – rs10759930 і rs1927914), інтрон (rs1927911, rs12377632 і rs2149356) та 3'-нетранслюєма область (rs7037117) виявилися пов'язаними з ПБКГ [40].

Відкриття того факту, що пригнічення *TLR4* знижує опосередковане TGF β 2 накопичення позаклітинного матриксу для зменшення підвищеного ВОТ, забезпечує нову терапевтичну мішень при глаукоматозному пошкодженні, що розгортається у ТС [49]. Проте отримані результати все ще суперечливі.

ВИСНОВКИ

Найбільш значущими факторами в етіопатогенезі нейродегенеративних процесів при ПБКГ є окислювальний стрес та запалення, що індукує та модулює процеси аутофагії, мітофагії, некрозу та апоптозу.

Особлива роль належить хронічному метазапаленню та нейрозапаленню, пов'язаному з Toll-подібними рецепторами 4 (*TLR4*). Надекспресовані на мікроглії сітківки та астроцитах *TLR4* індукують вроджену імунну відповідь за рахунок активації фактора транскрипції NF- κ B, що посилює експресію прозапальних цитокінів та індукує подальший каскад запально-протизапальних процесів.

Вивчення внеску генів-кандидатів ПБКГ показало, що шкали полігенного ризику (PRS) європейського походження не завжди застосовні до неєвропейських досліджень, що диктує необхідність подальших досліджень для оцінки генетичної основи ПБКГ у різних етнічних групах.

REFERENCES

1. Isaev AA, Serdyuk VN, Ustimenko SB. [The prevalence and epidemiology of primary open-angle glaucoma]. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2021;11(3):343-354. [in Russian]. DOI: 10.34883/PI.2021.11.3.033.
View at:
Publisher Site: <https://glaz.recipe.by/ru/?editions=2021-tom-11-n-2-5>
Elibrary: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46941418>
URL: <https://recipe.by/wp-content/uploads/2021/10/343-354rz.pdf>
2. Rykov SO, Medvedovskaya NV, Troyanov DP. [Current state and dynamics of glaucoma prevalence among the adult population of Ukraine]. *The health of the nation*. 2012; 2(22):119-121. [in Ukrainian].
View at:
NBUV: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Uzn_2012_2-3_24.pdf
3. Rykov SA, Mogilevsky SYu, Petrenko OV, Denisyuk LI, Medvedovskaya NV, Korytnyuk RS. New possibilities of conservative treatment of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2018; Issue 1. 2(143):184-188. [in Russian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-184-188.
View at:
Publisher Site: [https://vpbm.com.ua/ua/issue-1-part-2-\(143\),-2018/10552](https://vpbm.com.ua/ua/issue-1-part-2-(143),-2018/10552)
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya-pervichnoy-otkrytougolnoy-glaukomy>
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya-pervichnoy-otkrytougolnoy-glaukomy/viewer>
4. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. *Cureus*. 2020 Nov 24; 12(11):e11686. DOI: 10.7759/cureus.11686.
View at:
Publisher Site: <https://www.cureus.com/articles/42672-epidemiology-of-glaucoma-the-past-present-and-predictions-for-the-future>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391921/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7769798/>
5. Allison K, Patel DG, Greene L. Racial and ethnic disparities in primary open-angle glaucoma clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e218348. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8348.
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779939>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003274/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132140/>
6. Araki MVR, Silva YCO, Rodrigues TAR, Bajano FF, de Souza BB, Costa FF, Costa VP, de Melo MB, de Vasconcellos JPC. Association of ABCA1 (rs2472493) and GAS7 (rs9913911) gene variants with primary open-angle glaucoma in a Brazilian population. *Mol Vis*. 2022 Feb 22;28:1-10.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35400990/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942454/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/35400990>
7. Aschard H, Kang JH, Iglesias AI, Hysi P, Cooke Bailey JN, Khawaja AP, Allingham RR, Ashley-Koch A et al. Genetic correlations between intraocular pressure, blood pressure and primary open-angle glaucoma: a multi-cohort analysis. *Eur J Hum Genet*. 2017 Nov;25(11):1261-1267. DOI: 10.1038/ejhg.2017.136.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/ejhg2017136>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853718/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643970/>
8. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jul; 83:100916. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100916.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946220300884?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075485/>
9. Bonnemaier PWM, Iglesias AI, Nadkarni GN, Sanywa AJ, Hassan HG, Cook C; GIGA Study Group, Simcoe M et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Hum Genet*. 2018 Oct; 137(10):847-862. DOI: 10.1007/s00439-018-1943-7.

- View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-018-1943-7>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317457/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754628/>
10. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, Morales-Fernandez L, Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2020 Sep;98(6):e768-e772. DOI: 10.1111/aos.14374.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14374>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043817/>
11. Chaiwang N, Poyomtip T. The association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary open angle glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019 Apr 2;39(4):BSR20190029. DOI: 10.1042/BSR20190029.
 View at:
 Publisher Site: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/4/BSR20190029/110873/The-association-of-toll-like-receptor-4-gene>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877182/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443948/>
12. Chi W, Li F, Chen H, Wang Y, Zhu Y, Yang X, Zhu J, Wu F, Ouyang H, Ge J, Weinreb RN, Zhang K, Zhuo Y. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jul 29;111(30):11181-6. DOI: 10.1073/pnas.1402819111.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1402819111>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024200/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121847/>
13. Choquet H, Paylakhi S, Kneeland SC, Thai KK, Hoffmann TJ, Yin J, Kvale MN, Banda Y, Tolman NG, Williams PA, Schaefer C, Melles RB, Risch N, John SWM, Nair KS, Jorgenson E. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. *Nat Commun.* 2018 Jun 11;9(1):2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04555-4.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04555-4>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891935/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995837/>
14. Dammak A, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Martin-Gil A, Pastrana C, Carracedo G. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: diagnosis and treatment. *Pharmaceutics.* 2021 Aug 31;13(9):1376. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091376.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1376>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575451/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467715/>
15. Dietze J, Blair K, Havens SJ. Glaucoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855805/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217/>
16. Drewry MD, Challa P, Kuchtey JG, Navarro I, Helwa I, Hu Y, Mu H, Stamer WD, Kuchtey RW, Liu Y. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2018 Apr 1;27(7):1263-1275. DOI: 10.1093/hmg/ddy040.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/7/1263/4833563?login=true>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401312/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048986/>
17. Fea AM, Hengerer F, Lavia C, Au L. Glaucoma quality of life. *J Ophthalmol.* 2017; 2017:4257151. DOI: 10.1155/2017/4257151.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2017/4257151/>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804646/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540390/>
18. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020 Mar 19;180(6):1044-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.041.

- View at:
Publisher Site: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30218-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030218X-%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30218-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030218X-%3Fshowall%3Dtrue)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164908/>
19. Franco-Bocanegra DK, McAuley C, Nicoll JAR, Boche D. Molecular mechanisms of microglial motility: changes in ageing and Alzheimer's disease. *Cells*. 2019 Jun 25;8(6):639. DOI: 10.3390/cells8060639.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/639>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242692/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627151/>
20. Gao XR, Huang H, Nannini DR, Fan F, Kim H. Genome-wide association analyses identify new loci influencing intraocular pressure. *Hum Mol Genet*. 2018 Jun 15; 27(12):2205-2213. DOI: 10.1093/hmg/ddy111.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/12/2205/4956188?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617998/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985721/>
21. Gericke A, Mann C, Zadeh JK, Musayeva A, Wolff I, Wang M, Pfeiffer N, Daiber A, Li H, Xia N, Prokosch V. Elevated intraocular pressure causes abnormal reactivity of mouse retinal arterioles. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Dec 29; 2019:9736047. DOI: 10.1155/2019/9736047.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9736047/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976030/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954472/>
22. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020 Mar 11;9(3):761. DOI: 10.3390/jcm9030761.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/761>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32168880/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141380/>
23. Guo L, Choi S, Bikkannavar P, Cordeiro MF. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022 Mar 17; 16:804782. DOI: 10.3389/fncel.2022.804782.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.804782/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370560/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8968040/>
24. Hernandez H, Medina-Ortiz WE, Luan T, Clark AF, McDowell CM. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and toll-like receptor 4 in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Mar 1;58(3):1811-1823. DOI: 10.1167/iovs.16-21331.
View at:
Publisher Site: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2614665>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346614/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374883/>
25. Hondur G, Göktas E, Yang X, Al-Aswad L, Auran JD, Blumberg DM, Cioffi GA, Liebmann JM, Suh LH, Trief D, Tezel G. Oxidative stress-related molecular biomarker candidates for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Aug 1; 58(10):4078-4088. DOI: 10.1167/iovs.17-22242.
View at:
Publisher Site: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2650655>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820925/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685420/>
26. Jin S, Trope GE, Buys YM, Badley EM, Thavorn K, Yan P, Nithianandan H, Jin YP. Reduced social participation among seniors with self-reported visual impairment and glaucoma. *PLoS One*. 2019 Jul 23; 14(7):e0218540. DOI: 10.1371/journal.pone.0218540.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218540>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335896/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650048/>

27. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*. 2021 May; 105(3):493-510. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.004.
View at:
Publisher Site: <https://www.science-direct.com/science/article/abs/pii/S0025712521000043?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926643/>
28. Kang L, Wan C. Application of advanced magnetic resonance imaging in glaucoma: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Mar; 12(3):2106-2128. DOI: 10.21037/qims-21-790.
View at:
Publisher Site: <https://qims.amegroups.com/article/view/85940/html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35284278/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8899967/>
29. Khachatryan N, Pistilli M, Maguire MG, Salowe RJ, Fertig RM, Moore T, Gudiseva HV, Chavali VRM, Collins DW, Daniel E, Murphy W, Henderer JD, Lehman A, Cui Q, Addis V, Sankar PS, Miller-Ellis EG, O'Brien JM. Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) Study: gender and risk of POAG in African Americans. *PLoS One*. 2019 Aug 1; 14(8):e0218804. DOI: 10.1371/journal.pone.0218804.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218804>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369581/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675103/>
30. Khawaja AP, Viswanathan AC. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)*. 2018 May; 32(5):877-883. DOI: 10.1038/s41433-017-0011-1.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41433-017-0011-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379103/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944646/>
31. Kondkar AA, Azad TA, Almobarak FA, Kalantan H, Sultan T, Al-Obeidan SA, Abu-Amro KK. Polymorphism rs11656696 in GAS7 is not associated with primary open angle glaucoma in a Saudi cohort. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Dec; 21(12):754-758. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0147.
View at:
Publisher Site: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2017.0147>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022762/>
32. Kondkar AA. Updates on genes and genetic mechanisms implicated in primary angle-closure glaucoma. *Appl Clin Genet*. 2021 Mar 9; 14:89-112. DOI: 10.2147/TACG.S274884.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/updates-on-genes-and-genetic-mechanisms-implicated-in-primary-angle-cl-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33727852/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955727/>
33. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019 Jul 15; 332:16-30. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.
View at:
Publisher Site: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(19\)30058-X/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(19)30058-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928868/>
34. Liu SA, Zhao ZN, Sun NN, Han Y, Chen J, Fan ZG. Transitions of the understanding and definition of primary glaucoma. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Dec 5; 131(23):2852-2859. DOI: 10.4103/0366-6999.246069.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511688/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278182/>
35. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017 Jul; 160:62-84. DOI: 10.1016/j.exer.2017.05.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483517300957?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499933/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557663/>
36. MacGregor S, Ong JS, An J, Han X, Zhou T, Siggs OM, Law MH, Souzeau E et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Genet*. 2018 Aug; 50(8):1067-1071. DOI: 10.1038/s41588-018-0176-y.

- View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0176-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054594/>
37. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom.* 2018 Jan-Mar; 11(1):3-9. DOI: 10.1016/j.optom.2017.06.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188842961730050X?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760643/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777925/>
38. Kumah DB, Akowuah K, Darko NAG, Gyamfi JA, Anang JA, Bonsu K, Abazele AS. Socioeconomic influence of glaucoma on patients. *EC Ophthalmol.* 2018; 9:3-9.
View at:
Scholar: <https://www.semanticscholar.org/paper/Socioeconomic-Influence-of-Glaucoma-on-Patients-Kumah-Akowuah/39afa755cb67754a0a9cf17fd75dbddf39ae143d>
39. Mousa A, Kondkar AA, Al-Obeidan SA, Azad TA, Sultan T, Osman EA, Abu-Amro KK. Lack of Association between polymorphism rs4986791 in TLR4 and primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016 Sep; 20(9):556-9. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0095.
View at:
Publisher Site: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2016.0095>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526043/>
40. Navarro-Partida J, Alvarado Castillo B, Martinez-Rizo AB, Rosales-Diaz R, Velazquez-Fernandez JB, Santos A. Association of single-nucleotide polymorphisms in non-coding regions of the TLR4 gene with primary open angle glaucoma in a Mexican population. *Ophthalmic Genet.* 2017 Jul-Aug; 38(4):325-329. DOI: 10.1080/13816810.2016.1227454.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892755/>
PubMed Central: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13816810.2016.1227454?journalCode=iopg20>
41. Pahlitzsch M, Fritsche-Guenther R, Pompös I, Pohlmann D, Maier AB, Winterhalter S, Erb C, Rübsam A. Correlation of NUCB2/Nesfatin-1 with cytokine levels in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2021 Jun 16; 15:2505-2517. DOI: 10.2147/OPHTH.S307379.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/correlation-of-nucb2nesfatin-1-with-cytokine-levels-in-primary-open-angle-glaucoma-peer-reviewed-fulltext-article-OPHTH>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34163135/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8216077/>
42. Pantalon A, Obadă O, Constantinescu D, Feraru C, Chiselită D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int J Ophthalmol.* 2019 May 18; 12(5):795-801. DOI: 10.18240/ijo.2019.05.15.
View at:
Publisher Site: http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20190515&flag=1
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31131239/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520275/>
43. Poyomtip T. Roles of Toll-Like Receptor 4 for cellular pathogenesis in primary open-angle glaucoma: a potential therapeutic strategy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Apr; 52(2):201-206. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.12.006.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218303487?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612922/>
44. Qassim A, Souzeau E, Siggs OM, Hassall MM, Han X, Griffiths HL, Frost NA, Vallabh NA, Kirwan JF, Menon G, Cree AJ, Galanopoulos A, Agar A, Healey PR, Graham SL, Landers J, Casson RJ, Gharahkhani P, Willoughby CE, Hewitt AW, Lotery AJ, MacGregor S, Craig JE. An intraocular pressure polygenic risk score stratifies multiple primary open-angle glaucoma parameters including treatment intensity. *Ophthalmology.* 2020 Jul; 127(7):901-907. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.025.
View at:
Publisher Site: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(19\)32378-4/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(19)32378-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081492/>
45. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol.* 2019 Aug 20; 10:1975. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01975.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01975/full>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481963/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710350/>
46. Rathi S, Andrews CA, Greenfield DS, Stein JD. Trends in glaucoma surgeries performed by glaucoma subspecialists versus nonspecialists on medicare beneficiaries from 2008 through 2016. *Ophthalmology*. 2021 Jan; 128(1):30-38. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.051.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30597-2/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30597-2/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598949/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755669/>
47. Rodríguez AM, Rodríguez J, Giambartolomei GH. Microglia at the crossroads of pathogen-induced neuroinflammation. *ASN Neuro*. 2022 Jan-Dec; 14:17590914221104566. DOI: 10.1177/17590914221104566.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17590914221104566>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35635133/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9158411/>
48. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Mar 27; 117(13):225-234. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0225.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/213268>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343668/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196841/>
49. Sharma R, Grover A. Myocilin-associated glaucoma: a historical perspective and recent research progress. *Mol Vis*. 2021 Aug 20; 27:480-493.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497454/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8403517/>
50. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018 Apr 15; 27(8):1486-1496. DOI: 10.1093/hmg/ddy053.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/8/1486/4857230?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452408/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251544/>
51. Shirakami T, Yamanaka M, Fujihara J, Matsuoka Y, Gohto Y, Obana A, Tanito M. Advanced glycation end product accumulation in subjects with open-angle glaucoma with and without exfoliation. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 15; 9(8):755. DOI: 10.3390/antiox9080755.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/8/755>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824189/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465686/>
52. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Jul; 21(7):363-383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-0230-3>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231263/>
53. Sugiyama K, Muroi M, Kinoshita M, Hamada O, Minai Y, Sugita-Konishi Y, Kamata Y, Tanamoto K. NF- κ B activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *J Toxicol Sci*. 2016 Apr; 41(2):273-9. DOI: 10.2131/jts.41.273.
 View at:
 Publisher Site: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/41/2/41_273/_article
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961612/>
54. Sun S, He M, VanPatten S, Al-Abed Y. Mechanistic insights into high mobility group box-1 (HMGB1) induced toll-like receptor 4 (TLR4) dimer formation. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2019; 37(14):3721-3730. DOI: 10.1080/07391102.2018.1526712.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07391102.2018.1526712?journalCode=tbsd20>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238832/>
55. Sun Y, Chen A, Zou M, Zhang Y, Jin L, Li Y, Zheng D, Jin G, Congdon N. Time trends, associations

- and prevalence of blindness and vision loss due to glaucoma: an analysis of observational data from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2022 Jan 6; 12(1):e053805. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053805.
View at:
Publisher Site: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/1/e053805>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992115/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8739070/>
56. Takayanagi Y, Takai Y, Kaidzu S, Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the serum and aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 19; 9(12):1305. DOI: 10.3390/antiox9121305.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/12/1305>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352680/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765903/>
57. Taylor KD, Guo X, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Feldman RM, Dubiner H, Hai Y et al. Genetic architecture of primary open-angle glaucoma in individuals of African Descent: The African Descent and Glaucoma Evaluation Study III. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126(1):38-48. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.031.
View at:
Publisher Site: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)30442-1/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)30442-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352225/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309605/>
58. Trivli A, Zervou MI, Goulielmos GN, Spandidos DA, Detorakis ET. Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Aug; 22(2):1103-1110. DOI: 10.3892/mmr.2020.11215.
View at:
Publisher Site: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11215>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626970/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339808/>
59. United Nations Population Division, Population Estimates and Projections Section World Population Prospects: The 2019 Revision [database online].
View at:
Publisher Site: <https://esa.un.org/wpp/>
60. Unterlauff JD, Böhm MRR. Rolle des alternden visuellen Systems bei Glaukomen [Role of the aging visual system in glaucoma]. *Ophthalmologe*. 2017 Feb; 114(2):108-113. [in German]. DOI: 10.1007/s00347-016-0430-6.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-016-0430-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074272/>
61. Van der Merwe Y, Murphy MC, Sims JR, Faiq MA, Yang XL, Ho LC, Conner IP, Yu Y, Leung CK, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Citicoline modulates glaucomatous neurodegeneration through intraocular pressure-independent control. *Neurotherapeutics*. 2021 Apr; 18(2):1339-1359. DOI: 10.1007/s13311-021-01033-6.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-021-01033-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846961/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423893/>
62. Vidal-Villegas B, Burgos-Blasco B, Santiago Alvarez JL, Espino-Paisán L, Fernández-Vigo J, Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2022; 65(1):111-120. DOI: 10.1159/000519816.
View at:
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/FullText/519816>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662885/>
63. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019 Nov; 188:107795. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107795.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483519304518>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525344/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901111/>
64. Zadeh JK, Zhutdieva MB, Laspas P, Yuksel C, Musayeva A, Pfeiffer N, Brochhausen C, Oelze M, Daiber A, Xia N, Li H, Gericke A. Apolipoprotein

E deficiency causes endothelial dysfunction in the mouse retina. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 12;2019:5181429. DOI: 10.1155/2019/5181429.

View at:

Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/5181429/>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781340/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875001/>

65. Zhang N, Wang J, Chen B, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary angle closure glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18; 7:624179. DOI: 10.3389/fmed.2020.624179.

View at:

Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.624179/full>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537335/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847989/>

66. Zhang Y, Jin G, Fan M, Lin Y, Wen X, Li Z, Zeng P, Zheng D, Lan Y. Time trends and heterogeneity in the disease burden of glaucoma, 1990-2017: a global

analysis. *J Glob Health*. 2019 Dec; 9(2):020436. DOI: 10.7189/jogh.09.020436.

View at:

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788231/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875680/>

URL: <https://jogh.org/documents/issue201902/jogh-09-020436.pdf>

67. Zukerman R, Harris A, Oddone F, Siesky B, Verticchio Vercellin A, Ciulla TA. Glaucoma heritability: molecular mechanisms of disease. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 27; 12(8):1135. DOI: 10.3390/genes12081135.

View at:

Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/8/1135>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/344440309/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391305/>

Article history:

Received: 03.06.2022

Revision requested: 12.06.2022

Revision received: 25.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA: MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND GENETIC PREDISPOSITION.

Review

Maidenko K.M.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

maidenko_km@ukr.net

Relevance. Primary open-angle glaucoma (POAG) is a progressive optic neuropathy with loss of retinal ganglion cells (RGCs) and narrowing of the visual fields in the eyes with a gonioscopic open angle. The main mechanisms of this are increased intraocular pressure (IOP), circulatory disorders, trabecular meshwork (TM), ischemic metabolic disorders and chronic inflammation. However, questions about the role of POAG genetic predisposition remain open.

Objective: analysis of current data on the mechanisms of pathogenesis of progressive neuropathy in POAG and the role of genetic predisposition.

Methods. The analysis of scientific publications in open international electronic scientometric databases: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, ScienceDirect, Embase by keywords (a total of 67 sources). Search depth – 10 years (2012-2022).

Results. There are more than 60 million glaucoma patients in the world, 20% of whom have an incurable stage. By 2040, the number of patients is projected to increase to 112 million, with POAG accounting for 75% of cases. Among the main mechanisms of glaucoma, an important role belongs to chronic inflammation and immune damage, which occur in response to ischemic injury. Prolonged inflammatory process leads to hypersecretion of inflammatory mediators and infiltration of inflammatory cells into ischemic tissue, which aggravates the effects of increased IOP and ischemia. It is known that mutations in the gene of Toll-like receptor 4 (*TLR4*) are associated with both infectious and non-infectious diseases, including POAG: activation of TLR4 initiates TM fibrosis, causes increased IOP, activates RGCs apoptosis in the model of acute glaucoma. TLR4 ligands, such as heat shock proteins and lipopolysaccharides are candidate antigens for glaucoma. TLR4 overexpression at retinal microglia and astrocytes induce an innate immune response through NF- κ B activation, which enhances the expression of proinflammatory cytokines.

Conclusions. A promising direction is to study the contribution of *TLR4* mutations to the POAG mechanisms, which will identify the mechanisms of immune disorders and establish the genetic risk of individual mutations in different ethnic groups.

Key words: glaucoma, metabolism, immune disorders, TLR4.

