

ISSN 2313-2396 (Online)

ISSN 2313-6693 (Print)



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**



The Journal of V. N. Karazin  
Kharkiv National University

**Series Medicine**



Вісник Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна  
серія

**46'2023**

**МЕДИЦИНА**

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

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

**Series «MEDICINE»**

**Issue 46**

Since 2000

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

**Серія «МЕДИЦИНА»**

**Випуск 46**

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2023

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

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol №10 from 06.26.2023).

#### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-chief:** *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

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

*O. I. Tsivenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

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

*Yu. V. Avdosyev*, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

*M. Jafferany*, MD, PhD, Professor, Central Michigan University College of Medicine (USA)

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

*M. Yu. Gorshunskaya*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin KhNU

*I. G. Kupnovytska*, MD, PhD, Prof., IFNMU

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

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

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

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

*M. M. Popov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

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

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

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

*O. Rzhepishevska*, MD, PhD, Umea University, Umea, (Sweden)

*A. Shalimova*, MD, PhD, Professor, Medical University of Gdansk, Poland

*T. M. Tykhonova*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin KhNU

*A. Wolfgang*, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

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

**Executive Secretary:** *M. S. Matvieienko*, MD, PhD, Assoc. Prof.,

**Editorial address:**

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

School of Medicine,

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

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

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

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

MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2023.

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

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 10 від 26.06.2023).

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

*О. І. Цівенко*, д. мед. н., професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна.

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

*Ю. В. Авдосьєв*, д. мед. н., професор, ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

*М. Джафферані*, д. мед. н., професор, Центральний Мічиганський університет, Сагіно, Мічиган, США

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

*М. Ю. Горшунська*, д. мед. н. професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна

*І. Г. Купновицька*, д. мед. н., професор, ІФНМУ

*І. В. Лінський*, д. мед. н., професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна

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

*Т. С. Міценко*, д. мед. н., професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна

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

*М. М. Попов*, д. мед. н., професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна

*П. І. Потейко*, к. мед. н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна

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

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

*Олена Ржепішевська*, PhD, Університет Умео, (Швеція)

*А. Шалімова*, д. м. н., професор, медичний університет Гданська (Польща)

*Т. М. Тихонова*, д. м. н., професор, ХНУ імені В. Н. Каразіна

*А. Вольфганг*, д. мед. н., професор, Університет Виттен-Хердеке (Німеччина)

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

**Відповідальний секретар:** *М. С. Матвієнко*, доктор філософії, доцент

**Адреса редакційної колегії:**

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,  
Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

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

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

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Наукове фахове видання України, категорії «Б»,

галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.

Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2023

## CONTENTS

## ЗМІСТ

Clinical researches	Клінічні дослідження	
<i>Bilukha A. V.</i> CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS	<i>Білуха А. В.</i> ЦИРКУЛЮЮЧІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ КЛІТИНИ ЯК МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З ПСОРИАТИЧНИМ АРТРИТОМ	4
<i>Kanishcheva O. V., Bilchenko O. V.</i> DETERMINANTS OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY – THE VALUE OF ARTERIAL STIFFNESS	<i>Каніщева О. В., Більченко О. В.</i> ДЕТЕРМІНАНТИ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ – ЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЖОРСТКОСТІ	12
Original researches	Оригінальні дослідження	
<i>Kolesnyk T., Fursa O.</i> FEATURES OF SHORT-TERM VARIABILITY OF ARTERIAL PRESSURE WITH DIFFERENT TYPES OF CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE WHO HAVE SUFFERED MYOCARDIAL INFARCTION	<i>Колесник Т. В., Фурса О. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЦИРКАДНОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА	22
<i>Tseluyko V., Kharchenko L.</i> CHARACTERISTICS OF THE COURSE ACUTE THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY IN WOMEN	<i>Целуйко В. Й., Харченко Л. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК	33
<i>Olha Zats, Sergey Sherstiuk, Ruslan Sydorenko, Liudmila Sherstiuk, Stanislav Panov</i> EXPRESSION OF CYTOKERATIN AND VIMENTIN IN VILLI OF THE CHORION WITH ANTEINTRANATAL FETAL DEATH ON THE BACKGROUND OF COMPLICATED PREGNANCY	<i>Зац О. С., Шерстюк С. О., Сидоренко Р. В., Шерстюк Л. Л., Панов С. І.</i> ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКЕРАТИНУ ТА ВІМЕНТИНУ У ВОРСИНАХ ХОРІОНА З АНТЕІНТРАНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДІВ НА ТЛІ УСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ	43
Clinical case	Клінічний випадок	
<i>Lychko V., Lychko S., Zhyvotovskiy I., Burtyka M.</i> MASTICATORY MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PROVOKED BY SARS-COV-2 INFECTION IN A PATIENT WITH OROFACIAL PATHOLOGY (CLINICAL CASE)	<i>Личко В. С., Личко С. О., Животовський І. В., Буртика М. М.</i> ЖУВАЛЬНИЙ МІОФАСЦІАЛЬНИЙ БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ, ЩО СПРОВОКОВАНИЙ SARS-COV-2 ІНФЕКЦІЄЮ У ОСІБ З ОРО-ЛИЦЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)	57
<i>Pronin V. A., Matvieienko M. S.</i> RIGHT THORACOABDOMINAL STAB INJURY PENETRATING WITH INJURY OF THE INTERNAL THORACIC ARTERY: CASE REPORT AND LESSONS IN PENETRATING KNIFE WOUNDS TO THE CHEST AND ABDOMEN	<i>Пронін В. О., Матвієєнко М. С.</i> ПРАВСТОРОННЄ ТОРАКО-АБДОМІНАЛЬНЕ ПОРАНЕННЯ З ПОШКОДЖЕННЯМ ВНУТРІШНЬО-ГРУДНОЇ АРТЕРІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПРОНИКАЮЧИХ КОЛОТО-РІЗАНИХ ПОРАНЕНЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА ЖИВОТА	64

<b>Review</b>	<b>Огляд</b>	
<i>Хасхачих Д. А., Потанов В. О.</i> ВПЛИВ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ НА ЙОГО ФУНКЦІЮ І РОЗВИТОК ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ СТАНІВ	<i>Khaskhachykh D. A., Potapov V. O.</i> INFLUENCE OF MICROBIAL COLONIZATION OF THE ENDOMETRY ON ITS FUNCTION AND DEVELOPMENT OF HYPERPROLIFERATIVE CONDITIONS	72
<i>Kovalchuk T.</i> THE INFLUENCE OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN CHILDREN ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INDICATORS	<i>Ковальчук Т. А.</i> ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНИХ ТРАНЗИТОРНИХ ВТРАТ СВІДОМОСТІ У ДІТЕЙ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ	80
<i>Parkhomenko K., O. Tsivenko O., Shmorhun V., Briukhanova T.</i> VACUUM-THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS: CURRENT ASPECTS AND PROSPECTS (REVIEW)	<i>Пархоменко К. Ю., Цівенко О. І., Шморгун В. В., Брюханова Т. О.</i> СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	89
<i>Sydorchuk A., Horbachova O.</i> EMERGENT INFECTION: ATYPICAL CLINICAL CASES OF MONKEYPOX (UPDATED REVIEW)	<i>Сидорчук А. С., Горбачова О. О.</i> ЕМЕРДЖЕНТНА ІНФЕКЦІЯ: АТИПОВІ КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ МАВІ'ЯЧОЇ ВІСПИ (ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)	101

## Clinical researches

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-01

УДК 616.72-002-02:616.1-02

**Білуха А. В.**

[bilukha@tdmu.edu.ua](mailto:bilukha@tdmu.edu.ua)

### ЦИРКУЛЮЮЧІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ КЛІТИНИ ЯК МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З ПСОРИАТИЧНИМ АРТРИТОМ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**ВСТУП.** Псоріатичний артрит – хронічне прогресуюче запальне захворювання, що окрім залучення до патологічного процесу шкіри та суглобів, при тривалому перебігу призводить до виникнення серцево-судинних захворювань, а смертність серед даної когорти осіб в 1,28 рази вище популяційного рівня. Наявність тривалого системного запального процесу є вагомим предиктором розвитку кардіоваскулярних захворювань внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції.

**Мета роботи.** Оцінити роль визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин як маркера дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом.

**Матеріали і методи.** Обстежено 97 пацієнтів з діагнозом псоріатичного артриту та 25 клінічно здорових пацієнтів, які склали групу контролю. Всім пацієнтам були проведені діагностичні методи, що характеризують перебіг захворювання, оцінку ендотеліозалежної вазодилатації у відповідь на реактивну гіперемію та рівень циркулюючих ендотеліальних клітин.

**Результати.** Результати дослідження функції ендотелію продемонстрували, що знижена ЕЗВД (менше 10 %), частіше зустрічалася серед хворих з псоріатичним артритом в порівнянні з групою контролю (75,3 % проти 11,8 % відповідно). Проведений аналіз вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин в периферичній крові продемонстрував достовірну ( $7,15 \pm 0,19$  і  $4,05 \pm 0,11$  відповідно,  $p < 0,001$ ) різницю між обстежуваними пацієнтами та групою контролю. Окрім того, при встановленні взаємозв'язків між порушення функції ендотелію від стану вазодилатуючої функції ендотелію (ЕЗВД ( $r_s = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ), тривалості захворювання ( $r_s = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), активності захворювання (за DAPSA ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), власне запального процесу (ШОЕ ( $r_s = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) та розповсюдженості шкірного ураження (за PASI ( $r_s = -0,42$ ,  $p < 0,05$ )).

**Висновки.** Проведені дослідження дозволяють констатувати значну поширеність дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Високі значення негативної кореляції між ЕЗВД та рівнем циркулюючих ендотеліальних клітин є цілком очікуваним результатом і співставні з сучасними дослідженнями та дозволяють розглядати десквамовані клітини ендотелію як незалежний маркер оцінки стану ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом та узгоджується з літературними даними.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** псоріатичний артрит, ендотеліальна дисфункція, циркулюючі ендотеліальні клітини

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Анастасія Вікторівна Білуха, асистент кафедри функціональної та лабораторної діагностики, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001; e-mail: [bilukha@tdmu.edu.ua](mailto:bilukha@tdmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-8611>

Для цитування:

Білуха АВ. ЦИРКУЛЮЮЧІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ КЛІТИНИ ЯК МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З ПСОРИАТИЧНИМ АРТРИТОМ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4–11. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-01

#### ВСТУП

Псоріатичний артрит (ПсА) – хронічне прогресуюче запальне захворювання, що належить до групи серонегативних спон-

дилоартритопатій та розвивається в 10–40 % хворих із псоріазом і у більшості випадків клінічно маніфестує розвитком ерозивного артрити (псоріатична артропатія) зі специфічним внутрішньосуглобовим остеолізом, дактилітом, ентезитом та/чи спондилітом [1, 2].

Звертаючись до рекомендацій EULAR та ACR, ПсА є гетерогенним та потенційно тяжким захворюванням, лікування якого потребує мультидисциплінарного підходу [3, 4], адже окрім залучення до патологічного процесу шкіри та суглобів, у даних хворих також виявляється підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань, а смертність серед них в 1,28 рази вище популяційного рівня і в більшості випадків зумовлена серцево-судинною (СС) патологією [5].

На сьогоднішній день достовірно відомо, що наявність хронічного системного запалення є вагомим предиктором розвитку СС захворювань [6–10] внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), а в подальшому – атеросклерозу, атеротромбозу, ремоделювання судинної стінки та міокарда [11–12] що і є, відповідно, основною причиною значно вищих від загально популяційних випадків несприятливих загрозливих для життя станів.

Саме тому, серед науковців різних спеціальностей, велику увагу привертає дослідження стану ендотелію та його взаємозв'язок з хронічним автоімунним запаленням в розвитку СС захворювань. Згідно сучасних уявлень, дисфункція ендотелію – це патологічний стан, викликаний дисбалансом вазоконстрикторів та вазодилататорів, що веде до порушення основних його функцій [13].

Так, більшість науковців спеціалістів [14–15], на даний час, виділяють чотири основні ролі ендотелію, це зокрема: вазомоторна, гемостатична, адгезивна та ангіогенна, і відповідно фактори котрі є таргетними в діагностиці ЕД діляться на:

1. Фактори, що відображають порушення вазомоторної функції (продукти метаболізму оксиду азоту (сумарний NO (нітрит (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) + нітрат (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), асиметричний диметиларгінін, ендотелін-1, метаболіти арахідонової

кислоти (простациклін та простагландин I<sub>2</sub>);

2. Маркери порушення тромборезистентності ендотелію (фактор Віллебранда, тромбомодулін);

3. Фактори, що регулюють ангіогенез (судинний ендотеліальний фактор росту, відомий як VEGF; Вазогібін-1 (VASH-1);

4. Фактори, що відображають порушення адгезії та бар'єрної функції ендотелію (молекули адгезії ICAM-1 та VCAM-1);

5. Фактори, що пошкоджують ендотелій (С-реактивний білок, гомоцистеїн, 8-гідрокси-2'-деоксигуанозин (8-OHdG) та ін.

Попри те, що відомі основні ключові патогенетичні механізми, сучасні методи оцінки стану ендотелію або надзвичайно трудомісткі (судинний ендотеліальний фактор росту), або вимагають застосування спеціальних дорогих реагентів (ICAM-1 та VCAM-1, VEGF, ендотелін-1) що істотно ускладнює їх використання в клінічній роботі практикуючого лікаря. Саме тому, беручи до уваги не тільки різноманітність згаданих патофізіологічних чинників, а і обмежене діагностичне значення при їх ізольованому вимірі, розробка надійної методики кількісного вимірювання біомаркерів ЕД із застосуванням їх у клінічних умовах ставить одне з найважливіших завдань перед науковим світом [16].

Найбільш простим, досить інформативним і доступним для лікувально-профілактичних установ поряд з загальновідомим і широкообговорюваним методом встановлення вазодилатуючої здатності ендотелію, є визначення в крові циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), як маркера пошкодження ендотелію судинної стінки [17–18].

Визначення ЦЕК має велике практичне та наукове значення, оскільки дозволяє не тільки проводити ранню діагностику дисфункції ендотелію, а й давати оцінку ступеня її тяжкості, здійснювати контроль над ефективністю проведеної терапії та відкриває перспективи пошуку лікарських препаратів, що володіють специфічною відновлюючою та ендотеліпротективною дією, застосування яких запобігає, уповільнює або ж припиняє розвиток каскаду

патофізіологічних змін, ініційованих пошкодженням судинної стінки [19].

## **МЕТА РОБОТИ**

Оцінити роль визначення рівня ЦЕК як маркера дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Обстежено 97 пацієнтів із верифікованим діагнозом ПсА, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КЗ ТОР «Тернопільська обласна лікарня» м. Тернополя. Критеріями включення були: достовірний, згідно критеріїв CASPAR [2], діагноз ПсА; інформативна згода пацієнта на участь в дослідженні. Критеріями виключення були: вік понад 60 років, наявність запальних захворювання кишківника, ішемічної хвороби серця, периферичного атеросклерозу, клінічно значущих вад серця (вроджених або набутих), недостатності кровообігу будь-якого генезу, цукрового діабету, важкого ураження печінки (активного гепатиту, цирозу), нирок (амілоїдозу чи іншої патології з розвитком хронічної ниркової недостатності), інших хронічних захворювань у фазі загострення (виразкової хвороби, холециститу, пієлонефриту та ін.). Поряд цим, з 25 клінічно здорових пацієнтів в віці від 25 до 35 років, була сформована група контролю.

Всім пацієнтам, що погодилися взяти участь у дослідженні, проводили детальний фізикальний огляд, визначали тип ураження суглобів, відповідно до типів, описаних ще Moll і Wright в 1973 році [20], ІМТ, окружність талії та стегон. Також були проведені діагностичні методи, включаючи розгорнуті біохімічні дослідження показників крові, що дозволяють характеризувати перебіг основного захворювання та коморбідної патології, ураження шкіри та ліпідний обмін, УЗД комплексу інтима-медіа сонної артерії, оцінку ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) у відповідь на реактивну гіперемію, жорсткість судинної стінки плечової артерії.

Визначення рівня ЦЕК у периферичній крові, що вважаються маркером ушкодження і дисфункції ендотелію [19, 21], здійснювали за методикою J. Hladovec

(1978) [22]. Даний метод заснований на ізоляції клітин ендотелію разом з тромбоцитами з наступним осадженням тромбоцитів за допомогою аденозиндифосфату.

Збір крові в обсязі 5 мл здійснювався з медіальної або ж латеральної підшкірної вени руки, як стабілізатор використовувався 3,8 % цитрат натрію в співвідношенні з кров'ю 1:9. Для отримання багаті тромбоцитами плазми безпосередньо після забору кров центрифугували 10 хвилин при 2000 об./хв. Потім 1 мл отриманої плазми змішували з 0,2 мл аденозиндифосфату натрію в концентрації 1 мг/мл.

Отриману суміш механічно перемішували протягом 10 хвилин обережним струшуванням пробірок, після чого знову центрифугували у вищезгаданому режимі для видалення агрегатів тромбоцитів. Вільний від тромбоцитів супернатант переносили в іншу ємність і центрифугували при 3000 об./хв протягом 15 хв для осадження ендотеліальних клітин. Потім надосадову плазму видаляли, а отриманий осад суспендували в 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl. Отриманою суспензією заповнювали камеру Горяєва. Ендотеліальні клітини ідентифікували і підраховували з використанням фазово-контрастної мікроскопії в 2-х сітках камери. Для вираження вмісту ЦЕК в 1 літрі крові отриманий результат, з огляду на співвідношення між кількістю виявлених ендотеліальних клітин і обсягом камери Горяєва, множили на  $10^4$ .

З метою проведення подальших досліджень, всі пацієнти були поділені на групи в залежності від отримуваної терапії. Так до першої когорти ввійшли 28 пацієнтів, що отримували лише НПЗП (без хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ)), другу когорту склали особи що отримували протокольне лікування одним з ХМТ (n = 52), а до третьої (n = 17) – ХМТ в поєднанні з імуно-біологічною терапією (ІБТ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили відомими методами варіаційної статистики у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.).

## **РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ**

Встановлено що переважна більшість пацієнтів була працездатного віку (середній вік пацієнтів склав  $37,2 \pm 0,66$



років з тривалістю захворювання в середньому  $15,1 \pm 0,57$  років. Ізольований псоріатичний спондиліт був виявлений у 14 осіб (14,4%), ще у 51 (52,6%) спостерігалось його поєднання з периферичним артритом, а у 32 (33,0%) – лише артрит в різних клінічних маніфестаціях (моно/оліго або ж поліартрит).

Оцінка перебігу ПсА, використовуючи індекс DAPSA, показала переважання високого (39,2%) та помірного (52,6%) ступеня активності недуги за практичної відсутності хворих з низьким (8,2%) та стадією ремісії (0%) відповідно. Що стосується аналізу клінічних проявів тяжкості та поширеності псоріатичного процесу згідно PASI, то тяжкий перебіг виявлений у 26 пацієнтів (26,8%), середньотяжкий у 59 (60,8%) і легкий 12 (12,4%) відповідно.

Результати дослідження функції ендотелію у пацієнтів з ПсА продемонстрували, що знижена ЕЗВД (менше 10%), яка являється безпосередньою ознакою дисфункції ендотелію, частіше зустрічалася серед хворих ПсА в порівнянні з групою контролю (75,3% проти 11,8% відповідно).

Проведений аналіз вмісту ЦЕК в периферичній крові продемонстрував достовірну ( $7,15 \pm 0,19$  і  $4,05 \pm 0,11$  відповідно,  $p < 0,001$ ) різницю між пацієнтами з ПсА та групою контролю, зокрема підвищені значення (понад  $5,0 \times 10^4/\text{л}$ ) виявлені у 71 (97,3%) з 73 обстежених пацієнтів з достовірно визначеною ЕД (ЕЗВД  $< 10\%$ ). Варто відмітити, що в той же час, наявність конгломератів ЦЕК, котрі є маркером вираженого ушкодження ендотелію, спостерігали у 22 пацієнтів з ПсА (29,9%), на відміну від групи контролю, де не було виявлено даного порушення.

Встановлення взаємозв'язків між параметрами перебігу ПсА і показником, що вивчався продемонструвало суттєві асоціації, які дозволили констатувати залежність порушення функції ендотелію від стану вазодилатуючої функції

ендотелію (ЕЗВД ( $r_s = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ), тривалості захворювання ( $r_s = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), активності захворювання (за DAPSA ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), власне запального процесу (ШОЕ ( $r_s = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), тяжкості та розповсюдженості шкірного ураження (за PASI ( $r_s = -0,42$ ,  $p < 0,05$ )). Високі значення негативної кореляції між ЕЗВД та ЦЕК є цілком очікуваним результатом і співставні з сучасними дослідженнями [17–18] та лише підтверджують патогенетичні механізми розвитку ЕД, при яких збільшення кількості десквамованих клітин стінки ендотелію супроводжується порушенням (ЕЗВД  $< 10\%$ ) вазодилатативної здатності останньої.

Також нами виявлено, що у осіб з тривалим перебігом захворювання та за умов постійного (від моменту дебюту недуги) прийому ХМТ (з 52 осіб такими виявились лише 24), рівень ЦЕК незначно перевищував такий же показник у групі контролю, проте через варіабельність результатів [ $4,18 \times 10^4/\text{л}$ ;  $5,89 \times 10^4/\text{л}$ ] середні значення в даній когорті виявились вищими і достовірно відмінними в порівнянні зі здоровими особами. Пацієнти, котрі не отримували ХМТ (несвоєчасне звернення до лікаря, непереносимість, відмінна за власним бажанням), а лікувались лише симптоматичними препаратами (НПЗП) мали достовірно вищі значення ЦЕК в порівнянні з групою контролю і становили ту когорту осіб в якій були виявлені найбільші значення показника, що вивчався, включаючи конгломерати ендотеліальних клітин. Найкращі результати демонстрували хворі, котрі отримували базисне лікування в поєднанні з ІБТ. Показники стану ендотелію хоча і достовірно відрізнялись від групи контролю, проте в більшості випадків не перевищували референтні значення, а при тривалості захворювання менше 10 років і за умов ранньої верифікації діагнозу, взагалі не перевищували значення отримані при обстеженні здорових осіб (табл. 1).

## Рівень ЦЕК у хворих на ПсА в залежності від отримуваної терапії

## Level of CEC in patients with PsA depending on the received therapy

Рівень ЦЕК, $10^4/\text{л}$	Псоріатичний артрит (n= 97)			Контрольна Група (n = 25)
	Види застосованої терапії			
	НПЗП (без ХМТ) (n = 28)	ХМТ (n = 52)	ІБТ+ХМТ (n = 17)	
	8,22 ± 0,42*	5,35 ± 0,67**	4,74 ± 0,22 <sup>#</sup>	4,05 ± 0,11
Примітка 1. * – p < 0,001 порівняно з відповідним показником у пацієнтів з групою контролю. Примітка 2. ** p < 0,001 порівняно з відповідним показником у пацієнтів з групою контролю. Примітка 3. # – p = 0,015 порівняно з відповідним показником у пацієнтів групи контролю.				

## ВИСНОВОК

Проведені дослідження засвідчили значно підвищений рівень ЦЕК у пацієнтів з ПсА, що реєструються у 73,2 % випадків. Визначення вазодилатуючої здатності ендотелію дозволило констатувати наявність ЕД у 75,3 %. Отримані результати, що дозволили встановити високий зворотній кореляційний зв'язок між ЕЗВД та ЦЕК дозволяють розглядати десквамовані ендотеліальні клітини як незалежний маркер оцінки стану ендотелію у пацієнтів з ПсА та узгоджується з літературними даними [23].

Також нами було виявлено, що найчастіше підвищення рівня ЦЕК

спостерігається у пацієнтів у котрих або не проводилось специфічного патогенетичного лікування (ХМТ, ІБТ) або ж було розпочате значно пізніше після верифікації діагнозу ПсА. Виявлено чітку залежність вмісту ЦЕК у периферичній крові від активності захворювання (СРБ, ШОЕ), тривалості захворювання та ступеня поширеності шкірного процесу, що підтверджує роль синдрому системної запальної відповіді як нового фактору у розвитку ЕД. Отримані дані підтверджують гіпотезу взаємообтяження тривалого хронічного запалення і дисфункції ендотелію та співставні з сучасними уявленнями про патогенез останньої.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (1): 5–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40726>
2. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1665.
3. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700–12. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020; 323 (19): 1945–60. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
5. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Heart Association.* 2013;2(2):e000062. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000062>
6. Zheng Z, Guo Q, Ma D, Wang X, Zhang C, Wang H, et al. Related risk factors and treatment management of psoriatic arthritis complicated with cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:835439. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.835439>
7. Papagoras, C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari P. et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):57–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.03.019>

8. Smiyan SI, Koshak BO, Gnatko IV. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with Ankylosing spondylitis. *IJMMR*. 2017; 3(2): 5–9. DOI: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.2.7935>
9. Castellon X, Bogdanova V. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction. *Aging Dis*. 2016; 7(1): 81–9. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0803>
10. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V, et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(5): 136. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
11. Tuleta, I., França, C. N., Wenzel, D., Fleischmann, B., Nickenig, G., Werner, N. et al. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;858:1-7. DOI: [https://doi.org/10.1007/5584\\_2015\\_114](https://doi.org/10.1007/5584_2015_114)
12. Chimed S, van der Bijl P, Lustosa R, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, Ajmone Marsan N, et al. Functional classification of left ventricular remodelling: prognostic relevance in myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):912-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13802>
13. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2): 307–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
14. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (10): 1285–95. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
15. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e114. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>
16. Peluso R, Caso F, Tasso M, Ambrosino P, Dario Di Minno MN, Lupoli R, et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018; 13(3): 199–209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574887113666180314105511>
17. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*. 2006; 373(1–2): 17–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.016>
18. Gendron N, Smadja DM. Circulating endothelial cells: a new biomarker of endothelial dysfunction in hematological diseases. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(4): 395–404. DOI: <https://doi.org/10.1684/abc.2016.1160>
19. Koshak BO. Serum levels of circulating endothelial cells as a marker of endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *J. Clin. Exp. Med. Res*. 2017; 5(3): 957–963.
20. Boos C, Soor S, Kang D. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2007; 28:1092–1101. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm070>
21. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3(1): 55–78.
22. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978; 27(2): 140–4.
23. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459(6): 1005–13.

*Отримано: 19.02.2023 року  
Прийнято до друку: 14.04.2023 року*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

---

**Bilukha A. V.**

[bilukha@tdmu.edu.ua](mailto:bilukha@tdmu.edu.ua)

#### **CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic progressive inflammatory disease that involves damage of the skin and joints and leads to the development of cardiopulmonary diseases. Mortality among this cohort is 1.28 times higher than the population level. The presence of a prolonged systemic inflammatory process is a

significant predictor of the development of cardiovascular (CV) diseases due to the progression of endothelial dysfunction (ED).

**Objective.** To evaluate the role of circulating endothelial cell (CEC) levels as a marker of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis.

**Materials and Methods.** We examined 97 patients diagnosed with PsA and 25 clinically healthy patients who formed the control group. All patients underwent diagnostic methods characterizing the course of the disease, assessment of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in response to reactive hyperaemia and CEC levels.

**Results.** The results of the study of endothelial function in patients with PsA demonstrated that reduced EDVD (less than 10 %) was more common among patients with PsA compared to the control group (75.3 % vs. 11.8 %, respectively). The analysis of the CEC content in peripheral blood showed a significant difference ( $7.15 \pm 0.19$  and  $4.05 \pm 0.11$ , respectively,  $p < 0.001$ ) between patients with PsA and the control group. In addition, were established the relationships between endothelial dysfunction and the state of endothelial vasodilatory function ( $r_s = -0.91$ ,  $p < 0.05$ ), disease duration ( $r_s = 0.69$ ,  $p < 0.05$ ), disease activity (DAPSA ( $r_s = 0.65$ ,  $p < 0.05$ ), inflammatory process itself (ESR ( $r_s = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ), CRP ( $r_s = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ) and skin lesion prevalence (PASI ( $r_s = -0.42$ ,  $p < 0.05$ )).

**Conclusions.** Our studies suggest a significant prevalence of ED in patients with PsA. The high values of negative correlation between EDVD and CEC are quite expected and comparable to modern studies and allow us to consider desquamated endothelial cells as an independent marker for assessing the state of the endothelium in patients with PsA and are consistent with the literature.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *psoriatic arthritis, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Anastasia Viktorivna Bilukha**, Department of Functional and laboratory diagnostic, Ternopil National Medical University of Ministry Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. 1, Maydan Voli street, Ternopil, Ukraine, 46001; e-mail: [bilukha@tdmu.edu.ua](mailto:bilukha@tdmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-8611>

*For citation:*

**Bilukha AV.** CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:4–11. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-01 (in Ukrainian)

*Received: 04.14.2023*

*Accepted: 05.20.2023*

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

**Каніщева О. В.** <sup>A, B, C, D</sup>, **Більченко О. В.** <sup>A, E, F</sup>

elena.petrenko@karazin.ua

## **ДЕТЕРМІНАНТИ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ – ЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЖОРСТКОСТІ**

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Підвищення варіабельності артеріального тиску – значущий показник, що впливає на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, та є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та смертності. Еластичність артерій є важливим параметром у підтриманні постійного середнього тиску для адекватного кровопостачання внутрішніх органів на тлі динамічної мінливості артеріального тиску. Тож зниження еластичних властивостей артерій, а відтак, підвищення ригідності артерій, може бути одним із потенційних механізмів порушення варіабельності артеріального тиску.

**Мета.** Метою цього дослідження було вивчення можливих взаємозв'язків між показниками ригідності артерій та індексами варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з гіпертензією за результатами добового моніторингу артеріального тиску.

**Матеріали та методи.** Було проаналізовано результати добового моніторингу артеріального тиску 172 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Жорсткість артерій оцінювали за допомогою амбулаторного індексу ригідності артерій – симетричного та асиметричного. Для оцінки варіабельності артеріального тиску розраховували індекси SD, SD<sub>w</sub>, CV, SV, ARV та BPVR. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та програми STATISTICA 10.0 версії. Порівняння проводили методом Манна-Вітні, кореляційний аналіз – методом рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими вважали результати на рівні  $p < 0.05$ .

**Результати.** Денний асиметричний амбулаторний індекс ригідності артерій був значно більшим за нічний, статистично значущої різниці між нічним та добовим індексами не встановлено. Нічний показник симетричного амбулаторного індексу ригідності артерій суттєво не відрізнявся від денного та був значно більший за добовий. У порівнянні з асиметричним, для симетричного амбулаторного індексу ригідності артерій статистично значущі зв'язки було встановлено для більшої кількості індексів варіабельності систолічного та діастолічного тиску. В усіх статистично значущих випадках для індексів варіабельності систолічного артеріального тиску напрямок встановленого зв'язку з показниками ригідності артерій був тільки прямим. Натомість варіабельність діастолічного артеріального тиску мала чіткий зворотний зв'язок з жорсткістю артерій.

**Висновки.** Доведено наявність патогенетичних взаємозв'язків між ригідністю артерій та варіабельністю артеріального тиску. Отримані результати дозволяють стверджувати, що еластичність артерій є важливим компонентом мінливості артеріального тиску.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальні гіпертензія, варіабельність артеріального тиску, ригідність артерій, амбулаторний індекс ригідності артерій

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Олена Каніщева**, асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: elena.petrenko@karazin.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-5478>

**Олександр Більченко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри терапії № 1 Навчально-Наукового Інституту післядипломної освіти. Харківський Національний медичний Університет, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: bilchenko.post@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

*Для цитування:*

**Каніщева ОВ, Більченко ОВ.** ДЕТЕРМІНАНТИ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ – ЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЖОРСТКОСТІ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:12–21. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-02

## ВСТУП

Підвищення артеріального тиску (АТ) є провідним фактором ризику серцево-судинних (СС) захворювань [1]. Рівень АТ, вимірний як в клініці, так і поза нею, є тим індикатором, на який спираються клініцисти при веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та науковці у своїх дослідженнях [2, 3]. Однак АТ демонструє помітні коливання – короточасні та в довгостроковій перспективі [4, 5]. Історично цей феномен розглядався як перешкода для точного визначення АТ та вважався явищем, яке потрібно подолати шляхом покращення моніторингу [6]. Проте результати досліджень принаймні двох останніх десятиліть надали беззаперечні докази того, що варіабельність (ВАР) АТ сама по собі є незалежним предиктором СС захворювань та смертності, зокрема, її підвищення має суттєвий негативний вплив на прогноз у пацієнтів з АГ [7–9].

ВАР АТ є результатом складної взаємодії між факторами навколишнього середовища (пори року, висота над рівнем моря), фізичними (рівень фізичної активності, зміна положення тіла, волемія), емоційними (стрес) чинниками та станом серцево-судинного контролю (активність автономної нервової системи, судинні та кардіопульмональні рефлексії, гуморальні медіатори), однак механізми взаємодії факторів, що впливають на регуляцію АТ і роблять його надзвичайно динамічною змінною, залишаються остаточно не з'ясованими [10, 11].

Еластичність артерій є важливим фактором у забезпеченні постійної адекватної перфузії внутрішніх органів на тлі динамічної мінливості АТ [12]. Тож зниження еластичних властивостей артерій, а відтак, підвищення їх ригідності, може бути одним із потенційних механізмів порушення ВАР АТ. Крім того, збільшення ригідності артерій (РА) може призводити до порушення барорецепторних механізмів регуляції АТ [13].

Натепер ригідність артерій (РА) є знаним предиктором ураження органів-мішеней, СС захворюваності та смертності як серед пацієнтів з АГ, так і в загальній популяції [12, 14–17]. Для її оцінки використовується кілька різних індексів, і

дотепер тривають дискусії щодо їх переваг та обмежень [18, 19].

Вимірювання ригідності артерій має кілька підходів. До них належать такі методи, як неінвазивна оцінка швидкості пульсової хвилі, яка відображає жорсткість великих судин [12], та методи, які аналізують взаємодію між діастолічним (ДАТ) і систолічним (САТ) АТ протягом певного періоду спостереження (зазвичай 24 години), таких як амбулаторний індекс ригідності артерій (АІРА) – симетричний та асиметричний [20].

АІРА був запропонований як неінвазивний маркер РА. Цей метод аналізує динамічну взаємодію між САТ та ДАТ протягом певного періоду спостереження з використанням регресійного аналізу [21]. Варто зазначити, що АІРА є сурогатним маркером. На значення цього параметру впливають периферичний опір судин, частота серцевих скорочень, ступінь нічного зниження артеріального тиску. Крім того, вузький діапазон значень ДАТ має тенденцію до вирівнювання нахилу регресії та штучного збільшення АІРА [22, 23]. Зазначене призвело до модифікації методу й запровадження симетричного АІРА (с-АІРА), що оцінюється за допомогою симетричної регресії, а не стандартної. Обидва зазначені індекси широко використовуються науковцями, а індекс, що розраховується на основі стандартної регресії, частіше називають «асиметричним», на противагу с-АІРА.

Натепер вимірювання швидкості пульсової хвилі залишається золотим стандартом в оцінці РА [24]. Водночас АІРА може надати більше інформації щодо змін РА протягом 24 годин, оскільки їх визначення відбувається за результатами добового моніторингу АТ (ДМАТ), тобто на підставі багатьох вимірювань протягом дня та ночі, під час різноманітної активності пацієнта, на відміну від швидкості пульсової хвилі, яка фіксує дані тільки в певний момент в положенні пацієнта лежачи [16][25]. Крім того, АІРА враховує варіабельність САТ та ДАТ – при підвищенні ДАТ збільшення САТ є непропорційно більшим в жорстких артеріях, ніж в еластичних.

Проте остаточно значення індексів РА в клінічній практиці та їх взаємозв'язок з ВАР АТ залишаються не до кінця

зрозумілим. На нашу думку, комплексна оцінка маркерів РА та показників ВАР АТ за результатами ДМАТ може надати більше інформації щодо розуміння патогенетичних взаємозв'язків між мінливістю АТ та жорсткістю артерій.

## **МЕТА**

Метою цього дослідження було вивчення можливих взаємозв'язків між показниками РА та індексами ВАР АТ у пацієнтів з АГ.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У дослідження увійшли 172 пацієнти з раніше встановленою або вперше виявленою АГ. Всі пацієнти надали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз АГ встановлювали відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2018 року [3].

Критеріями виключення були: АГ з частими гіпертонічними кризами в анамнезі, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, хронічна серцева недостатність ІV ФК за класифікацією NYHA, будь-які гострі стани (захворювання, інфекції, травми, операції тощо) протягом попередніх 3 міс., хронічні захворювання в стадії декомпенсації або загострення, психічні захворювання, органічне ураження ЦНС, клінічно значущі відхилення лабораторних показників. До дослідження також не залучалися пацієнти, які отримували хіміо- та радіотерапію протягом останніх 3 міс.

ДМАТ проводили з використанням комп'ютерної системи «Кардіосенс» (ХАІ «Медіка», Україна) з осцилометричним методом вимірювання АТ. Моніторування проводили в умовах звичайного робочого дня пацієнта, манжету розташовували на недомінантній руці. Відповідно до міжнародних рекомендацій [26], АТ під час моніторування вимірювали з інтервалом 15 хвилин у денний час та 30 хвилин у нічний час. Визначення періодів дня та ночі проводили за даними щоденника пацієнта. Перед проведенням аналізу результатів ДМАТ, згідно з міжнародними рекомендаціями [26],

виконували редагування отриманих даних з виключенням таких результатів вимірювання:

- систолічний АТ > 250 або < 70 мм рт. ст.,
- діастолічний АТ > 150 або < 40 мм рт. ст.,
- пульсовий АТ > 150 або < 20 мм рт. ст.,
- частота серцевих скорочень (ЧСС) > 200 або < 20 за хвилину.

Додатково виключали вимірювання, якщо різниця між поточним та попереднім значеннями САТ дорівнювала або була більше 50 мм рт. ст., ДАТ – 40 мм рт. ст., пульсового тиску – 50 мм рт. ст.

Результати ДМАТ в цілому виключали з аналізу у наступних випадках:

- $\geq 30\%$  невдалих вимірювань,
- відсутність вимірювань АТ протягом 2 годин і більше,
- незвична для пацієнта активність під час моніторування,
- період нічного сну менше 6 або більше 12 годин
- менше 48 валідних вимірювань [26].

За результатами ДМАТ оцінювали показники РА і ВАР АТ окремо для кожного з основних періодів моніторування – 24 години, день, ніч.

Для оцінки РА розраховували АІРА – асиметричний (а-АІРА) та симетричний (с-АІРА).

а-АІРА визначали за допомогою лінійного регресійного рівняння, що описує залежність ДАТ від САТ, за результатами вимірювань АТ в добовий, денний та нічний періоди (див. рис. 1):

$$\text{ДАТ} = a + b \cdot \text{САТ},$$

та обчислювали як один мінус нахил регресії, який визначається коефіцієнтом регресії  $b$ :

$$a\text{-АІРА} = 1 - \text{нахил (ДАТ/САТ)} [27],$$

або

$$a\text{-АІРА} = 1 - b [28].$$

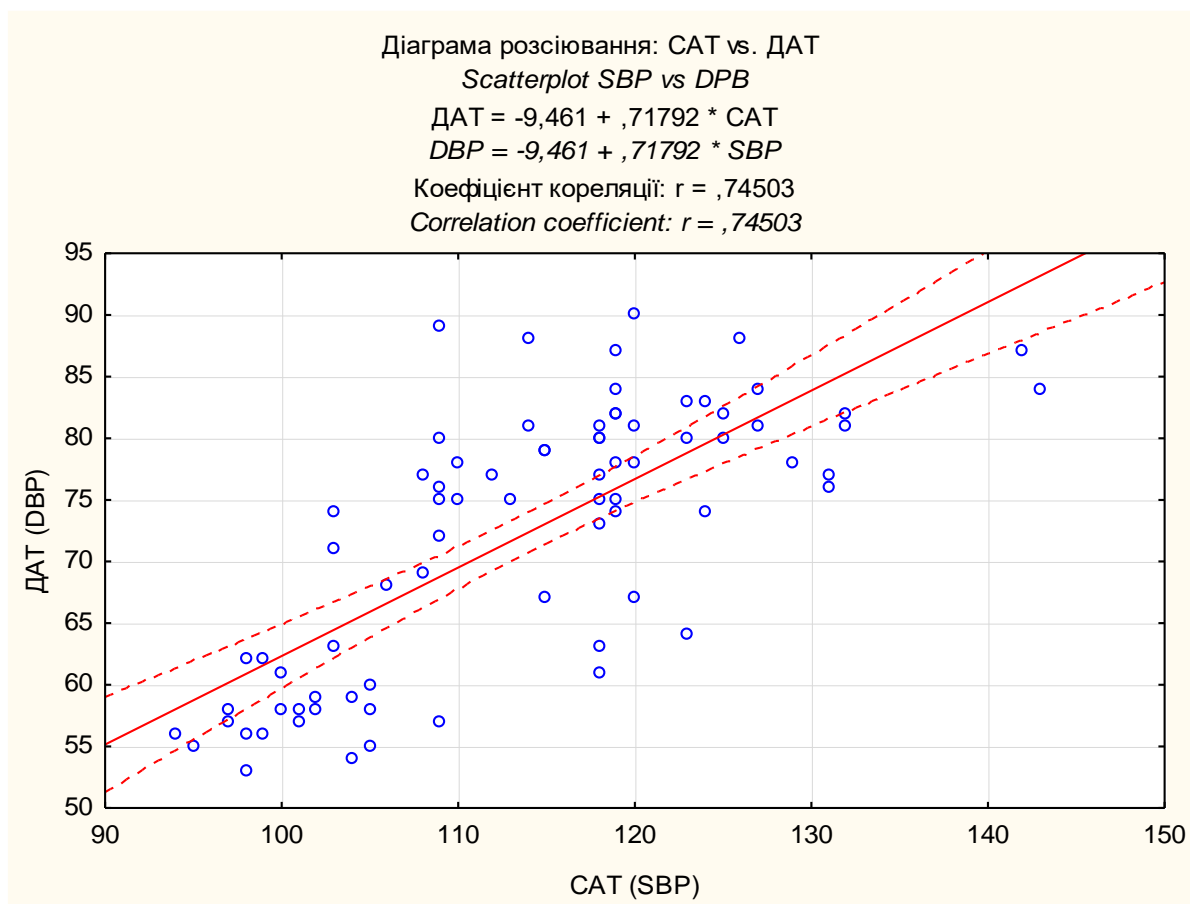
с-АІРА – розраховували за формулою:

$$c\text{-АІРА} = 1 - (1 - a\text{-АІРА})/r, \text{ де}$$

а-АІРА – амбулаторний індекс ригідності артерій (асиметричний),

$r$  – коефіцієнт кореляції САТ та ДАТ [20].

Що жорсткішим є артеріальне дерево, то ближчим є нахил регресії та значення АІРА до нуля та одиниці, відповідно [21].



**Рис. 1. Визначення амбулаторного індексу ригідності артерій (AIPA) на основі стандартної регресії за результатами 24-годинного запису моніторингу артеріального тиску в одного з учасників дослідження, чий середні значення артеріального тиску за 24-годинний період становили 114 мм рт. ст. для систолічного артеріального тиску (CAT) та 72 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску (ДАТ)**

**Fig. 1. Determination of Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) based on standard regression according to the results of a 24-hour blood pressure monitoring record in one of the study participants, whose mean blood pressure over a 24-hour period was 114 mm Hg for systolic blood pressure (SBP) and 72 mm Hg for diastolic blood pressure (DBP)**

ВАР АТ визначали окремо для САТ та ДАТ з розрахунком наступних індексів за формулами, що були описані раніше [29–33]: SD визначали як величину стандартного відхилення від середнього значення АТ для кожного з основних часових періодів [29];  $SD_w$  – як суму денних та нічних стандартних відхилень АТ, зважених за кількістю вимірювань АТ у денний та нічний період, окремо для САТ та ДАТ [30]; CV – як відношення SD до середнього значення АТ за той же часовий період, помножене на 100 (коефіцієнт варіації) [29]; SV – як квадратний корінь середньої квадратичної різниці між послідовними валідними

вимірюваннями АТ [31]; ARV – як середнє значення абсолютних різниць між послідовними вимірюваннями [32]; BPVR – як відношення ВАР САТ до ВАР ДАТ, визначену за індексом SD [33].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та програми STATISTICA. Для кількісних показників розраховували середнє значення – M, стандартне відхилення – Sd, медіану – Me, мінімальне значення – Min, максимальне значення – Max та представляли у вигляді  $M \pm Sd$  [Me (Min-Max)]. Якісні змінні представляли в абсолютних та відсоткових значеннях – n (%). Порів-



няння проводили методом Манна-Вітні, кореляційний аналіз – методом рангової кореляції Спірмена. Силу кореляційного зв'язку оцінювали як незначну при коефіцієнті кореляції ( $r$ ) від 0.00 до 0.10, слабку при  $r$  0.11–0.39, середню при  $r$  0.40–0.69, сильну при  $r$  0.70–0.89 та дуже сильну, якщо  $r \geq 0.90$  [34].

Статистично значущими вважали результати на рівні  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження увійшли пацієнти віком від 31 до 79 років, середній вік  $59 \pm 9,6$  років. Частка чоловіків дорівнювала 35 % (61 особа). Більшість досліджуваних мали ожиріння – 53 % (91 пацієнт), середнє значення ІМТ  $30 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>.

Середній офісний АТ становив  $140 \pm 20 / 87 \pm 13$  мм рт. ст. Середньодобовий рівень АТ за результат-тами добового моніторування становив  $134 \pm 15,4 / 73 \pm 9,8$  мм рт. ст.

В таблиці 1 надано характеристику індексів РА протягом основних періодів моніторування. При порівнянні між собою денних та нічних показників жорсткості артерій денний а-АІРА був значно більшим за нічний, в той час як статистично значущої різниці між нічним та добовим а-АІРА не встановлено. Аналізуючи показники с-АІРА в основні періоди моніторування, нічний показник суттєво не відрізнявся від денного та був значно більший за добовий (див. табл. 1).

Таблиця 1

Table 1

### Індекси артеріальної ригідності

#### Arterial stiffness indices

Індекс	24 години	День	Ніч	p
a-AIRA	$0,43 \pm 0,16$ 0,43 -0,12 – 0,78	$0,49 \pm 0,17$ 0,51 -0,03 – 0,85	$0,42 \pm 0,19$ 0,41 -0,09 – 0,89	$< 0,001^*$ $0,870^{**}$
c-AIRA	$0,20 \pm 0,15$ 0,19 -0,47 – 0,56	$0,22 \pm 0,17$ 0,22 -0,44 – 0,61	$0,24 \pm 0,21$ 0,28 -0,48 – 0,67	$0,172^*$ $0,005^{**}$

\*порівняння денного та нічного показників, критерій Вілкоксона

\*\*порівняння нічного та добового показників, критерій Вілкоксона

Результати аналізу кореляційних взаємозв'язків показників РА та ВАР АТ наведено в таблицях 2 та 3. Звертає на себе увагу незначна кількість індексів ВАР САТ, для яких було встановлено статистично значущі кореляції. Водночас більшість індексів ВАР ДАТ продемонстрували наявність статистично значущих зв'язків з а-АІРА протягом усіх періодів моніторування. Варто відмітити,

що усі вони були негативними та здебільшого середньої сили. (див. табл. 2). У порівнянні з а-АІРА, для с-АІРА статистично значущі зв'язки було встановлено для більшої кількості індексів ВАР САТ та ДАТ. Так само усі статистично значущі зв'язки з індексами ВАР ДАТ мали зворотній напрямок. (див. табл. 2).

Таблиця 2

Table 2

**Кореляції між індексами короткострокової варіабельності артеріального тиску та показниками ригідності артерій**

**Correlations between indices of short-term blood pressure variability and arterial stiffness indices**

Індекс АТ	Період моніторингування	Індекси ВАР АТ, r									
		SD <sub>w</sub>	SD	CV	SV	ARV	SD <sub>w</sub>	SD	CV	SV	ARV
добовий a-AIPA						добовий c-AIPA					
САТ	24 год	0,07	-0,10	-0,14	0,23*	0,26*	0,17*	0,13	0,16*	0,10	0,10
	день	-	0,06	0,07	0,22*	0,22*	-	0,19*	0,24*	0,12	0,08
	ніч	-	0,05	-0,05	0,11	0,13	-	0,07	0,05	0,06	0,11
ДАТ	24 год	-0,39*	-0,55*	-0,43*	-0,24*	-0,17*	-0,49*	-0,54*	-0,44*	-0,50*	-0,41*
	день	-	-0,42*	-0,26*	-0,24*	-0,18*	-	-0,52*	-0,40*	-0,49*	-0,43*
	ніч	-	-0,15*	-0,12	-0,10	-0,03	-	-0,23*	-0,17*	-0,18*	-0,09
денний a-AIPA						денний c-AIPA					
САТ	24 год	-0,03	-0,06	-0,12	0,14	0,16*	0,11	0,08	0,10	0,07	0,06
	день	-	-0,05	-0,09	0,14	0,14	-	0,15*	0,19*	0,10	0,05
	ніч	-	0,02	-0,03	0,05	0,06	-	-0,02	-0,04	0,02	0,05
ДАТ	24 год	-0,44*	-0,45*	-0,35*	-0,29*	-0,22*	-0,54*	-0,54*	-0,48*	-0,53*	-0,45*
	день	-	-0,51*	-0,40*	-0,29*	-0,23*	-	-0,59*	-0,51*	-0,53*	-0,48*
	ніч	-	-0,11	-0,02	-0,10	-0,05	-	-0,21*	-0,17*	-0,15*	-0,07
нічний a-AIPA						нічний c-AIPA					
САТ	24 год	-0,04	-0,08	-0,06	0,10	0,07	0,09	-0,06	0,02	0,18*	0,17*
	день	-	0,02	0,05	0,11	0,08	-	-0,05	0,02	0,09	0,08
	ніч	-	-0,18*	-0,19*	-0,07	-0,06	-	0,34*	0,37*	0,38*	0,31*
ДАТ	24 год	-0,26*	-0,19*	-0,10	-0,11	-0,09	-0,22*	-0,21*	-0,11	-0,19*	-0,17*
	день	-	-0,05	0,05	-0,01	0,00	-	-0,14	-0,02	-0,09	-0,08
	ніч	-	-0,61*	-0,56*	-0,49*	-0,40*	-	-0,25	-0,19*	-0,48*	-0,47*

r – коефіцієнт кореляції Спірмена, \* – p < 0,05

В таблиці 3 представлено аналіз кореляційних взаємозв'язків індексу ВАР BPVR та амбулаторних показників артеріальної жорсткості. Денний та добовий BPVR мали статистично значущий зв'язок з денним та добовим a-AIPA і c-AIPA протягом усіх періодів моніторингування, за невеликим виключенням. Щодо нічних індексів РА, то в цьому випадку

тільки для денного BPVR не було встановлено статистично значущих кореляцій з амбулаторними показниками артеріальної жорсткості. В усіх статистично значущих випадках напрямок встановленого зв'язку був прямим і здебільшого сильним та дуже сильним. Встановлені кореляції були більш тісними з c-AIPA, порівняно з a-AIPA (див. табл. 3).

Таблиця 3

Table 3

**Кореляції між індексом BPVR та показниками ригідності артерій**

**Correlations between the BPVR index and arterial stiffness indices**

Індекс АТ	Період моніторингування	Індекс BPVR, r		
		24 год	день	ніч
a-AIPA	24 год	0,73*	0,67*	0,22*
	день	0,64*	0,67*	0,13
	ніч	0,18*	0,11	0,58*
c-AIPA	24 год	0,99*	0,93*	0,31*
	день	0,93*	0,99*	0,19*
	ніч	0,23*	0,14	0,78*

r – коефіцієнт кореляції Спірмена, \* – p < 0,05

## **ОБГОВОРЕННЯ**

Дане дослідження є одним з небагатьох, у яких вивчався взаємозв'язок короткострокової ВАР АТ та показників жорсткості артерій, що доступні для визначення за результатами ДМАТ.

На жорсткість артерій прямо чи опосередковано впливають ті ж самі фактори, що впливають на рівень АТ та його мінливість [35, 36]. Подібно до АТ, артеріальний діаметр та РА демонструють добові варіації, з більшим діаметром у нічний час. Як наслідок, РА має тенденцію до збільшення під час сну [37]. У представленому дослідженні нічні значення с-АІРА дійсно були більшими за денні, але ця різниця не була статистично значущою. Водночас нічний а-АІРА був суттєво меншими за денний (див. табл. 1), всупереч твердженню, що артеріальна жорсткість має тенденцію до збільшення під час сну. Слід наголосити, що це твердження ґрунтується на дослідженні здорових добровольців молодого віку [37]. Між тим, отримані в цьому дослідженні результати щодо денного та нічного а-АІРА виявилися тотожними результатам інших подібних досліджень, але з залученням пацієнтів з АГ [38, 39]. Також треба зазначити, що така відмінність між денним та нічним а-АІРА, ймовірно, пов'язана з впливом циркадного ритму АТ на цей показник. Низкою досліджень було встановлено, що а-АІРА має тісний зв'язок зі ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ, причому вищі значення цього параметру призводять до нижчих значень а-АІРА – менш податливі та «жорсткіші» артерії менш розтяжні, що призводить до зменшення СНЗ АТ [15, 16]. Разом з тим, у попередніх роботах встановлено, що серед пацієнтів з АГ відсоток тих, хто має недостатній СНЗ АТ є доволі суттєвим [40, 41]. Саме цей факт – залежність а-АІРА від циркадного ритму АТ – є одним з чинників, що призвели до пошуку шляхів удосконалення методики оцінки амбулаторної РА, в результаті чого було запропоновано симетричний АІРА, який є менш залежним від добових коливань АТ. І хоча статистичної різниці між денним та нічним с-АІРА в нашому дослідженні не встановлено, значуща різниця між нічним та добовим показниками с-АІРА

підтверджує як те, що РА притаманні циркадні коливання зі збільшенням в нічний час, так і те, що с-АІРА є менш залежним від циркадного ритму АТ.

В цьому дослідженні в усіх статистично значущих випадках для індексів ВАР САТ напрямок встановленого зв'язку був тільки прямим. Водночас ВАР ДАТ мала чіткий зворотний зв'язок з жорсткістю артерій. На підставі зазначеного можна зробити висновок, що підвищення ВАР САТ асоціюється з підвищенням артеріальної жорсткості, а підвищення ВАР ДАТ, навпаки, з її зменшенням. Вочевидь, це є складовими порочного кола, що з часом розвивається у пацієнтів з АГ і призводить до несприятливих наслідків.

Окремо варто звернути увагу на індекс ВРВР. Низкою дослідників він розглядається як показник РА. В цьому випадку частіше використовується термін «pulse stiffening ratio» – індекс жорсткості пульсу [28]. В цьому дослідженні встановлено, що індекс ВРВР протягом усіх основних періодів моніторингу мав суттєві кореляції з показниками РА – в усіх статистично значущих випадках напрямок встановленого зв'язку був прямим та здебільшого сильним та дуже сильним (див. табл.3). Отримані результати дозволяють стверджувати, що індекс ВАР АТ ВРВР якнайкраще віддзеркалює стан артеріальної жорсткості і є найбільш коректним відображенням судинного компоненту у структурі ВАР АТ з поміж решти індексів ВАР АТ, що вивчалися у цьому дослідженні. Результати цього одномоментного когортного дослідження є корисними для розуміння клінічного значення індексів РА у пацієнтів з АГ, а також патогенетичних взаємозв'язків між РА і змінами ВАР АТ.

## **ВИСНОВКИ**

Відповідно до результатів даного дослідження доведено наявність патогенетичних взаємозв'язків між РА та ВАР АТ. Отримані кореляції дозволяють стверджувати, що еластичність артерій є важливим компонентом мінливості АТ, а індекс ВРВР – її найкращим віддзеркаленням з поміж інших індексів ВАР АТ.

## REFERENCES

1. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021, 18, 785, DOI: <https://doi.org/10.1038/S41569-021-00559-8>
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J. Hypertens.* 2020,38,982–1004, DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; 2018; 39. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
4. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. In *Proceedings of the Journal of Clinical Hypertension*; Blackwell Publishing Inc., 2018; 20: 1133–1137. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.13304>
5. Malik EZ, Abdulhadi B, Mezue KN, Lerma EV, Rangaswami J. Clinical hypertension: Blood pressure variability. *Disease-a-Month* 2018,64:5–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.08.003>
6. Takahash, O, Glasziou PP, Perera R, Shimbo T, Fukui T. Blood pressure re-screening for healthy adults: What is the best measure and interval. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26: 540–546, DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.72>
7. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It's Time to Focus on Variability! *J. Lipid Atheroscler.* 2020; 9: 255. DOI: <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.255>
8. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979).* 2002; 39: 710–714. DOI: <https://doi.org/10.1161/HY0202.104376>
9. Mehlu, MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur. Heart J.* 2018;39:2243–2251. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx760>
10. Zawadzki MJ, Small AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: A conceptual review. *Blood Press. Monit.* 2017;22:53–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000230>
11. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens. Res.* 2020; 43: 609–620. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0421-5>
12. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ. Res.* 2021; 128: 864–886. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>
13. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, Van Sloten TT, Reesink KD, Kroon AA. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling the Maastricht study. *Hypertension* 2018; 72: 1002–1010. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325>
14. Zanolini L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30:918–928. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020117>
15. Boos CJ, Thiri-Toon L, Steadman CD, Khambekar S, Jordan A, Carpenter JP. The Relationship Between Ambulatory Arterial Stiffness Index and Cardiovascular Outcomes in Women. *Cardiol. Res.* 2021; 12: 161–168. DOI: <https://doi.org/10.14740/CR1189>
16. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01946-2>
17. Vallée A. Arterial Stiffness and the Canonical WNT/ $\beta$ -catenin Pathway. *Curr. Hypertens. Rep.* 2022; 24: 499–507. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11906-022-01211-7>
18. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS20153664>
19. Tanaka H. Various Indices of Arterial Stiffness: Are They Closely Related or Distinctly Different? *Pulse (Basel, Switzerland)* 2018; 5: 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000461594>
20. Obata Y, Barodka V, Berkowitz DE, Gottschalk A, Hogue CW, Steppan J. Relationship between the ambulatory arterial stiffness index and the lower limit of cerebral autoregulation during cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007816>
21. Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24 h: assessment and correlates. *J. Hypertens.* 2008; 26: 199–209. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0B013E3282F25B5A>
22. Kips JG, Vermeersch SJ, Reymond P, Boutouyrie P, Stergiopoulos N, Laurent S. et al. Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness. *J. Hypertens.* 2012; 30: 574–580. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0B013E32834FCA18>

23. Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 224: 291–301. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2012.03.039>
24. Bhandari V, Sharma K, Shah P, Khan E, Desai HD, Vora T, et al. Predictors of Arterial Stiffness Amongst the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Variables in Hypertensive Patients. *Cureus* 2020;12. DOI: <https://doi.org/10.7759/CUREUS.12207>
25. Efe FK, Tek M. Increased ambulatory arterial stiffness index and blood pressure load in normotensive obese patients. *Afr. Health Sci.* 2021; 21: 1185–1190. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.27>
26. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). *Joint recommendations from the Internati. Clin. e Investig. en Arterioscler.* 2013; 25: 74–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.03.002>
27. Zhang H, Hu W, Wang Y, Liu J, You L, Dong Q, et al. The relationship between ambulatory arterial stiffness index and left ventricular diastolic dysfunction in HFpEF: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022; 22. DOI: <https://doi.org/10.1186/S12872-022-02679-6>
28. Kikuya M, Asayama K, Ohkubo T. Blood pressure variability and arterial stiffness parameters derived from ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiol. Pol. (Polish Hear. Journal)* 2019; 77: 509–514. DOI: <https://doi.org/10.33963/KP.14845>
29. Guo ZN, Qu Y, Reziya H, Liu J, Yan XL, Zhang P, et al. Which Parameters of Beat-to-Beat Blood Pressure Best Predict Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage? *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.603340>
30. Fan Y, Hou C, Peng L, Gao X, Xu Y. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Variability Associated With Cerebral Small Vessel Disease MRI Burden and Its Progression in Inpatients With Cerebrovascular Disease. *Front. Neurol.* 2020; 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.513067>
31. Xia Y, Wu D, Gao Z, Liu X, Chen Q, Ren L, Wu W. Association between beat-to-beat blood pressure variability and vascular elasticity in normal young adults during the cold pressor test. *Med. (United States)* 2017;96. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006000>
32. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour blood pressure variability assessed by average real variability: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006895>
33. Wang J, Jiang B, Song L, Yang C, Wu Y, Chen S, et al. Correlation between visit-to-visit and short-term blood pressure variability calculated using different methods and glomerular filtration rate. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31: 132–137. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.51>
34. Schober P, Schwarte LA. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesth. Analg.* 2018;126:1763–1768. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
35. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40: 1055–1062. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313129>
36. Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala R, Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0867-x>
37. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, task force III: Recommendations for user procedures. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 445–452. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02326-3/2/M\\_AJH.445.E7.JPEG](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02326-3/2/M_AJH.445.E7.JPEG)
38. Bahrainwala J, Patel A, Diaz KM, Veerabhadrapa P, Cohen DL, Cucchiara A, Townsend RR. Ambulatory Arterial Stiffness Index and circadian blood pressure variability. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015;9:705–710. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JASH.2015.07.001>
39. Qin T, Jiang H, Jiao Y, Ke Y, Sun N, Wang J, Zhu J. Ambulatory arterial stiffness index correlates with ambulatory pulse pressure but not dipping status in patients with grade 1/grade 2 essential hypertension. *J. Int. Med. Res.* 2014; 42: 1323–1334. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060514548288>
40. Chen YK, Ni ZX, Li W, Xiao WM, Liu YL, Liang WC, Qu JF. Diurnal Blood Pressure and Heart Rate Variability in Hypertensive Patients with Cerebral Small Vessel Disease: A Case-Control Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021;30. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASC.2021.105673>
41. Yang K, Zhu X, Feng Y, Shen F, Chen J, Fu N, Sun J, Fu Y. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and Leukoaraiosis in hypertensive patients. *BMC Neurol.* 2020;20. DOI: <https://doi.org/10.1186/S12883-020-1626-6>

*Отримано: 19.02.2023 року  
Прийнято до друку: 14.04.2023 року*

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Kanishcheva O. V.** <sup>A, B, C, D</sup>, **Bilchenko O. V.** <sup>A, E, F</sup>

elena.petrenko@karazin.ua

**DETERMINANTS OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY –  
THE VALUE OF ARTERIAL STIFFNESS**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Increased blood pressure variability is a significant parameter that affects the prognosis in patients with arterial hypertension, and is an independent predictor of cardiovascular events and mortality. The arterial elasticity is an important factor in maintaining a constant average blood pressure for adequate blood supply to inner organs against the background of dynamic blood pressure fluctuations. A decrease in the elastic properties of the arteries, and therefore, an increase in the arterial stiffness can be one of the potential mechanisms for the blood pressure variability violation.

**Objective.** The aim of the study was to evaluate the possible relationships between arterial stiffness indicators and blood pressure variability indices in patients with hypertension based on the results of ambulatory blood pressure monitoring.

**Patients and methods.** The results of ambulatory blood pressure monitoring of 172 patients with hypertension were analyzed. Arterial stiffness was assessed using the ambulatory arterial stiffness index - symmetric and asymmetric. SD, SDw, CV, SV, ARV, and BPVR indices were calculated to assess blood pressure variability. Analysis of the obtained results was carried out using Microsoft Excel 2010 and the STATISTICA version 10.0 software. Differences between groups were assessed by the Mann-Whitney method, correlations among blood pressure variability indices and ambulatory arterial stiffness indices were evaluated using Spearman's rank correlation analysis. Significance was set at  $p < 0.05$ .

**The results.** Awake asymmetric ambulatory arterial stiffness index was significantly higher than asleep one, no statistically significant difference between asleep and 24-hour asymmetric ambulatory arterial stiffness index was established. The asleep symmetric ambulatory arterial stiffness index did not significantly differ from the awake one and was significantly higher than the 24-hour one. In comparison with asymmetric, for symmetric ambulatory arterial stiffness index statistically significant relationships were established for a greater number of blood pressure variability indices. In all statistically significant cases, the direction of the established relationship with arterial stiffness was only direct for the systolic blood pressure variability indices. Variability of diastolic blood pressure had a clear inverse relationship with arterial stiffness.

**Conclusions.** The presence of pathogenetic interrelationships between arterial stiffness and blood pressure variability have been proven in the present study. The obtained results allow to state that arterial elasticity is an important component of blood pressure variability.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *arterial hypertension, blood pressure variability, arterial stiffness, ambulatory arterial stiffness index*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Kanishcheva Olena Volodymyrivna**, MD, Assistant professor, Internal Medicine Department, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Maidan Svobody, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: elena.petrenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-5478>

**Bilchenko Oleksandr Viktorovych**, PhD, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Therapy № 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: bilchenko.post@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

**For citation:**

**Kanishcheva OV, Bilchenko OV.** DETERMINANTS OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY – THE VALUE OF ARTERIAL STIFFNESS. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:12–21. DOI: [10.26565/2313-6693-2023-46-02](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-02) (in Ukrainian)

*Received: 02.19.2023*

*Accepted: 04.14.2023*

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

## Original researches

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-03

УДК 616.12-008.331.1-07: 616.127-005.8

**Колесник Т. В.** <sup>A, E, F</sup>, **Фурса О. В.** <sup>B, C, D</sup>

alexafursa@gmail.com

### ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЦИРКАДНОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Варіабельність артеріального тиску є важливим параметром, що впливає на прогноз, та є незалежним предиктором виникнення серцево-судинних захворювань та смертності.

**Мета.** Оцінити короткострокову варіабельність артеріального тиску з урахуванням типу добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда.

**Матеріали та методи.** Обстежено 78 чоловіків із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Середній вік склав 58,0 (54,0; 67,0) років, стаж артеріальної гіпертензії – 9,0 (5,0; 18,0) років, термін після перенесеного інфаркту міокарда – 24,5 (12,0; 84,0) місяців. Всім пацієнтам було проведено добове моніторування артеріального тиску із дослідженням середніх за день і ніч рівнів тиску, визначенням циркадного типу, варіабельності артеріального тиску з розрахунком STD, чистого та нового індексів варіабельності.

**Результати.** Підвищена варіабельність АТ вдень та вночі була зареєстрована при всіх типах циркадного ритму САТ. Найвищі значення варіабельності САТ (STD) вдень та вночі були у пацієнтів із циркадним профілем night-picker. Досягнення цільового рівню САТ в цілому у групі спостерігалось у 34,6 % пацієнтів вдень та 42,3 % вночі. Пацієнти із циркадним профілем артеріального тиску over-dipper, незважаючи на найвищий відсоток досягнення цільового рівня артеріального тиску, мали найбільш високі значення характеристик варіабельності, розрахованими за STD, чистим та новим індексами за добу ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Підвищена варіабельність артеріального тиску та рівень тиску вночі – важливі критерії оцінки прогнозу хворих з гіпертонічною хворобою після перенесеного інфаркта міокарда. Добове моніторування артеріального тиску дає унікальну можливість об'єктивувати ці прогностичні параметри у різні періоди доби, що, разом із оцінкою досягнення цільового рівня артеріального тиску, є необхідним для контролю ефективності лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА** *варіабельність артеріального тиску, циркадний тип добового профілю артеріального тиску*

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Тетяна Володимирівна Колесник**, д.мед.н., професор кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, Дніпровський державний медичний університет, вулиця Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49045; e-mail: dr.tvkolesnik@gmail.com. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6571-3904>

**Олександра Вікторівна Фурса**, асистент кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, Дніпровський державний медичний університет, вулиця Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49045; e-mail: alexafursa@gmail.com. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5994-4979>

*Для цитування:*

**Колесник ТВ, Фурса ОВ.** ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЦИРКАДНОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:22–32. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-03

## **ВСТУП**

Підвищення варіабельності (В) артеріального тиску (АТ) є самостійним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень, показником несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії (АГ). На даний час встановлена кореляція між ВАТ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), ендотеліальною дисфункцією, розвитком нових випадків фібриляції передсердь [1]. Згідно даних Р. Verdecchia (1996), середні значення варіабельності САТ мають бути не вище 11,9 мм рт. ст. вдень і 9,5 мм рт. ст. вночі. Відомо, що частота серцево-судинних ускладнень збільшується на 60–70 % при перевищенні хоча б одного показника ВАТ за будь який період доби [1]. Так в дослідженні Rothwell et al. [2] було продемонстровано зростання ризику інсульту при підвищеній ВАТ, незалежно від середнього АТ [3]. В дослідженні PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) було виявлено незалежне прогностичне значення ВАТ за даними добового моніторування АТ (ДМАТ) на серцево-судинні події, навіть у пацієнтів без АГ в анамнезі [4].

Варіабельність АТ є одним із критеріїв оцінки ефективності антигіпертензивної терапії разом із досягненням цільового рівня АТ та нормалізації ступеню нічного зниження (СНЗ) АТ. На думку Schutte AE et al., ДМАТ є ідеальним методом для оцінки справжнього АТ, оскільки він реєструє рівні АТ протягом доби, його необхідно використовувати для оцінки впливу медикаментозного лікування на АТ та його індекси, а також плавність коливань та однорідність АТ протягом доби [1]. За даними останніх досліджень [5] нічний АТ за результатами ДМАТ є більш сильним предиктором серцево-судинних подій, ніж денний АТ. Відомо, що ураження органів-мішеней корелює із середнім нічним АТ та типом добового профілю АТ. Elçik і співавт. (2021) зафіксували прямий зв'язок між недостатнім нічним зниженням АТ та поширеністю ішемічної хвороби серця (ІХС), тяжкими небажаними серцево-судинними явищами (major adverse cardiac events, МАСЕ). В іншому дослідженні встановлено негативний вплив профілю

non-dipper АТ на стан нирок (Jug J. et al., 2021). Та навпаки, відновлення фізіологічного зменшення АТ вночі на 10–20 % вважається значущим незалежним предиктором зниження серцево-судинного ризику [5].

В дослідженні Triantafyllidi et al. висловили думку про те, що оцінка регресії субклінічного ураження серця вимагає досягнення добових цільових рівнів АТ разом із зниженням варіабельності АТ. Згідно з висновками цього дослідження оцінка АТ та його модифікацій під час курсу терапії може бути корисним підходом для прогнозування сприятливого впливу лікування на структуру серця. Але разом з цим, дослідники попереджають про деякі аспекти обмеження цього дослідження та заявляють про необхідність подальших досліджень [6]. Максимально повний поділ змін АТ, пов'язаних із добовим ритмом та ВАТ, надзвичайно важливий, оскільки поєднання короткострокової ВАТ та низької амплітуди добового ритму АТ вважається потенційно несприятливим для хворого. У зв'язку з цим продовжуються пошуки особливостей варіабельності АТ при різних коморбідних станах та визначення нових способів оцінки ВАТ.

## **МЕТА**

Мета дослідження – оцінити короткострокову варіабельність артеріального тиску за традиційним та додатковими способами розрахунку з урахуванням типу добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження було проведено на базі кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини ДДМУ. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини ДДМУ: «Нові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на серцево-судинні захворювання в умовах коморбідності», номер державної реєстрації 0122U001074.

Було обстежено 78 чоловіків із гіпертонічною хворобою, які перенесли



інфаркт міокарда. Середній вік склав 58,0 (54,0; 67,0) років, стаж артеріальної гіпертензії – 9,0 (5,0; 18,0) років, термін після перенесеного інфаркту міокарда – 24,5 (12,0; 84,0) місяців. За медіаною рівень офісного АТ дорівнював 145,0 (130,0; 180,0 мм рт. ст. для систолічного АТ (САТ) та 90,0 (80,0; 100,0) мм рт. ст. для діастолічного АТ (ДАТ). Серцева недостатність І стадії 2 ФК встановлено у 22 (28,2 %) пацієнтів, ІА 2 ФК – у 31 (39,7 %), ІА 3 ФК – у 25 (32,1 %) хворих.

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих СН ІБ ФК 4 та ІІІ стадії, цукрового діабету.

Діагноз ГХ, ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН встановлювали згідно національним та міжнародним рекомендаціям [7–12]. Всім хворим на момент включення у дослідження було рекомендовано дотримуватись лікування згідно з українськими та міжнародними протоколами лікування ГХ, ІХС та СН [7–12].

Стандартизована антигіпертензивна терапія (АГТ) була призначена та рекомендована всім хворим. Основою комбінованої АГТ були інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у 53 (67,9 %) хворих та сартани у 15 (19,2 %) хворих. Поєднання іАПФ з діуретиком було призначено у 13 (16,7 %) хворих, у комбінації із антагоністом кальцієвих каналів у 9 (11,5 %) хворих. Сартани у поєднанні із діуретиком приймали 2 (5,0 %) хворих та із блокатором кальцієвих каналів 7 (9,0 %) пацієнтів.

Для досягнення антиангінального ефекту і підтримання цільового рівня частоти серцевих скорочень (ЧСС) 60 (76,9 %) пацієнтів отримували бета-адrenoблокатори. Два (5,6 %) пацієнта отримували івабрадин. Рекомендований діапазон ЧСС 55–70 уд. за хвилину досягли 39 (47,4%) хворих.

Антитромботичну терапію отримували 72 (92,3%) пацієнтів.

Гіполіпідемічну терапію (аторвастатин, симвастатин та розувастатин) отримували 68 (87,2 %) пацієнтів.

Порівняльний аналіз ефективності різних класів препаратів та їх комбінацій в дослідженні не проводився.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у

Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009, також схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

Для визначення змін рівня АТ протягом 24 год. хворим проводили ДМАТ (АВРМ-04, Угорщина) за стандартною методикою. Оцінювали середні величини систолічного та діастолічного АТ вдень (САТ<sub>д</sub> та ДАТ<sub>д</sub>) та вночі (САТ<sub>н</sub> та ДАТ<sub>н</sub>). Характер циркадного ритму АТ оцінювали за ступенем нічного зниження САТ і ДАТ із виділенням 4-х типів добових кривих (dipper, non-dipper, over-dipper, night-reaker). Варіабельність АТ (В АТ) розраховували трьома способами. Перший – як стандартне відхилення від середнього значення (STD) САТ та ДАТ за добу, в денні та нічні години. Другий спосіб оцінювання варіабельності АТ – підрахунок «чистого індексу варіабельності» (ЧІВ АТ) за формулою Н. Schachinger у вигляді розрахунку середньоквадратичного значення різниці між послідовними вимірами АТ за добу [13].

$$\text{ЧІВ АТ}_{24 \text{ год}} = \sqrt{\frac{1}{N-2} \times \sum_{i=1}^N (P_{i+1} - P_i)^2}$$

N – загальна кількість вимірювань,

P<sub>i</sub> – значення АТ при i-му вимірі.

Третій спосіб для аналізу варіабельності АТ – оцінка нового індексу варіабельності АТ (НІВ АТ) як величини стандартного відхилення значень АТ від кривої добового ритму:

$$\text{НІВ АТ}_{24 \text{ год}} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \times \sum_{i=1}^N (P_i - \text{АТ}_d - \text{Ritm})^2} \quad [13].$$

Згідно до рекомендацій ESC щодо ДМАТ [7] нормальними вважалися середні рівні САТ/ДАТ<sub>д</sub> < 135/85 мм рт. ст., САТ/ДАТ<sub>н</sub> < 120/70 мм рт. ст., ВАТ<sub>д</sub> менше ніж 11,9 та ВАТ<sub>н</sub> до 9,5 [14].

Згідно до поставленої мети за результатами ДМАТ відповідно до циркадного типу АТ пацієнти були розподілені на 4 групи: 1 групу склали хворі із профілем dipper – 34 (43,6 %), 2 групу – із профілем non-dipper 30 (38,5 %), 3 групу – over-dipper 6 (7,7 %), 4 – night-peaker 8 (10,2 %) пацієнта.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA), «Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PVP3KT)».

Величини подані у вигляді медіани та інтерквартильного розподілу даних (Me (25,0 %; 75,0 %)). Порівняльний аналіз незалежних груп проводили за допомогою теста Мана-Уїтні. Різниця вважалася вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$  [15].

## РЕЗУЛЬТАТИ

Всі пацієнти при аналізі за результатами ДМАТ в цілому у групі за медіаною мали підвищений рівень САТ (таб. 1). Міжгруповий аналіз зі типами циркадного ритму АТ дозволив встановити, що пацієнти всіх груп за рівнем САТд суттєво не відрізнялись. Нічний рівень САТ був достовірно вищий у пацієнтів із циркадним патерном non-dipper та мав закономірно підвищені значення у групі із циркадним профілем night-peaker.

В групі в цілому рівень ДАТ вдень за медіаною не перевищував нормативні значення. Рівень ДАТ був достовірно найменший у пацієнтів із циркадним ритмом over-dipper вдень і вночі. Найвищий рівень ДАТн був зареєстрований у групі пацієнтів із циркадним профілем night-peaker (таб. 1).

Таблиця 1  
Table 1

### Рівень АТ за даними ДМАТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда

#### Blood pressure level according to DMBP data in hypertensive patients who suffered a myocardial infarction

Параметри	Всі пацієнти (n = 78)	1 група, циркадний тип Dipper (n = 34)	2 група, циркадний тип Non-dipper (n = 30)	3 група, циркадний тип Over- dipper (n = 6)	4 група, циркадний тип Night-peaker (n = 8)
САТд, мм рт. ст.	140,07 (131,03; 148,00)	140,07 (131,03; 148,0)	143,73 (131,12; 154,35)	139,00 (128,00; 143,15)	136,13 (126,50; 151,04)
САТн, мм рт. ст.	124,05 (117,5; 139,33)	120,00 (111,93; 127,25)	133,82 (120,69; 149,30) *	109,00 (97,25; 112,00) <sup>§, δ</sup>	143,00 (137,08; 160,11) #, \$, &
ДАТд, мм рт. ст.	83,09 (76,79; 89,82)	84,44 (80,20; 94,47)	85,30 (81,26; 90,63)	76,00 (68,83; 82,00) §, δ	76,97 (71,43; 96,00)
ДАТн, мм рт. ст.	72,75 (63,58; 80,00)	69,10 (62,09; 75,33)	76,54 (66,80; 82,00) *	58,00 (51,33; 62,00) §, δ	78,40 (73,39; 100,12) #, &

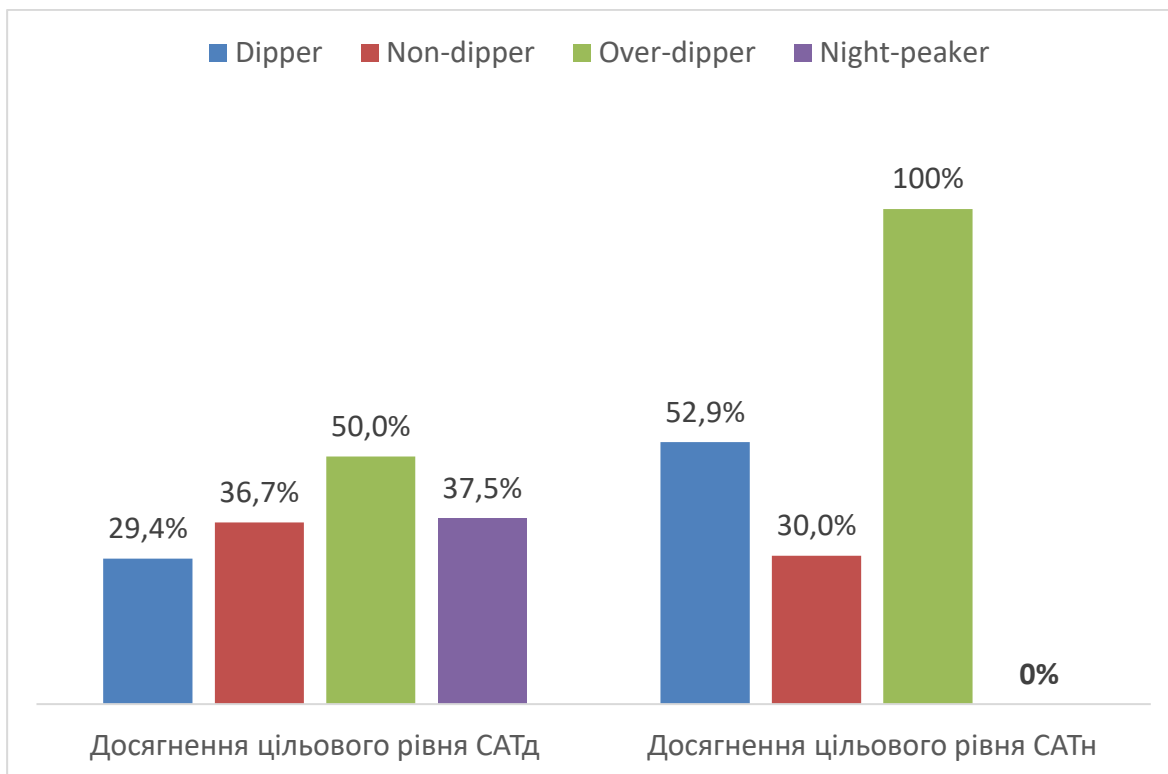
Примітка: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$ : \* – між пацієнтами 1 та 2 груп, § – між пацієнтами 1 та 3 груп, # – між пацієнтами 1 та 4 груп, \$ – між пацієнтами 2 та 4 груп, δ – між пацієнтами 2 та 3 груп, & – між пацієнтами 3 та 4 груп.

Аналіз досягнення цільового рівня САТ за результатами ДМАТ в залежності від патерну циркадного ритму на фоні прийому АГТ продемонстрував, що

найбільший відсоток досягнення цільового САТ був зареєстрований серед пацієнтів 3 групи (over-dipper), а саме 3 (50 %) хворих вдень та 6 (100 %) пацієнтів вночі. Серед

пацієнтів 1 групи (dipper) досягли цільового рівня САТ вдень 10 (29,4 %) хворих та 18 (52,9 %) пацієнтів вночі. Із пацієнтів 2 групи (non-dipper) досягли цільового рівня САТ 11 (36,7 %) пацієнтів

вдень та 9 (30 %) пацієнтів вночі. В 4 групі (night-peaker) досягнення цільового рівня САТ вдень було зареєстровано у 3 (37,5 %) та жоден (0 %) із пацієнтів не досяг цільового рівня САТ вночі (рис. 1).



**Рис. 1.** Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня САТ вдень та вночі з урахуванням типу циркадної поведінки АТ

**Fig. 1.** The percentage of patients who reached the target level of SBP during the day and at night, taking into account the type of circadian BP rhythm

Визначення короткострокової В АТ при аналізі даних ДМАТ як самостійного предиктора кардіоваскулярних ускладнень передбачає оцінку відхилень АТ від кривої добового ритму. На практиці найчастіше використовується спрощений показник ВАТ – стандартне відхилення від середнього значення (STD) АТ. Недоліком цього методу підрахунку варіабельності є те, що він не набуває нульового значення, навіть за відсутності відхилень АТ від кривої добового ритму. Важливо й те, що

STD містить компоненти добового ритму АТ, які збільшують варіабельність для середньодобових значень АТ на 30 %, для денних – на 17 % та на 10 % – для нічних. У зв'язку з цим ми аналізували В САТ та ДАТ окремо в денні та нічні години. В нашому дослідженні для порівняльної оцінки параметрів короткострокової В АТ за добу нами були використані STD та додаткові чистий (ЧІВ) та новий (НІВ) індекси варіабельності. Отримані данні наведені в таблиці 2.

**Варіабельність САТ та ДАТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою,  
які перенесли інфаркт міокарда**

**Variability of SBP and DBP in hypertensive patients  
who suffered a myocardial infarction**

Параметри	Всі пацієнти (n=78)	1 група, циркадний тип Dipper (n=34)	2 група, циркадний тип Non- dipper (n=30)	3 група, циркадний тип Over- dipper (n=6)	4 група, циркадний тип Night- peaker (n=8)
В (STD) САТ <sub>24год</sub>	14,85 (12,65; 17,83)	16,67 (14,22; 18,36)	13,17 (11,19; 14,47) *	18,00 (16,21; 21,88) §	15,60 (13,25; 17,18)
В (STD) САТ <sub>д</sub>	13,59 (11,73; 15,25)	14,07 (12,00; 16,50)	12,54 (11,18; 14,53) *	14,00 (13,24; 20,00)	14,42 (12,19; 16,50)
В (STD) САТ <sub>н</sub>	11,88 (9,41; 14,30)	11,93 (10,02; 15,64)	11,21 (8,57; 14,00)	11,44 (10,00; 14,00)	16,14 (11,33; 20,08) §
ЧІВ САТ <sub>24 год</sub>	15,62 (13,45; 17,92)	16,18 (13,45; 18,00)	15,04 (13,05; 17,32)	18,00 (17,58; 20,28)	15,49 (15,00; 17,92)
НІВ САТ <sub>24 год</sub>	17,81 (14,92; 22,66)	22,35 (19,53; 24,43)	14,55 (12,83; 15,76) *	28,26 (25,81; 32,31) §, δ	17,41 (14,97; 19,33) #, &
В (STD) ДАТ <sub>24год</sub>	11,08 (9,99; 13,00)	12,54 (10,96; 14,23)	10,08 (8,75; 11,93) *	12,59 (10,60; 15,28)	9,99 (8,73; 11,05) #
В (STD) ДАТ <sub>д</sub>	9,98 (8,68; 12,00)	10,62 (9,00; 12,88)	9,64 (7,63; 11,06) *	11,14 (8,00; 13,63)	9,29 (8,14; 10,85)
В (STD) ДАТ <sub>н</sub>	9,71 (7,29; 11,98)	10,00 (8,11; 12,45)	8,63 (6,50; 10,50) *	9,00 (7,05; 11,97)	11,09 (9,40; 13,62)
ЧІВ ДАТ <sub>24 год</sub>	11,19 (10,00; 12,76)	11,27 (10,32; 13,09)	10,80 (9,32; 12,47)	12,16 (11,01; 13,00)	11,01 (10,00; 11,86)
НІВ ДАТ <sub>24 год</sub>	18,45 (14,12; 22,03)	20,91 (18,21; 25,19)	14,85 (11,99; 19,13) *	28,04 (26,39; 31,53) §, δ	10,80 (9,32; 11,66) #, §, &

Примітка: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$ : \* – між пацієнтами 1 та 2 груп, § – між пацієнтами 1 та 3 груп, # – між пацієнтами 1 та 4 груп, \$ – між пацієнтами 2 та 4 груп, δ - між пацієнтами 2 та 3 груп, & – між пацієнтами 3 та 4 груп.

В цілому у групі всі пацієнти за медіаною мали підвищений рівень добової В САТ та В ДАТ за розрахунком STD (таб. 2). Добова В САТ перевищувала норму в усіх пацієнтів та була найвища у пацієнтів 3 групи (over-dipper), а найнижча – у пацієнтів 2 групи (non-dipper) ( $p < 0,05$ ). Добова В ДАТ перевищувала норму та була співставна у пацієнтів 1 та 3 груп, а також у пацієнтів 2 та 4 груп ( $p > 0,05$ ).

При аналізі добової В АТ за додатковими індексами в цілому у групі зареєстровані майже співставні ЧІВ і НІВ

САТ та суттєва різниця між ЧІВ і НІВ ДАТ за рахунок підвищеного НІВ. При міжгруповому аналізі виявлено, що ЧІВ САТ і ДАТ пацієнтів 1 та 2 групи майже не відрізнялись, а от НІВ САТ та ДАТ був достовірно менший у пацієнтів 2 групи. Найвищі ЧІВ САТ ( $p > 0,05$ ), НІВ САТ ( $p < 0,05$ ) та НІВ ДАТ ( $p < 0,05$ ) було зареєстровано у пацієнтів 3 групи. Разом із тим пацієнти 4 групи мали найнижчі ЧІВ ДАТ ( $p > 0,05$ ) та НІВ ДАТ ( $p < 0,05$ ) (таб. 2). Загалом ЧІВ мав аналогічний напрямок із В (STD), але його значення

були не достовірні. В той же час саме НІВ за добу продемонстрував достовірні відмінності В АТ при різних типах циркадної поведінки АТ.

При використанні ДМАТ на практиці самим доступним способом вивчення короткострокової варіабельності АТ є В (STD). Тому в нашому дослідженні ми розраховували цей показник окремо для дню та ночі та враховували його поєднання з циркадним типом АТ. Пацієнти 1 групи (dipper) мали підвищену за медіаною В АТ вдень та вночі. Пацієнти 2 групи (non-dipper) за медіаною мали підвищену В САТ вдень, але на відміну від пацієнтів 1 групи ( $p < 0,05$ ) мали В ДАТ в

межах норми як вдень, так і вночі. Пацієнти 3 групи (over-dipper) мали підвищену В САТ в усі періоди доби, але В ДАТ була в нормі вдень та вночі. Пацієнти 4 групи (night-peaker) мали найвищу В САТ вдень та вночі, а от В ДАТ була в межах норми вдень та підвищена вночі.

В нашому дослідженні В САТ у будь-який період доби була підвищена у 25 (73,5 %) пацієнтів 1 групи, у 30 (100 %) пацієнтів 2 групи, у 6 (100%) пацієнтів 3 групи та у 7 (87,5 %) пацієнтів 4 групи. Відсоток визначення підвищеного рівня В САТ в різні періоди доби продемонстровано на рис. 2.

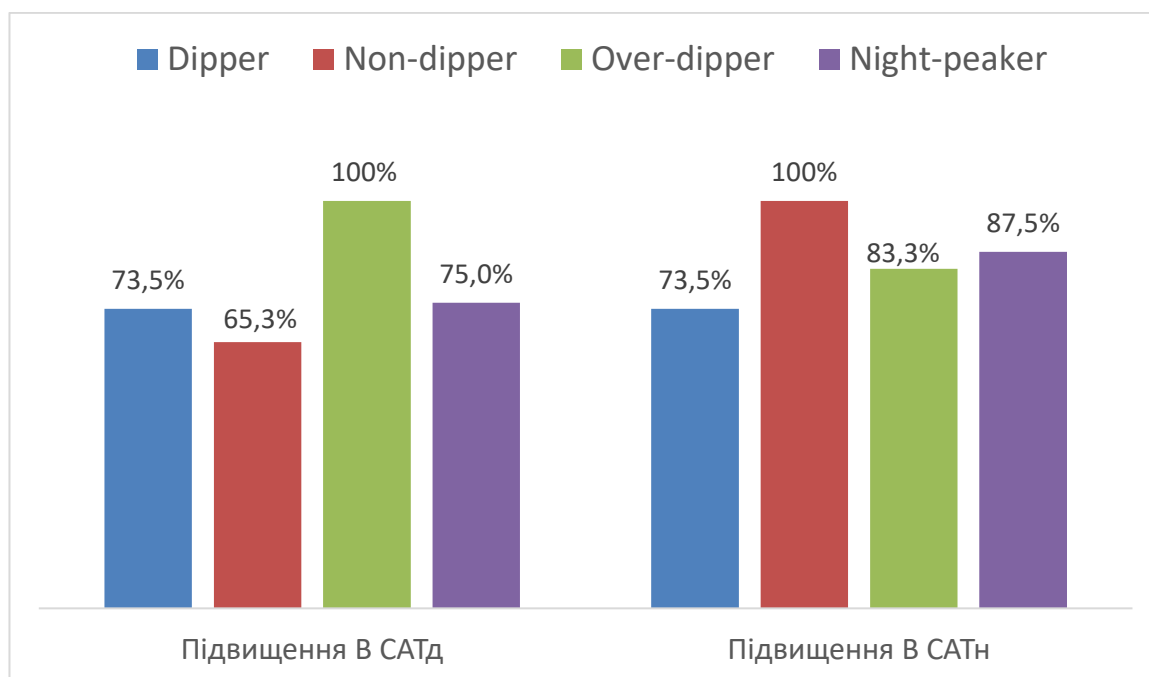


Рис. 2. Відсоток підвищення рівня В САТ вдень та вночі у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда, із різними типами добового циркадного ритму АТ

Fig. 2. The percentage increase in the level of SBP during the day and at night in hypertensive patients who suffered a myocardial infarction with different types of circadian BP rhythm

Отже у пацієнтів із ГХ, які перенесли ІМ, спостерігалось підвищення ВАТ та її індексів, що за даними сучасної літератури розцінюється як гірший прогноз перебігу АГ та виникнення кардіоваскулярних ускладнень [16]. Навпаки зниження ВАТ разом із досягненням цільового рівня АТ та нормалізацією СНС АТ має бути метою антигіпертензивної терапії [8].

В останні десятиліття клініко-прогностичне значення підвищення В АТ

було досліджено кількома перехресними та поздовжніми дослідженнями, які були проведені в когортах гіпертоніків і вибірки з популяції. В цих дослідженнях оцінювався взаємозв'язок високої В АТ та більш високого ризику уражень органів-мішеней, серцево-судинних нефатальних подій, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин, незалежно від середніх значень АТ. Однак варто зазначити, що в деяких дослідженнях не вдалося

продемонструвати стійкий зв'язок між індексами В АТ та серцево-судинними результатами через різні методи оцінки коротко- та довгострокових коливань. Наприклад, систематичний огляд, спрямований на оцінку прогностичної сили різних індексів В АТ на ураження органів-мішеней та серцево-судинні результати, виявив, що середній індекс реальної В (average real variability index – ARV) АТ (Mena, 2009), отриманий при ДМАТ, є кращим предиктором, ніж інші міри дисперсії, включаючи STD та коефіцієнт варіації (коефіцієнт ризику 1,18; 95 % довірчий інтервал 1,09–1,27) [6]. А нещодавнє одноцентрове проспективне дослідження 300 пацієнтів із ГХ вивчало значення п'яти різних параметрів В АТ, отриманих за допомогою ДМАТ (STD, зважене SD, коефіцієнт варіації, послідовна варіація та ARV) у прогнозуванні ураження нирок (50 % зниження базової оціненої швидкості клубочкової фільтрації) протягом середнього періоду спостереження 4,2 року. Усі параметри В АТ були пов'язані з випадками гіпертонічної нефропатії лише в однофакторному аналізі. Проте ці показники стали незначними у багатфакторному аналізі після коригування базових характеристик, 24-годинного середнього АТ та офісного АТ. А ризик порушення функції нирок виявився незалежно пов'язаним із середнім добовим АТ, але не з амбулаторним АТ [17].

Загалом резюме кожного дослідження динамічних коливань АТ має висновок о перспективі вивчення В АТ та пошуку уніфікованого методу оцінки.

## ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда, 43,6 % мали циркадний тип профілю систолічного артеріального тиску dipper,

38,5 % пацієнтів мали циркадний тип non-dipper. Найменше були представлені типи циркадного ритму САТ over-dipper 7,7 % та night-peaker 10,2 % пацієнтів.

2. Досягнення цільового рівню САТ вдень в цілому у групі спостерігалось у 34,6 % пацієнтів. При цьому, найбільший відсоток досягнення цільового рівня САТ був у пацієнтів із циркадною поведінкою САТ over-dipper та склав 50 %. Цільового рівня АТ вдень досягли 36,7 % пацієнтів із циркадним типом non-dipper та 37,5 % з типом night-peaker. Досягнення цільового рівня САТ вдень з найнижчим відсотком мали пацієнти із циркадним профілем dipper – лише 29,4 %. Досягнення цільового рівня САТ вночі в цілому у групі визначалось у 42,3 % пацієнтів, переважно за рахунок пацієнтів із циркадними типами САТ dipper (52,9 %) та over-dipper (100 %).

3. При аналізі підвищеної варіабельності САТ вдень та вночі з урахуванням циркадного типу встановлено, що найгірше поєднання було у пацієнтів із циркадними ритмами over-dipper та non-dipper, 100 % яких мали підвищене значення варіабельності САТ вдень та/або вночі. Наступним негативним поєднанням слід вважати підвищений рівень САТ у пацієнтів із циркадним ритмом night-peaker вдень (75 %) та вночі (87,5 %).

4. У хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда та є пацієнтами з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, використання добового моніторингу артеріального тиску дозволяє максимально об'єктивувати не лише коливання артеріального тиску у часі та досягнення цільових рівнів, але й визначати короткострокову варіабельність за різні періоди доби, встановлювати патологічні патерни його поведінки протягом доби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nature Reviews Cardiology*. (2022);19: 643–654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *The Lancet*. (2010); 375 (9718): 895–905. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60308

3. Московко СП, Смотрицька ТВ. Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту – сучасний погляд на проблему. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». (2017); 3(11): 39–43. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.97091
4. Канищева ОВ. Особливості короткострокової варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у порівнянні зі здоровими добровольцями. Актуальні проблеми сучасної медицини. (2022); 9: 31–38. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-04
5. Kokubo A, Kuwabara K, Ota Y, et al. Nocturnal blood pressure surge in seconds is a new determinant of left ventricular mass index. J Clin Hypertens. (2022); 24:271–282. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14383>
6. Cuspidi C, Carugo S, Tadic M. Blood pressure variability and target organ damage regression in hypertension. J Clin Hypertens. (2021); 23: 1159–1161. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14208>.
7. Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. (2018); 39 (33): 3021–04. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
8. Paul KW, Robert MC, Wilbert SA, Donald EC, Karen JC, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. (2018); 138: 484–594. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000596>
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. (2020); 41(3): 407–477. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
10. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВЛ та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ; 2017. 65 с. URL: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>.
11. Baigent C, Mach F, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. (2020); 41(1): 111–188. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2021 року за № 2857. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». URL: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn\\_2857\\_23\\_12\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf)
13. Schachinger H, Langewitz W, Schmieder RE, Rüdell H. Comparison of parameters for assessing blood pressure and heart rate variability from non-invasive twenty-four hour blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl* (1989);7(3):81–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2760718>
14. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International*. (2013); 30 (3): 355–410. DOI: 10.3109/07420528.2013.750490
15. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-изд. Киев: МИЦ «Мединформ»; 2018. 579 с.
16. Kowalczyk K, Jabłoński B, Kwarciany M, Karaszewski B, Narkiewicz K, Gąsecki D. Changes of augmentation index early after ischaemic stroke predict functional outcome, Blood Pressure. (2020); 29: 5, 327–335. DOI: 10.1080/08037051.2020.1769468
17. Hung MH, Huang CC, Chung CM, Chen JW. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. (2020); 00: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14108>

*Отримано: 11.03.2023  
Прийнято до друку: 24.03.2023*

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Kolesnyk T.** <sup>A, E, F</sup>, **Fursa O.** <sup>B, C, D</sup>

alexafursa@gmail.com

## FEATURES OF SHORT-TERM VARIABILITY OF ARTERIAL PRESSURE WITH DIFFERENT TYPES OF CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE WHO HAVE SUFFERED MYOCARDIAL INFARCTION

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Blood pressure variability is an important prognostic parameter and is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality.

**Aim.** To assess short-term blood pressure variability with regard to the type of diurnal blood pressure profile in hypertensive patients with myocardial infarction.

**Materials and methods.** 78 hypertensive men who had a myocardial infarction were examined. The average age was 58.0 (54.0; 67.0) years, the experience of hypertension was 9.0 (5.0; 18.0) years, the period after the myocardial infarction was 24.5 (12.0; 84.0) months. All patients underwent daily monitoring of blood pressure with the study of average day and night pressure levels, the degree of nocturnal decrease in blood pressure, blood pressure variability with STD calculation, pure and new variability indices.

**The results.** Increased BP variability during the day and at night was registered with all types of circadian systolic BP rhythm. The highest values of systolic BP variability (STD) during the day and at night were in patients with a night-picker circadian profile. Achieving the target level of systolic BP as a whole in the group was observed in 34.6 % of patients during the day and 42.3 % at night. Patients with an over-dipper circadian blood pressure profile, despite having the highest percentage of target blood pressure achievement, had the highest values of variability characteristics calculated by STD, pure and new indices per day ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Increased blood pressure variability and pressure level at night are important criteria for assessing the prognosis of hypertensive patients after myocardial infarction. Daily monitoring of blood pressure provides a unique opportunity to objectify these prognostic parameters at different times of the day, which, together with the assessment of reaching the target level of blood pressure, is necessary to control the effectiveness of treatment.

**KEY WORDS:** *blood pressure variability, circadian blood pressure rhythm*

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Kolesnyk Tetyana Volodymyrivna**, PhD, DM, Professor of the Department of Family Medicine FPE and Propaedeutics of internal medicine, Dnipro State Medical University, 9, V. Vernadskoho Str., Dnipro, Ukraine, 49045; e-mail: dr.tvkolesnik@gmail.com. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6571-3904>

**Fursa Oleksandra Viktorivna**, assistant professor of the Department of Family Medicine FPE and Propaedeutics of internal medicine, Dnipro State Medical University, 9, V. Vernadskoho Str., Dnipro, Ukraine, 49045; e-mail: alexafursa@gmail.com. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5994-4979>

### For citation:

**Kolesnyk TV, Fursa OV.** FEATURES OF SHORT-TERM VARIABILITY OF ARTERIAL PRESSURE WITH DIFFERENT TYPES OF CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE WHO HAVE SUFFERED MYOCARDIAL INFARCTION. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46: 22–32. DOI: **10.26565/2313-6693-2023-46-03** (in Ukrainian)

### REFERENCES

1. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nature Reviews Cardiology*. (2022); 19: 643–654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *The Lancet*. (2010); 375 (9718): 895–905. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60308](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60308)
3. Moskovko S, Smotrytska T. Variablnist arterialnoho tysku v hostromu periodi mozkovoho insultu – suchasnyi pohliad na problemu. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. (2017); 3 (11): 39–43. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.97091> [in Ukrainian]
4. Kanishcheva OV. Osoblyvosti korotkostrokovoi variablnosti arterialnoho tysku u patsientiv z arterialnoiu hipertenzieiu u porivnianni zi zdorovymy dobrovoltsiamy. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. (2022); 9: 31–38. DOI: [10.26565/2617-409X-2022-9-04](https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-04) [in Ukrainian]



5. Kokubo A, Kuwabara K, Ota Y, et al. Nocturnal blood pressure surge in seconds is a new determinant of left ventricular mass index. *J Clin Hypertens.* (2022);24: 271–282. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14383>
6. Cuspidi C, Carugo S, Tadic M. Blood pressure variability and target organ damage regression in hypertension. *J Clin Hypertens.* (2021); 23: 1159–1161. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14208>.
7. Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* (2018); 39 (33): 3021–04. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
8. Paul KW, Robert MC, Wilbert SA, Donald EC, Karen JC, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* (2018); 138: 484–594. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000596>
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* (2020);41(3):407–477. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
10. Voronkov LH, Amosova KM, Dzyak GV, Zharinov OY, Kovalenko VL, et al. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti. Kyiv; 2017. 65 p. URL: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacyi-hsn-a6-ost.pdf> [in Ukrainian]
11. Baigent C, Mach F, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* (2020); 41(1): 111–188. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
12. Nakaz MOZU vid 23 hrudnia 2021 roku za № 2857. Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia». URL: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn\\_2857\\_23\\_12\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf) [in Ukrainian]
13. Schachinger H, Langewitz W, Schmieder RE, Rüdell H. Comparison of parameters for assessing blood pressure and heart rate variability from non-invasive twenty-four hour blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl* (1989); 7(3): 81–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2760718>
14. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International.* (2013); 30(3): 355–410. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.750490>
15. Antomonov MY. Matematycheskaia obrabotka i analiz mediko-byolohycheskykh dannykh. 2-izd. – Kyev: MYTs «Medynform»; 2018. 579 p. [in Russian]
16. Kowalczyk K, Jabłoński B, Kwarciany M, Karaszewski B, Narkiewicz K, Gąsecki D. Changes of augmentation index early after ischaemic stroke predict functional outcome, *Blood Pressure.* (2020); 29:5; 327–335. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1769468>
17. Hung MH, Huang CC, Chung CM, Chen JW. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* (2020); 00: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14108>

*Received: 03.11.2023*

*Accepted: 03.24.2023*

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

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-04

УДК: 616.131-005.755-055.2

Целуйко В. Й.<sup>А, С, D, E, F</sup>, Харченко Л. В.<sup>А, В, С, D, E</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Згідно з сучасними уявленнями чоловікам притаманний більш несприятливий перебіг в госпітальний період тромбоемболії легеневої артерії. Проте в останні роки з'явилися роботи, які мають суперечливі результати щодо впливу статевих відмінностей на летальність при тромбоемболії легеневої артерії, в тому числі є публікації у яких для жінок спостерігається більш тяжкий перебіг.

**Мета роботи:** визначення гендерних особливостей перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок в порівнянні з чоловіками.

**Матеріали та методи.** Обстежено 243 хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Усім хворим проведено фізикальний огляд, клінічні та біохімічні дослідження крові, оцінено ризик і прогноз за загальноприйнятими шкалами, проведено електрокардіографічне та рентгенівське дослідження, стандартну трансторакальну ехокардіографію, ультразвукове доплер-дослідження вен нижніх кінцівок та мультиспіральну комп'ютерну томографічну ангиографію легеневих артерій. Статистична обробка включала також багатofакторний регресійний аналіз.

**Результати.** За результатами дослідження з'ясовано, що середній вік жінок, які були госпіталізовані з гострою тромбоемболією легеневої артерії, є на чотири роки більшим, ніж у чоловіків. У жінок вірогідно частіше зустрічалися такі фактори ризику виникнення венозного тромбоемболізму, як: похилий вік, венозний тромбоемболізм в анамнезі, цукровий діабет та онкологічні захворювання. Показники частоти серцевих скорочень та рівня холестерину при надходженні у жінок також були вірогідно більшим ніж у чоловіків. Прогнозування тяжкості перебігу тромбоемболії легеневої артерії визначене за індексом шкали sPESI показало, що високий ризик зустрічається вірогідно частіше у жінок. Показник летальності у групі жінок також був відносно більшим ніж у групі чоловіків.

**Висновок.** Встановлено, що, незважаючи на подібні ураження легеневих артерій (локалізація, поширеність та об'єм) існують гендерні відмінності щодо поширеності провідних факторів ризику тромбоемболії легеневої артерії. Виявлено, що у жінок спостерігається більш тяжкий перебіг гострої тромбоемболії легеневої артерії, про що свідчить більша питома вага хворих високого ризику, більш виразні порушення сатурації та вища частота серцевих скорочень. Госпітальна летальність у жінок з тромбоемболією легеневої артерії вища, ніж у чоловіків, як в цілому по групі, так і серед хворих високого ризику.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тромбоемболія легеневої артерії; гендерні особливості; фактори ризику венозного тромбоемболізму

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Целуйко Віра**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: viratseluyko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>

**Харченко Любов**, аспірантка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: kharchenko.lv8@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-3474>

*Для цитування:*

Целуйко ВЙ, Харченко ЛВ. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:33–42. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-04

### ВСТУП

Протягом останнього часу з'явилися численні публікації, які свідчать про

необхідність урахування впливу статі на фактори ризику, розвиток клінічного перебігу та прогнозу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Відомо, що у чоловіків

атеросклероз, як причина інфаркту міокарду (ІМ) зустрічається достовірно частіше [1]. В той час як у жінок причини ішемії міокарду більш різноманітні, що потребує диференційного підходу до терапії [2]. Також відомо, що етіологічні чинники та патогенез серцевої недостатності (СН) особливо на перших етапах залежить від статі, у жінок перевищує розвиток порушення діастолі, в той час як у чоловіків – систолі [3, 4, 5].

Згідно з сучасними уявленнями чоловікам притаманний більш несприятливий перебіг в госпітальний період тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), що спричинило включення чоловічої статі до шкали визначення ризику – PESI [6]. Проте з'явилися роботи, які мають суперечливі результати щодо впливу статевих відмінностей на летальність при ТЕЛА, в тому числі є публікації у яких для жінок спостерігається більш тяжкий перебіг [7, 8, 9]. Тому є актуальним дослідити тему

гендерних відмінностей при ТЕЛА в Україні.

Метою дослідження є визначення гендерних особливостей перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок в порівнянні з чоловіками.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідженні було проведено ретроспективний аналіз 243 хворих, розподілених на дві групи: I група – чоловіки, II група – жінки (середній вік чоловіків складав  $58,12 \pm 14,59$  років, а жінок –  $62,84 \pm 13,67$  років), які послідовно були госпіталізовані до КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8» з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2018 року з верифікованим діагнозом ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневої артерії (МКТ-ангіографія ЛА). Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 1.

Таблиця 1  
Table 1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів, n (%)  
General clinical characteristics of the examined patients, n (%)

Показник	Пацієнти (n = 243)	у %
Середній вік ( $M \pm \sigma$ ), роки	$60,16 \pm 14,36$	-
Похилий вік *	111	45,68
ВТЕ в анамнезі	41	16,87
<b>Фактори ризику виникнення ВТЕ</b>		
Переломи нижніх кінцівок	19	7,82
Ліжковий режим > 3 діб	27	11,11
Протезування колінного чи стегнового суглобів	3	1,23
Артроскопічні операції на колінному суглобі	3	1,23
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	4	1,65
Варикозне розширення вен	82	33,74
Тромбоз поверхневих вен	114	46,91
Тромбофілія	10	4,12
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	9	3,70
ІМ (до 3 міс.)	8	3,29
Застійна СН та ДН	14	5,76
ЦД	58	23,87
АГ	151	62,14
ФП	45	18,52
Запальні захворювання кишківника	4	1,65
Онкологічне захворювання	43	17,70
Хіміотерапія в анамнезі	12	4,94
Гормонозамісна терапія	5	2,06
Ожиріння **	56	23,05
<b>Бали PESI Клас</b>		
Клас I	43	17,70
Клас II	71	29,22
Клас III	49	20,16
Клас IV	29	11,93
Клас V	51	20,99

sPESI		
Низький	83	34,16
Високий	160	65,84
Бали	97,53 ± 38,92	-
Летальність	47	19,34

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

VTE – венозний тромбоемболізм; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарду; ДН – дихальна недостатність; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія

До комплексу досліджень хворих входили такі процедури як: фізикальний огляд, клінічні та біохімічні дослідження крові. Розрахунок вимірювання індексу маси тіла проводились за допомогою формули Кетле. Розрахунок величини ризику по групам проводився на базі критеріїв наведених в Європейських рекомендації з лікування хворих ТЕЛА [6]. Стратифікація раннього ризику смерті у пацієнтів з легеневою емболією проводилася за допомогою шкали індексу тяжкості ТЕЛА PESI [6] та спрощеної шкали sPESI (оригінальні версії) [10]. Визначення у крові рівня тропоніну І проводилось імунохемилюмінесцентним методом за допомогою аналізатора Tosoh AIA-2000, Японія, креатиніну – кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, (Horiba ABX, Франція).

Було включено електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження в якому оцінювали частоту серцевих скорочень, характер та походження ритму, оцінку електричної вісі серця (ЕВС), наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), неспецифічні зміни сегмента ST і зубця Т (негативні зубці Т у III і V1-V2 відведеннях, та у V2-V4 до V6 відведеннях), синдром SI-QIII-TIII.

За допомогою рентгенографії органів грудної порожнини (ОГК) вивчалась наявність високого стояння купола діафрагми, рідини у плевральній порожнині, вогнищ ателектазу, ущільнення паренхіми та ознак гострого легеневого серця (розширення легеневої артерії та тіні серця вправо, вибухання конуса легеневого стовбура).

Стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц, за стандартним протоколом. Оцінювали розміри лівого (ЛП) та правого передсердь (ПП), правого

шлуночка (ПШ), кінцевого систолічного (КСР) та діастолічного (КДР) розмірів ЛШ, задню стінку ЛШ та міжшлуночкову перетинку (МШП), наявність її відхилення чи сплюснення, діаметр аорти (D аорти) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Також виявляли ознаки перевантаження ПШ та визначали їх як діаметр ПШ, більший за 30 мм в парастернальній позиції, або співвідношення ПШ до ЛШ більш ніж 1; вимірювали середній тиск у легеневій артерії (Р сер. ЛА), а також визначали середній тиск у легеневій артерії за відношенням часу прискорення кровотоку в вихідному тракті ПШ до часу вигнання ПШ [11, 12]. Виявляли наявність тромботичних мас у правих відділах серця, легеневої гіпертензії з середнім тиском в легеневій артерії > 25 мм рт. ст., гіпокінезії вільної стінки правого шлуночка зі збереженою скоротливістю верхівки серця.

Ультразвукове доплер-дослідження (УЗДД) вен нижніх кінцівок проводили на апараті S20Pro за стандартним протоколом. Оцінювали наявність тромботичних мас, характер розміщення у венах верхніх та нижніх кінцівок [13].

МКТ-ангіографію ЛА проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом, із використанням внутрішньовенного контрастування томогексолом 350, 50 мл. Оцінювали розміри лівої легеневої артерії (ЛЛА), правої легеневої артерії (ПЛА), легеневого стовбура (ЛС), ознаки перенавантаження ПШ. Наявність ТЕЛА за даними МКТ-ангіографії ЛА визначали як знаходження дефектів контрастування, що частково та/або повністю перекривали просвіт хоча б однієї з гілок легеневої артерії з урахуванням поширеності рівня ураження (з розподілом на рівень біфуркації, двобічних дольових, двобічних сегментарних, дрібних гілок легеневої артерії) [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0

(StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Після проведення попереднього аналізу за умови відсутності відхилень від нормального розподілу були використані стандартні відхилення ( $M \pm \sigma$ ), для оцінки відмінностей якісних ознак між групами використовувався критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса для малих вибірок. Достовірні відмінності враховувались за умови  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до мети проведено обстеження і порівняльна оцінка 243 хворих на ТЕЛА, які були поділені на дві групи, в залежності від статі, де до I групи увійшли 138 чоловіків (56,79%), а до II – 105 жінок (43,21%), у результаті отримано показники загальних клінічних характеристик обстежених за групами пацієнтів.

При порівняльній оцінці було встановлено, що середній вік для чоловіків

склав  $58,12 \pm 14,59$  років та був вірогідно меншим ніж для жінок –  $62,84 \pm 13,67$  років при  $p = 0,0003$ , що збігається за даними досліджень Deisy Barriosa та співавт., у якому середній вік для жінок також був вірогідно більшим [8].

Аналіз поширеності факторів ризику виникнення ТЕЛА показав, що статистично значущими факторами ( $p < 0,05$ ) є похилий вік, ВТЕ в анамнезі, цукровий діабет та онкологічні захворювання (рис. 1). При цьому у жінок вірогідно частіше, ніж у чоловіків, зустрічалися наступні чинники: похилий вік – 56 (53,3%) проти 55 (39,9%) при  $p = 0,037$ ; ВТЕ в анамнезі – 12 (11,4%) проти 29 (2,1%) при  $p = 0,048$ ; цукровий діабет – 33 (31,4%) проти 25 (18,1%) при  $p = 0,016$ . За впливом онкологічних захворювань групи були статистично порівнянні – 25 (18,1%) для чоловіків та 18 (17,1%) для жінок при  $p = 0,0001$ . Тоді як в дослідженні Karsten Keller та співавт. [15] чоловіки частіше мали онкологічні захворювання.

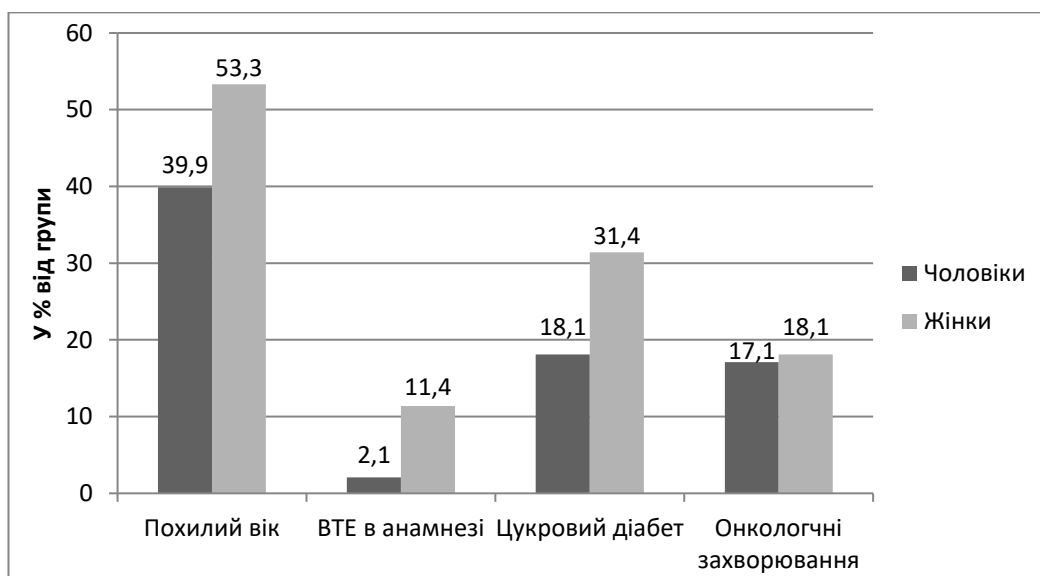


Рис. 1. Поширеність факторів ризику в залежності від статі, %

Fig. 1. Prevalence of risk factors depending on gender, %

В результаті розподілу хворих за величиною ризику було виявлено, що до групи високого ризику, за такими клінічними ознаками, як шок та гіпотонія (САТ < 90 мм рт. ст. тривалістю > 15 хв, за відсутності аритмії, гіповолемії чи септичного стану), серед чоловіків можна віднести 11% хворих, а серед жінок – 20%.

Прогнозування тяжкості перебігу у пацієнтів з легеневою емболією проводилася за

допомогою шкали індексу тяжкості ТЕЛА PESI (рис. 2) та спрощеної шкали sPESI (оригінальні версії). За шкалою sPESI отримано статично значимі результати, які показують, що низький ризик визначено у 57 (40,3%) чоловіків та 26 (24,8%) жінок при  $p = 0,007$ ; відповідно високий ризик зустрічається у жінок вірогідно частіше, ніж у чоловіків – 79 (75,2%) проти 81 (59,7%) при  $p = 0,007$ . Але ж у дослідженні

К. Kellera з співавт. несприятливий 30-денний результат не відрізнялися між

чоловіками та жінками та не залежав від статі пацієнтів [15].

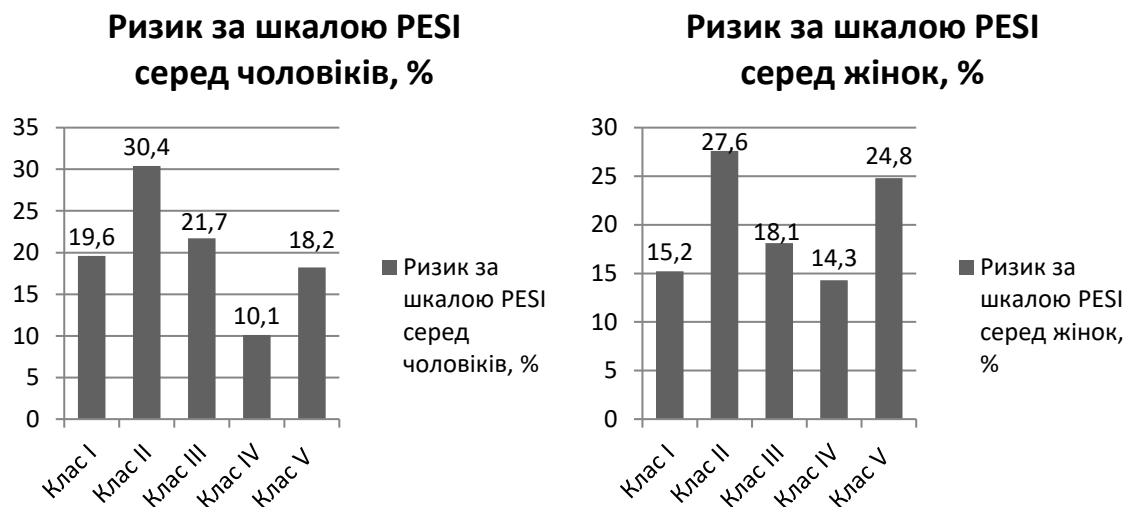


Рис. 2. Рівень ризику за шкалою PESI в залежності від статі, %  
 Fig. 2. The level of risk according to the PESI scale depending on gender, %

Порівняльний аналіз показників SpO<sub>2</sub>, ЧСС, САТ при надходженні до лікарні для групи чоловіків і групи жінок для показника SpO<sub>2</sub> становив 91,36 ± 6,09 і 87,92 ± 10,96 відповідно при p = 0,007, для показника ЧСС – 89,36 ± 19,10 і 98,17 ± 21,11 при p = 0,001, для показника САТ – 126,67 ± 26,36 і 119,43 ± 29,20 при p = 0,044.

виконана і в цьому дослідженні вони не враховувались.

При порівняльному аналізі лабораторних досліджень статистично значимі результати отримано при визначенні загального холестерину, який у жінок був вірогідно більшим ніж у чоловіків: 5,55 ± 1,32 проти 4,80 ± 1,16 при p = 0,017. Для інших показників умова достовірності p < 0,05 була не

При аналізі даних електрокардіографічного дослідження наявність гіпертрофії ЛШ була виявлена у жінок частіше ніж у чоловіків – 85,00 % проти 68,42 %. В той же час у групі чоловіків зустрічалися частіше ніж у групі жінок неспецифічні зміни сегмента ST і зубця T (негативні зубці T у III і V1-V2 відведеннях, та у V2-V4 до V6 відведеннях) – 58,62 % проти 40,00 %, синдром SI-QIII-TIII – 44,00 % проти 33,33 %, відхилення електричної вісі серця – 58,06 % проти 13,33 %, неповна або повна блокада правої ніжки пучка Гіса – 61,76 % проти 42,86 % (рис. 3).

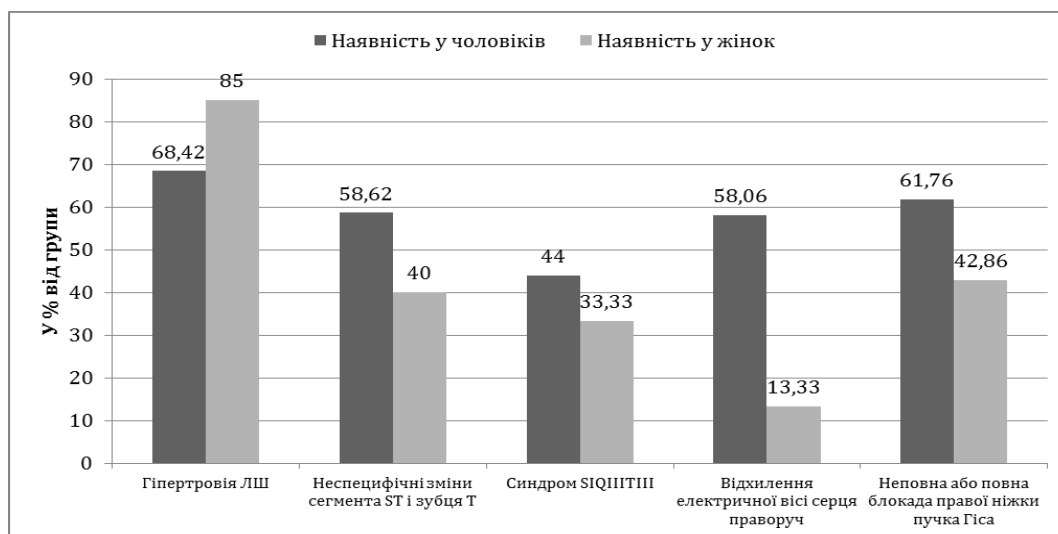


Рис. 3. Відмінності показників ЕКГ в залежності від статі, %  
 Fig. 3. Differences in ECG indicators depending on gender, %

При аналізі даних результатів рентгенографії ОГК отримано наступні результати: збільшення тіні серця виявлено у 72,22 % чоловіків та 72,00 % жінок; рідина у плевральній порожнині у 21,88 % чоловіків та 13,64 % жінок; високе стояння купола діафрагми у 7,14 % чоловіків та 16,67 % жінок; розширення легеневої артерії у 11,11 % чоловіків та 5,26 % жінок; вогнище ателектазу у 3,7 % чоловіків та 11,76 % жінок; ущільнення паренхіми у 46,43 % чоловіків та 35,29 % жінок.

При порівняльному аналізі показників ЕхоКГ встановлено, що розмір статистично значущих КДР ЛШ, КСР ЛШ та D аорти у групі чоловіків був вірогідно більшим, ніж у групі жінок, відповідно: КДР ЛШ –  $49,81 \pm 8,89$  мм проти  $46,67 \pm 5,41$  мм,  $p = 0,0000$ ; КСР ЛШ –  $34,75 \pm 7,34$  мм проти  $31,85 \pm 5,07$  мм,  $p = 0,0007$ ; D аорти –  $36,78 \pm 3,92$  мм проти  $33,84 \pm 3,30$  мм,  $p = 0,011$ .

При порівняльному аналізі даних МКТ-ангіографії ЛА достовірно значимих відмінностей не виявлено. Розміри ПЛА для чоловіків склали  $24,34 \pm 3,41$  мм, для жінок –  $24,44 \pm 3,64$  мм при  $p=0,849$ , ПЛА для чоловіків  $25,44 \pm 4,78$  мм, для жінок  $25,30 \pm 3,73$  мм при  $p = 0,836$  та ЛС для чоловіків  $30,47 \pm 4,81$  мм, для жінок  $29,86 \pm 5,14$  мм при  $p = 0,420$ .

Аналіз поширеності рівня ураження легеневої артерії з розподілом на рівень біфуркації, двобічних дольових, двобічних сегментарних, дрібних гілок представлено на рис. 4. У жінок вірогідно частіше зустрічається ураження на рівні біфуркації ЛА та дрібних гілок ЛА, у чоловіків вірогідно частіше зустрічається ураження двобічних сегментарних гілок ЛА. Ураження двобічних дольових гілок ЛА статистично порівняні.

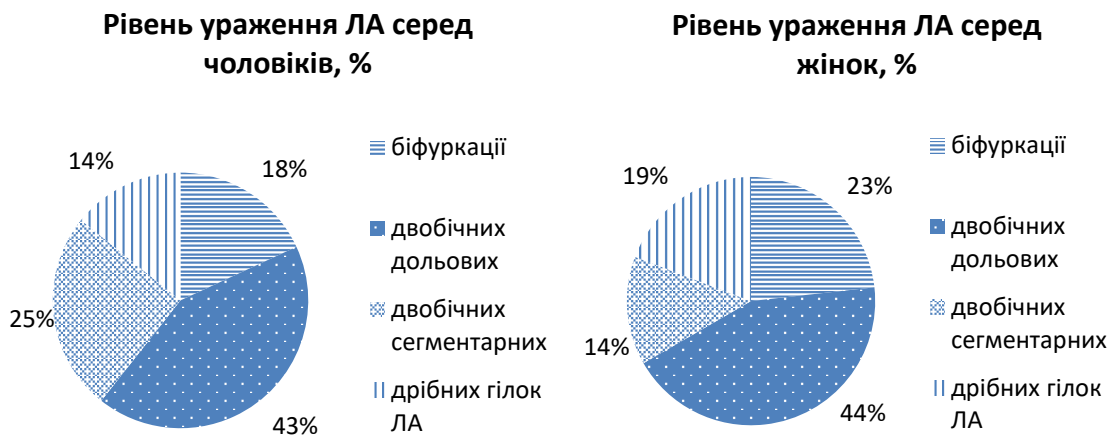


Рис. 4. Рівень ураження ЛА за даними МКТ-ангіографії при ТЕЛА в залежності від статі, %  
 Fig. 4. The level of PA damage according to the data of MCT-angiography in PE depending on the gender, %

Оцінюючи летальність, було з'ясовано що летальність у групі жінок була порівняно більшою ніж у групі чоловіків – 23,81 % проти 15,94 % відповідно. Подібний феномен може бути обумовлений тим, що жінки порівняно з чоловіками були старші за віком, питома вага високого ризику для жінок була вищою, ніж для чоловіків, серед пацієнтів з високим ризиком летальність у

групі жінок була майже в 3 рази вищою ніж у групі чоловіків (рис. 5). При чому летальність серед жінок і чоловіків віднесених до групи невисокого ризику була статистично порівняною, що не співпадає з загальноприйнятими відомостями за даними літературних джерел для жіночої статі [15].

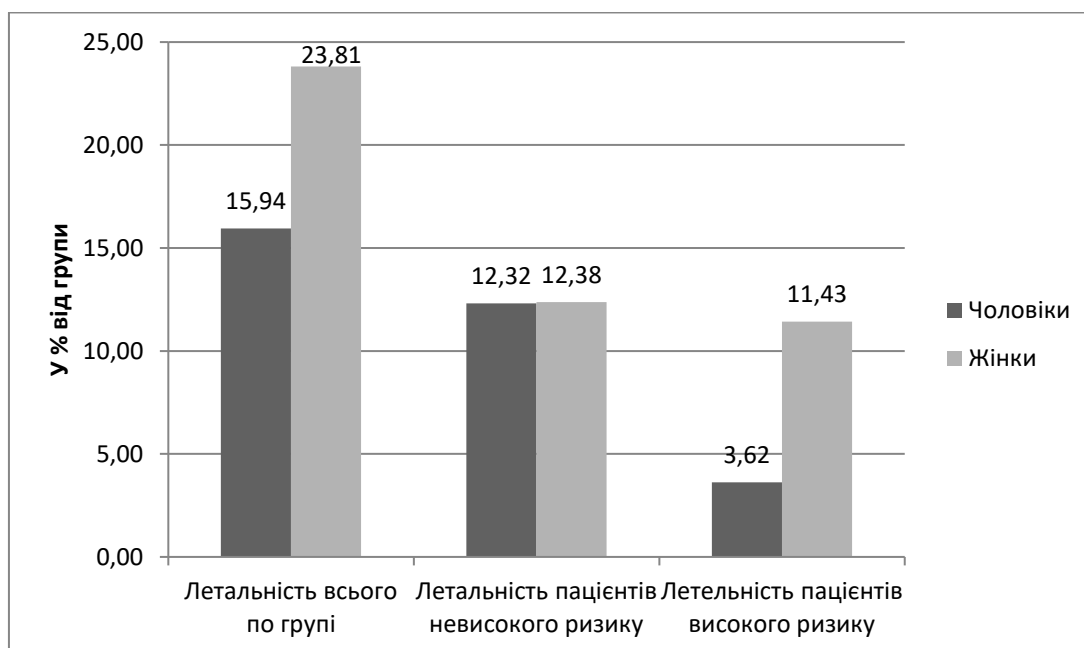


Рис. 5. Летальність пацієнтів в залежності від тяжкості, %

Fig. 5. Mortality of patients depending on severity, %

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що існують гендерні відмінності щодо поширеності провідних факторів ризику ТЕЛА. Так у жінок достовірно частіше ніж у чоловіків зустрічаються наступні фактори: похилий вік – у 53,3 % проти 39,9 % ( $p = 0,037$ ); ВТЕ в анамнезі – у 11,4 % проти 2,1 % ( $p = 0,048$ ); цукровий діабет – у 31,4 % проти 18,1 % ( $p = 0,016$ ).

2. За результатами КТ не існує достовірних гендерних відмінностей щодо локалізації, поширеності та об'єму враження легневих артерій при гострій ТЕЛА.

3. Виявлено, що у жінок спостерігається більш тяжкий перебіг гострої ТЕЛА, про що свідчить більша питома вага хворих високого ризику (20 %, проти 11 % у чоловіків), більш виразні порушення сатурації ( $87,92 \pm 10,96$  проти  $91,36 \pm 6,09$  у чоловіків при  $p = 0,007$ ) та вища ЧСС ( $98,17 \pm 21,11$  проти  $89,36 \pm 19,10$  у чоловіків при  $p = 0,001$ ).

4. Госпітальна летальність у жінок з ТЕЛА вища, ніж у чоловіків, як в цілому по групі, так і серед хворих високого ризику (відповідно 23,81 % та 11,43 % проти 15,94 % та 3,62 % у чоловіків).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Apr 19;8(Suppl 3):49-59. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
2. Costello BT, Younis GA. Acute Coronary Syndrome in Women: An Overview. *Tex Heart Inst J.* 2020 Apr 1;47(2):128-129. DOI: <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7077>
3. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019 Dec 14;40(47):3859-3868c. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
4. Strömberg A, Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003 Apr;2(1):7-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00002-1](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00002-1)
5. Cediel G, Codina P, Spitaleri G, Domingo M, Santiago-Vacas E, Lupón J, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 5;7:617705. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617705>
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>



7. Tseluyko V, Yakovleva L, Sukhova S. The Short-Term Prognosis and Gender Characteristics of Clinical Manifestations of the Pulmonary Embolism. EMERGENCY MEDICINE. 2022;(6.77):102-110. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175>
8. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. PLoS One. 2017 Nov 6;12(11):e0187648. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187648>
9. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. Thromb Res. 2013 Jul;132(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.032>
10. Roy PM, Penalzoza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. Eur Heart J. 2021 Aug 31;42(33):3146-3157. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
11. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography.– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 785 p.
12. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії: посібник. НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». К.: Наукова думка, 2018, 327 с.
13. Wüstner M, Radzina M, Calliada F, Cantisani V, Havre RF, Jenderka KV, et al. Professional Standards in Medical Ultrasound - EFSUMB Position Paper (Long Version) - General Aspects. Ultraschall Med. 2022 Oct;43(5):e36-e48. English. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1857-4435>
14. Lindenbraten LD, Koroljuk IP. Medical radiology (bases of radiation diagnosis and radiotherapy). Publisher Medicine, 2000. 672 p.
15. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. Thromb Res. 2019 Jun;178:173-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.020>
16. Mansour S, Alotaibi G, Wu C, Alsaleh K, McMurtry MS. Sex disparities in hospitalization and mortality rates for venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2017 Aug;44(2):197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1517-x>

*Отримано: 25.01.2023 року  
Прийнято до друку: 09.03.2023 року*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

---

**Tseluyko V.** <sup>A, C, D, E, F</sup>, **Kharchenko L.** <sup>A, B, C, D, E</sup>

#### **CHARACTERISTICS OF THE COURSE ACUTE THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY IN WOMEN**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** According to modern ideas, men have a more unfavorable course during the hospital period of pulmonary embolism. However, in recent years, works have appeared that have conflicting results regarding the influence of gender differences on mortality in pulmonary embolism, including publications in which a more severe course is observed for women.

**Aim of the research:** determination of gender characteristics of the course of acute pulmonary embolism in women compared to men.

**Materials and methods.** 243 patients with acute pulmonary embolism were examined. All patients underwent a physical examination, clinical and biochemical blood tests, assessed the risk and prognosis according to generally accepted scales, performed an electrocardiographic and X-ray examination, a standard transthoracic echocardiography, an ultrasound Doppler examination of the veins of the lower extremities, and a multispiral computed tomographic angiography of the pulmonary arteries. Statistical processing also included multivariate regression analysis.

**Results.** According to the results of the study, it was found that the average age of women who were hospitalized with acute pulmonary embolism is four years older than that of men. In women, such risk factors for the occurrence of venous thromboembolism as: advanced age, history of venous thromboembolism, diabetes mellitus, and oncological disease were more likely to occur. Heart rate and cholesterol levels at admission were also likely to be higher in women than in men. Prediction of the severity of the course of

pulmonary embolism determined by the sPESI scale index showed that high risk occurs probably more often in women. The mortality rate in the female group was also relatively higher than that of the male group.

**Conclusion.** It was established that, despite similar lesions of the pulmonary arteries (localization, distribution and volume), there are gender differences in the prevalence of the leading risk factors for pulmonary embolism. It was found that women have a more severe course of acute pulmonary embolism, which is evidenced by a higher specific weight of high-risk patients, more pronounced saturation disturbances and a higher heart rate. In-hospital mortality in women with pulmonary embolism is higher than in men, both in the group as a whole and among high-risk patients.

**KEY WORDS:** *pulmonary embolism; gender characteristics; risk factors for venous thromboembolism*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Vira Tseluyko**, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics V. N. Karazin Kharkiv National University; 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: viratseluyko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>

**Liubov Kharchenko**, postgraduate Department Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics V. N. Karazin Kharkiv National University; 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: kharchenko.lv8@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-3474>

#### **For citation:**

Tseluyko V, Kharchenko L. CHARACTERISTICS OF THE COURSE ACUTE THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY IN WOMEN. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:33–42. DOI: [10.26565/2313-6693-2023-46-04](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-04).(in Ukrainian)

#### **REFERENCES**

1. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Apr 19;8(Suppl 3):49-59. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
2. Costello BT, Younis GA. Acute Coronary Syndrome in Women: An Overview. *Tex Heart Inst J.* 2020 Apr 1;47(2):128-129. DOI: <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7077>
3. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019 Dec 14;40(47):3859-3868c. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
4. Strömberg A, Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003 Apr;2(1):7-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00002-1](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00002-1)
5. Cediel G, Codina P, Spitaleri G, Domingo M, Santiago-Vacas E, Lupón J, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 5; 7: 617705. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617705>
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
7. Tseluyko V, Yakovleva L, Sukhova S. The Short-Term Prognosis and Gender Characteristics of Clinical Manifestations of the Pulmonary Embolism. *EMERGENCY MEDICINE.* 2022;(6.77):102-110. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175>
8. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One.* 2017 Nov 6;12(11):e0187648. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187648>
9. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res.* 2013 Jul;132(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.032>
10. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J.* 2021 Aug 31;42(33):3146-3157. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
11. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. *Feigenbaum's Echocardiography.*– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 785 p.
12. Kovalenko VM, Dolzhenko MM, Potashev SV. *Nastanovy z klinichnoi ekhokardiohrafii: posibnyk. NMAPO im. P.L. Shupyka MOZ Ukrainy, NNTs «Instytut kardiologii imeni M.D. Strazheska».* K.: Naukova dumka, 2018, 327 s. [in Ukrainian].
13. Wüstner M, Radzina M, Calliada F, Cantisani V, Havre RF, Jenderka KV, et al. Professional Standards in Medical Ultrasound - EFSUMB Position Paper (Long Version) - General Aspects. *Ultraschall Med.* 2022 Oct;43(5):e36-e48. English. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1857-4435>

14. Lindenbraten LD, Koroljuk IP. Medical radiology (bases of radiation diagnosis and radiotherapy). Publisher Medicine, 2000. 672 p.
15. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2019 Jun;178:173-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.020>
16. Mansour S, Alotaibi G, Wu C, Alsaleh K, McMurtry MS. Sex disparities in hospitalization and mortality rates for venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Aug;44(2):197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1517-x>

*Received: 01.25.2023*

*Accepted: 03.09.2023*

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

---

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-05

УДК 618.344:577.112

**Зац О. С.** <sup>A, B, C, D, E</sup>, **Шерстюк С. О.** <sup>A, C, F</sup>, **Сидоренко Р. В.** <sup>A, C, F</sup>,  
**Шерстюк Л. Л.** <sup>C, F</sup>, **Панов С. І.** <sup>A, C, F</sup>

Anatomy@karazin.ua

## **ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКЕРАТИНУ ТА ВІМЕНТИНУ У ВОРСИНАХ ХОРІОНА З АНТЕІНТРАНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДІВ НА ТЛІ УСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ**

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Приблизно 3–10 % усіх вагітностей ускладнюються передчасним розривом мембран. Вагітність за наявності прееклампсії, гестаційної залізодефіцитної анемії і гострого хоріоамніоніту підвищує ризик розвитку передчасного розриву мембран. Ці ускладнення вагітності етіологічно пов'язані з факторами, що спричиняють передчасний розрив мембран, найбільш важливими з яких є оксидативний стрес із подальшим розвитком стерильного запалення, краплинної кровотечі з утворенням задньої плацентарної гематоми та запалення плаценти і плодових оболонок.

**Мета.** Визначити експресію цитокератину та віментину у ворсинах хоріона з антеінтранатальною загибеллю плодів на тлі ускладненої вагітності.

**Матеріали та методи.** У першу досліджувану групу увійшли 8 випадків із недоношеною вагітністю з прееклампсією; у другу групу – 8 спостережень доношеної вагітності з прееклампсією; у третю групу – 8 випадків недоношеної вагітності із залізодефіцитною анемією; у четверту – 8 випадків доношеної вагітності із залізодефіцитною анемією; у п'яту – 10 спостережень недоношеної вагітності з хоріоамніонітом; у шосту – 16 випадків доношеної вагітності з хоріоамніонітом. Для імуногістохімічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл до cytokeratin pan (AE-1/AE-3) (DAKO, Denmark) – ідентифікували епітеліальні клітини, а моноклональні антитіла до vimentin (V9) (DAKO, Denmark) – ідентифікували мезенхімальні клітини.

**Результати.** У клінічних групах із недоношеною вагітністю інтенсивність реакції була добре вираженою у епітелії нормальних ворсин і нерівномірно вираженою або відсутньою у незрілих і склерозованих ворсинах. Рівень експресії цитокератину епітелієм ворсин у цих групах був значуще більшим порівняно з контрольною групою. У групах із доношеною вагітністю інтенсивність імуногістохімічної реакції була слабко вираженою в епітелії нормальних ворсин і слабко вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах. Рівень експресії цитокератину епітелієм ворсин у цих групах був значуще меншим порівняно як з контрольною групою, так і з недоношеною вагітністю у разі аналогічної патології. У клінічних групах із доношеною вагітністю рівень експресії віментину в мезенхімальних клітинах ворсин достовірно збільшувався порівняно з клінічними групами з аналогічною патологією недоношеності та порівняно з групою контрольною групою.

**Висновки.** У ворсинах хоріона стається трансформація деяких клітин синцитіального епітелію в мезенхімальні клітини з фібробластоподібними властивостями, що можна підтвердити за допомогою появи віментин-позитивних епітеліальних клітин у синцитіотрофобласті ворсин.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ворсини хоріона, цитокератин, віментин, мезенхімальні клітини, антеінтранатальна загибель, імуногістохімія

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Ольга Зац**, аспірантка кафедри нормальної анатомії та фізіології людини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: olgse@ukr.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-4428>

**Сергій Шерстюк**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6062-7962>

**Руслан Сидоренко**, к. мед. н., доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4442-4924>

**Людмила Шерстюк**, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2993-2843>

**Станіслав Панов**, асистент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: [StanislavPanov@karazin.ua](mailto:StanislavPanov@karazin.ua), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9264-0088>

*Для цитування:*

**Зац ОС, Шерстюк СО, Сидоренко РВ, Шерстюк ЛЛ, Панов СІ.** ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКЕРАТИНУ ТА ВІМЕНТИНУ У ВОРСИНАХ ХОРІОНА З АНТЕІНТРАНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДІВ НА ТЛІ УСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:43–56. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-05

## ВСТУП

Питання перинатальної захворюваності та смертності є актуальним у сучасній медицині [1]. Однією з основних причин смертності плода в антенатальному періоді є плацентарна недостатність, що зазвичай розвивається внаслідок запальних змін у посліді, головним чином через інфекції, які проникають до плаценти з інфікованих репродуктивних органів через шийку матки та оболонки плодового яйця [2, 3]. Запальні процеси в структурних компонентах посліду можуть призвести до низки ускладнень: передчасного вигнання навколоплідних вод [4, 5], викидня [6] і внутрішньоутробного інфікування плода [7]. У більшості випадків мертвонародження, особливо за наявності запального процесу в постнатальному періоді, ускладненнями є інфекційні патології матері та інші несприятливі чинники, переважно соматичні патології матерій ускладнена вагітність, так і як прееклампсія (ПЕ) [8] та залізодефіцитна анемія (ЗДА) [9], що призводять до порушення основних функцій плацентарної системи плода. Водночас, більш ніж у 40 % випадків причина внутрішньоутробної смерті залишається невідомою [10].

Результат вагітності та пологів багато в чому залежить від стану плодових оболонок, які забезпечують підтримання внутрішньоутробного перебування плода, виконують поживну, дихальну, видільну та захисну функції та беруть участь у виробленні простагландинів, хоріонічних гонадотропінів та інтерлейкіну-4 [11, 12]. У нормі цілісність мембрани підтримується впродовж усієї вагітності завдяки збалансованому стану руйнівних матричних протеаз та їхніх інгібіторів [13]. Водночас у

міру зростання плода відбувається старіння плодових оболонок, що спричиняє ушкодження тканин і стерильну запальну реакцію, що призводить до своєчасного розриву під час пологів [14].

Водночас приблизно 3–10 % усіх вагітностей ускладнюються передчасним розривом мембран (ПРМ), що пов'язано з 40–75 % перинатальних втрат [15]. Вагітність за наявності прееклампсії (ПЕ), гестаційної залізодефіцитної анемії (ЗДА) і гострого хоріоамніоніту (ХА) підвищує ризик розвитку ПРМ [16, 17, 18]. Ці ускладнення вагітності етіологічно пов'язані з факторами, що спричиняють ПРМ, найбільш важливими з яких є оксидативний стрес із подальшим розвитком стерильного запалення [19], краплинна кровотеча з утворенням задньої плацентарної гематоми в першому триместрі вагітності [20, 21] та запалення плаценти і плодових оболонок [22]. Ці фактори сприяють утворенню медіаторів запалення і запускають серію реакцій, внаслідок чого збільшується швидкість деградації колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу плодової оболонки, що призводить до раннього розриву [23, 24].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження ґрунтувалась на визначенні експресії цитокератину та віментину у ворсинах хоріона з антеінтранатальною загибеллю плодів на тлі ускладненої вагітності.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі «Міський перинатальний центр» Комунального некомерційного підприємства м. Харкова, було відібрано 58 випадків мертвонароджень з терміном гестації 30–

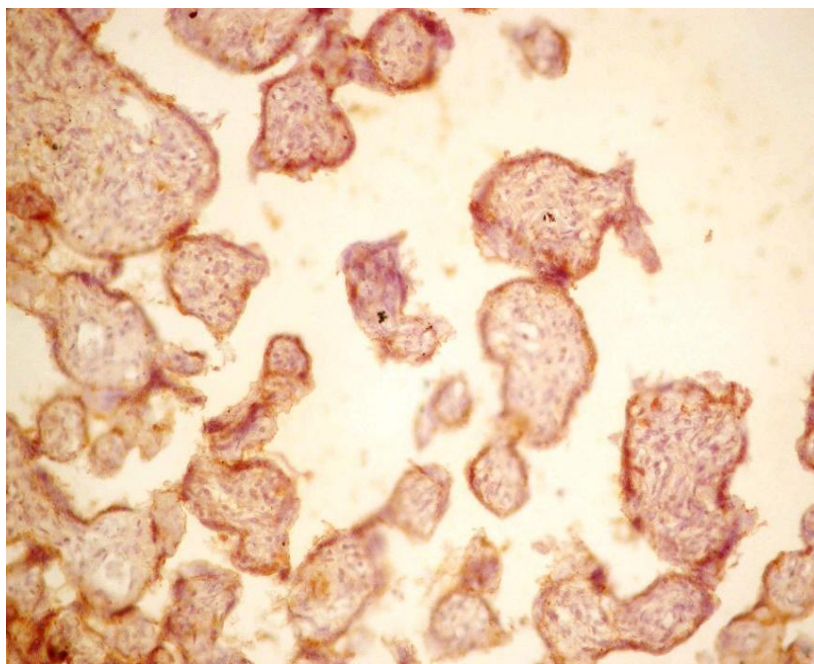
40 тижнів. У першу досліджувану групу (ПЕН) ввійшли 8 випадків із недоношеною вагітністю, яка була ускладнена преєклампсією; у другу групу (ПЕД) – 8 спостережень доношеної вагітності з преєклампсією; у третю групу (АН) – 8 випадків недоношеної вагітності з залізодефіцитною анемією; у четверту (АД) – 8 випадків доношеної вагітності із залізодефіцитною анемією; у п'яту (ХАН) – 10 спостережень недоношеної вагітності з гострим хоріоамніонітом; у шосту (ХАД) – 16 випадків доношеної вагітності з гострим хоріоамніонітом.

Для імуногістохімічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод зі системою візуалізації DAKO EnVision (Данія) із використанням МКА до cytokeratin pan (AE-1/AE-3) (DAKO, Denmark) – ідентифікували епітеліальні клітини, а МКА до vimentin (V9) (DAKO, Denmark) – ідентифікували мезенхімальні клітини зі системою візуалізації DAKO EnVision (Данія). Як мітку використовували фермент (пероксидаза хрому), який взаємодіє із субстратом, а як барвник ферменту – хромоген, що взаємодіє з пероксидазою. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія). За допомогою відеомікроскопічної морфометрії з використанням програми Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel, оцінювали рівень експресії кожного маркера в клітинах посліду за допомогою цитофотометричного визначення оптичної щільності їхньої цитоплазми. Кількісні та якісні показники експресії маркерів досліджували як мінімум на 8–10 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів за збільшення  $\times 200$  і  $\times 400$ . За допомогою пакета прикладних програм компанії Microsoft Excel та Statistica 6.0 отримані дані обробляли статистично з використанням варіаційного, альтернативного аналізів з обчисленням питомої частки (%), середньої арифметичної, середньоквадратичного відхилення, серед-

ньої помилки середньої арифметичної, достовірності різниці. Для оцінки статистичної значущості відмінностей показників використовували критерій Манна-Уїтні-Уїлкоксона. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними у разі  $p < 0.05$ . Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995); відповідно до вимог, норм та типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018). Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого», № державної реєстрації 0117U004838 та фінансується згідно плану цієї НДР. Фінансової підтримки з боку компаній-виробників медичного інструментарію і лікарських препаратів автори не отримували.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У ворсинах досліджуваної (КГ) групи після проведення імуногістохімічної реакції з МКА до цитокератину виявилось, що цитокератин експресували клітини синцитіотрофобласта. Експресія маркера здебільшого була помірно вираженою, а також спостерігалися групи клітин зі слабо вираженою цитокератин-позитивною реакцією, а в окремих клітинах та/або їхніх групах ПХ реакція мала негативний характер (рис. 1). Рівень експресії цитокератину, який визначався як середнє значення оптичної щільності маркера в цитоплазмі клітин синцитію в середньому становив  $0,179 \pm 0,01$  ум. од.

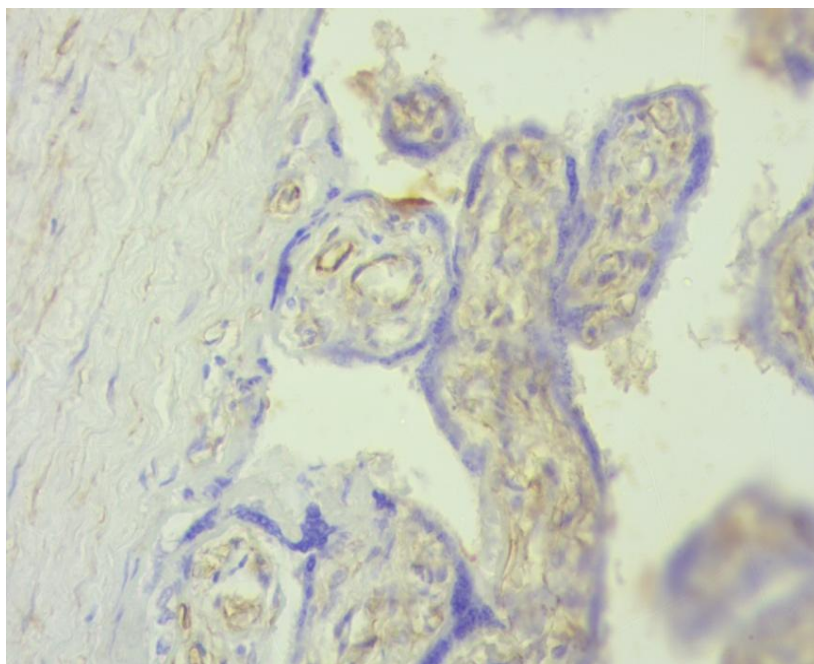


**Рис. 1. Плацента групи КГ. Експресія цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 200$**

**Fig. 1. Placenta group KG. Cytokeratin expression in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 200$**

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів стромы ворсин і ендотелію судин, а також в

окремих клітинах синцитіального епітелію ворсин (рис. 2). Рівень експресії віментину у стромальних клітинах в середньому в групі становив  $0,215 \pm 0,006$  ум. од.



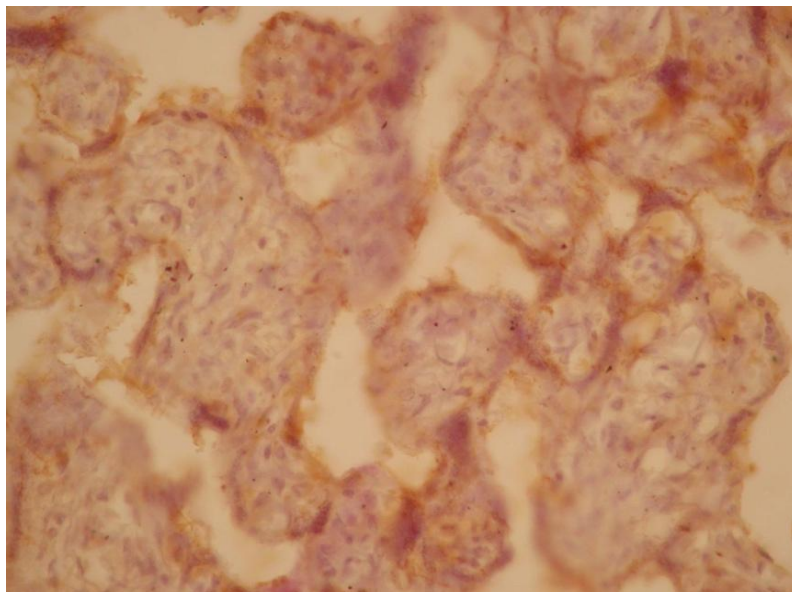
**Рис. 2. Плацента групи КГ. Віментин-позитивні стромальні клітини ворсин хоріона. Імуногістохімічна реакція з МКА до віментину,  $\times 400$**

**Fig. 2. Placenta group KG. Vimentin-positive stromal cells of chorionic villi. Immunohistochemical reaction with MCA to vimentin,  $\times 400$**



У групі з недоношеною вагітністю з преєклампсією ІГХ реакція з МКА до цитокератину виявила, що експресія маркера в клітинах синцитіотрофобласта ворсин була помірно вираженою в епітелії нормальних ворсин і нерівномірно

вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах (рис. 3). У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,224 \pm 0,009$  ум. од.

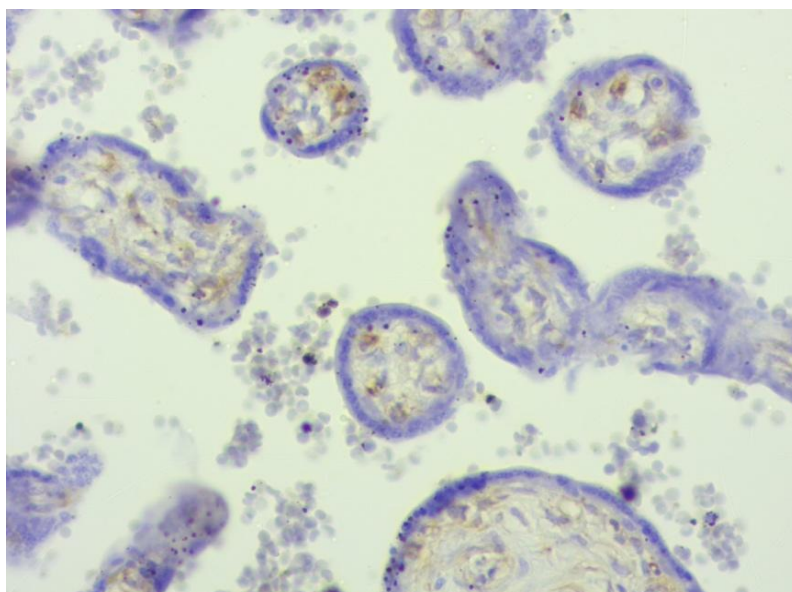


**Рис. 3. Плацента групи ПЕН. Експресія цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 400$**

**Fig. 3. Placenta of the PEN group. Cytokeratin expression in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 400$**

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів стромы ворсин і ендотелію судин (рис. 4).

Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,180 \pm 0,006$  ум. од.



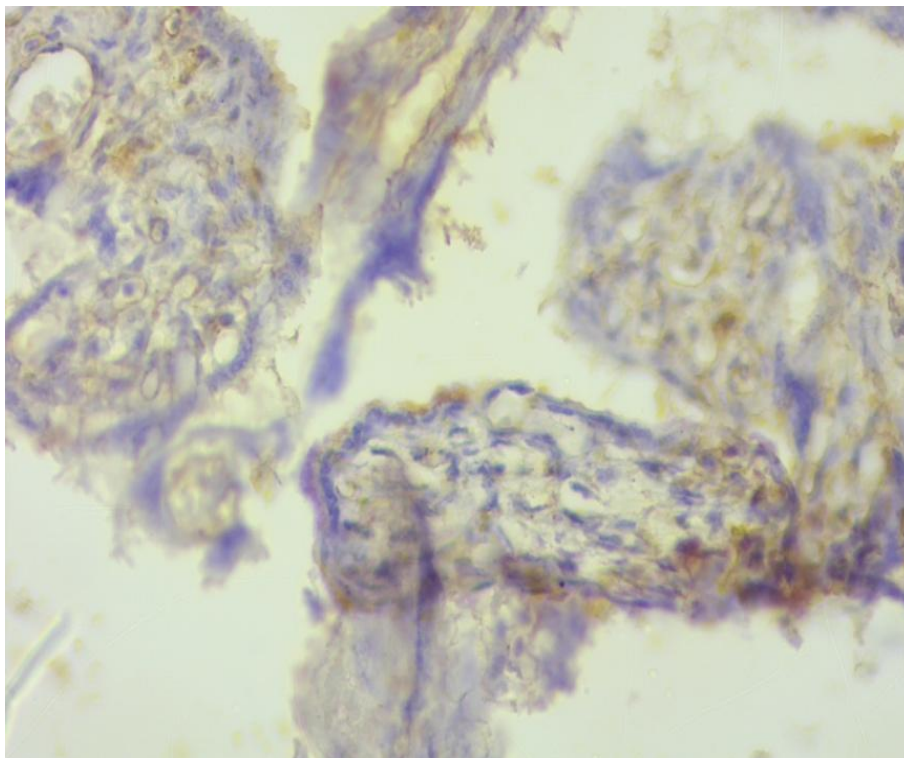
**Рис. 4. Плацента групи ПЕН. Віментин-позитивні стромальні клітини ворсин хоріона. Імуногістохімічна реакція з МКА до віментину,  $\times 400$**

**Fig. 4. Placenta of the PEN group. Vimentin-positive stromal cells of chorionic villi. Immunohistochemical reaction with MCA to vimentin,  $\times 400$**



У групі після доношеної вагітності з преєклампсією ІГХ реакція з МКА до цитокератину виявила, що експресія маркера у клітинах синцитіотрофобласта ворсин була слабкою або помірно вираженою в епітелії нормальних ворсин і нерівномірно вираженою або відсутньою у незрілих і склерозованих ворсинах. У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,158 \pm 0,002$  ум. од.

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів строми ворсин і ендотелію судин, а також в деяких клітинах синцитіотрофобласта (рис. 5). Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,268 \pm 0,010$  ум. од.



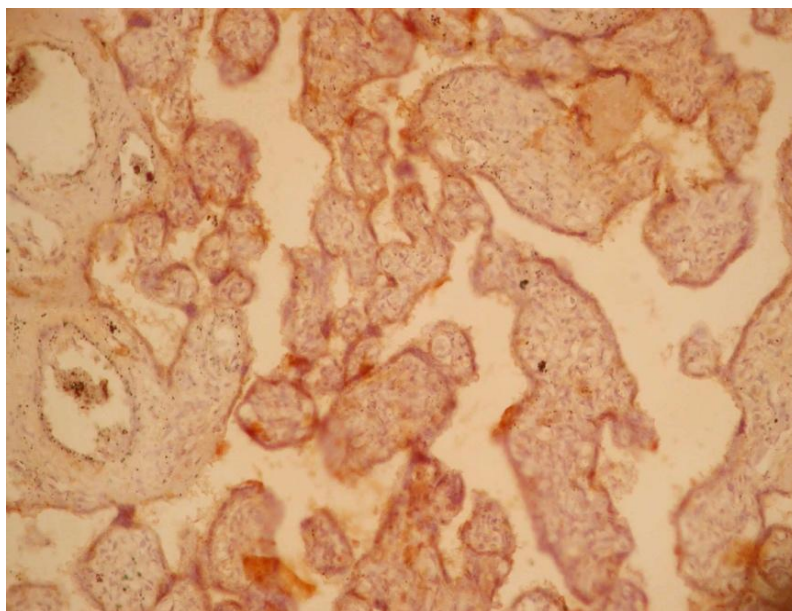
**Рис. 5. Плацента групи ПЕД. Віментин-позитивні стромальні клітини ворсин хоріона. Імуногістохімічна реакція з МКА до віментину,  $\times 400$**

**Fig. 5. Placenta of the PED group. Vimentin-positive stromal cells of chorionic villi. Immunohistochemical reaction with MCA to vimentin,  $\times 400$**

У групі після недоношеної вагітності із залізодефіцитною анемією ІГХ реакція з МКА до цитокератину виявила експресію маркера в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта ворсин. Інтенсивність реакції була вираженою в епітелії нормально

утворених ворсин і нерівномірно вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах (рис. 6).

У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,327 \pm 0,008$  ум. од.



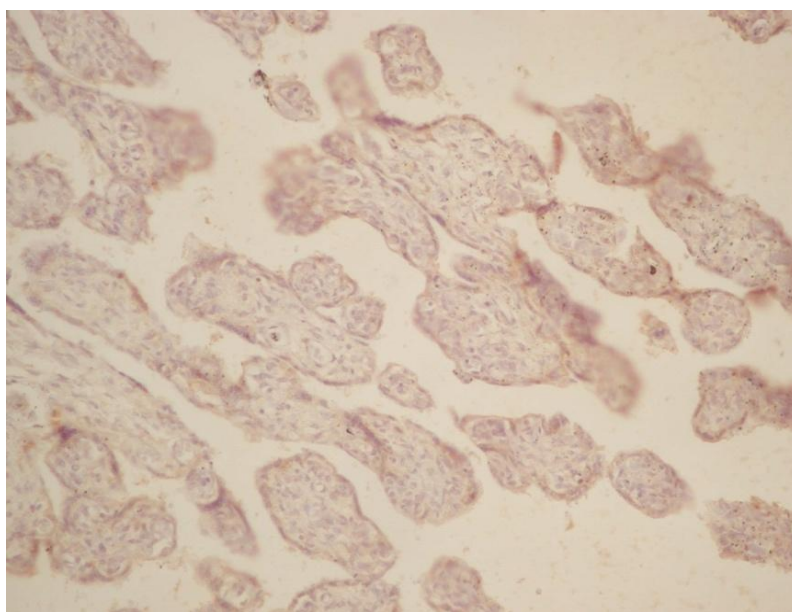
**Рис. 6. Плацента групи АН. Експресія цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 200$**

**Fig. 6. Placenta of the AN group. Cytokeratin expression in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 200$**

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фіброblastів стромы ворсин і ендотелію судин. Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,175 \pm 0,01$  ум. од.

У групі після доношеної вагітності із залізодефіцитною анемією ІГХ реакція з

МКА до цитокератину виявила слабку експресію маркера в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта нормально сформованих ворсин і негативну в незрілих і склерозованих ворсинах (рис. 7). У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,171 \pm 0,010$  ум. од.



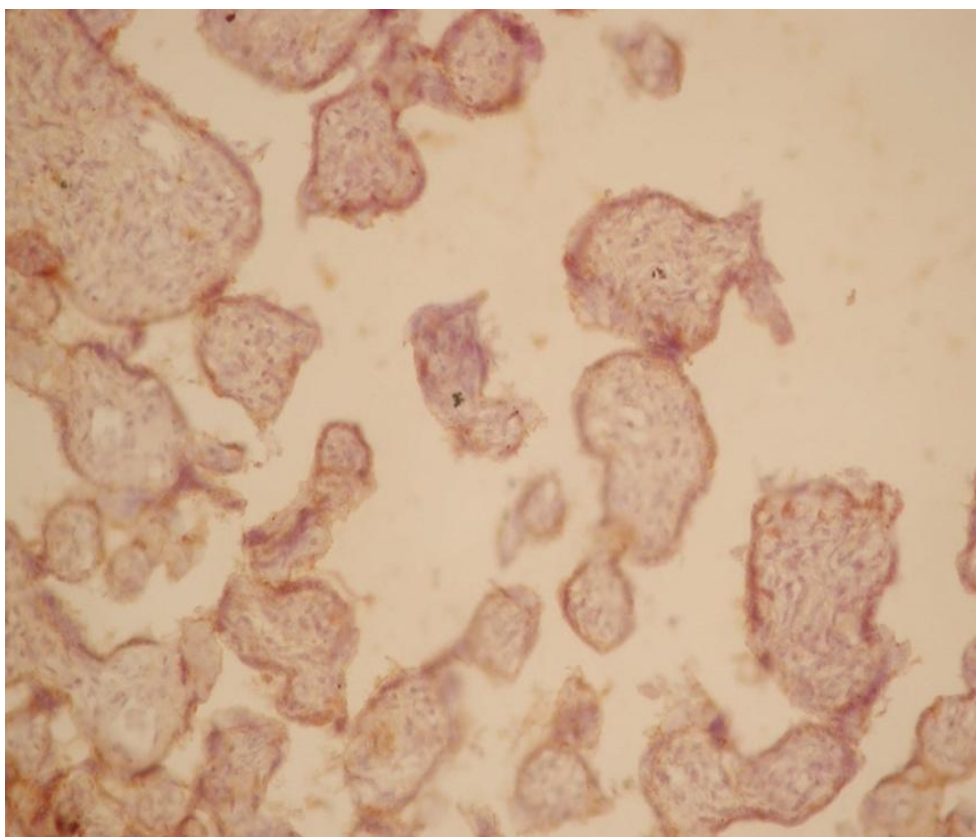
**Рис. 7. Плацента групи АД. Експресія цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 200$**

**Fig. 7. Placenta group AD. Cytokeratin expression in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 200$**

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів строми ворсин і ендотелію судин, а також у групах клітин синцитію. Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,254 \pm 0,015$  ум. од.

У групі після недоношеної вагітності з хоріоамніонітом ІГХ реакція з МКА до

цитокератину виявила експресію маркера в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта ворсин. Інтенсивність реакції була помірно вираженою в епітелії нормально сформованих ворсин і слабо вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах (рис. 8). У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,211 \pm 0,010$  ум. од.



**Рис. 8. Плацента групи ХАН. Експресія цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 200$**

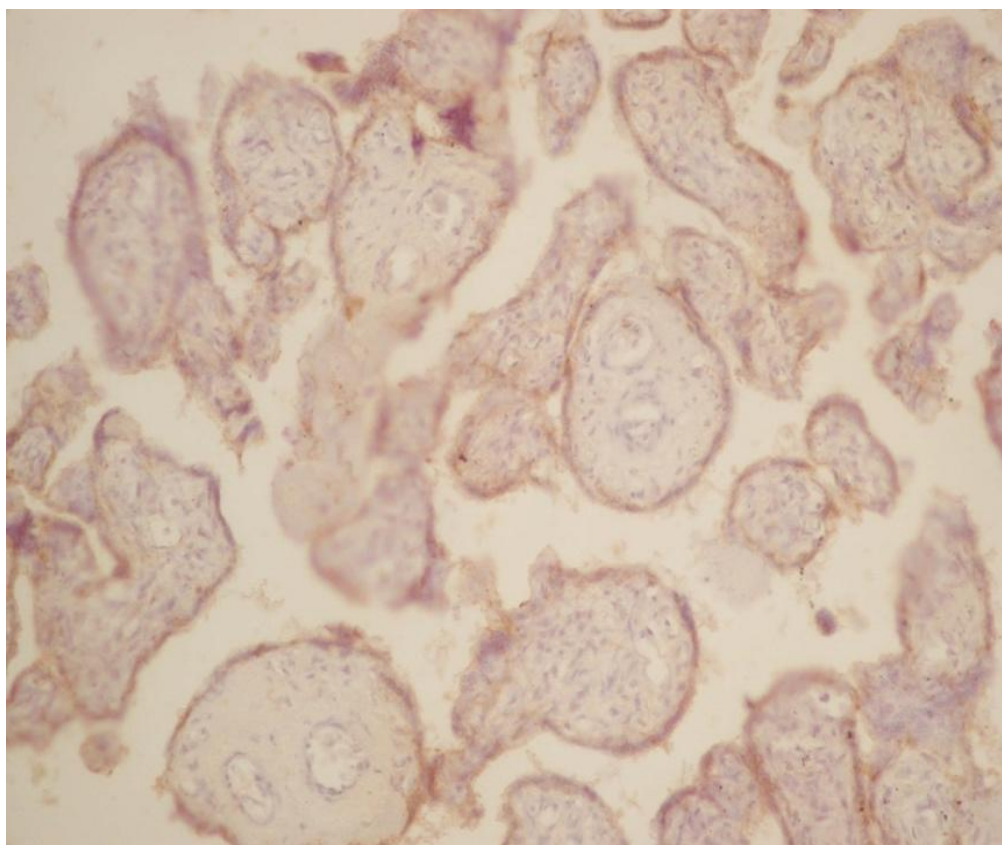
**Fig. 8. Placenta of the KHAN group. Cytokeratin expression in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 200$**

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів строми ворсин і ендотелію судин. Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,196 \pm 0,009$  ум. од.

У групі після доношеної вагітності з хоріоамніонітом ІГХ реакція з МКА до

цитокератину виявила експресію маркера в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта ворсин. Інтенсивність реакції була слабо вираженою в епітелії нормальних ворсин і слабо вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах (рис. 9). У середньому в групі рівень експресії цитокератину в клітинах епітелію ворсин становив  $0,138 \pm 0,01$  ум. од.





**Рис. 9.** Плацента групи ХАД. Зниження експресії цитокератину в цитоплазмі клітин синцитіотрофобласта. Імуногістохімічна реакція з МКА до цитокератину,  $\times 200$

**Fig. 9.** Placenta of the HAD group. Decreased expression of cytokeratin in the cytoplasm of syncytiotrophoblast cells. Immunohistochemical reaction with MCA to cytokeratin,  $\times 200$

Під час проведення імуногістохімічної реакції з МКА до віментину виявлялася експресія маркера в цитоплазмі фібробластів строми ворсин і ендотелію судин, а також у деяких клітинах синцитію. Рівень експресії віментину в клітинах ворсин у середньому в групі становив  $0,289 \pm 0,007$  ум. од.

### **ОБГОВОРЕННЯ**

У контрольній та клінічних групах, під час ІГХ реакції з МКА до цитокератину у ворсинах, експресія маркера визначалася у клітинах синцитіотрофобласта. У групі КГ експресія цитокератину здебільшого в клітинах була помірно вираженою; також спостерігалися групи клітин зі слабо вираженою цитокератин-позитивною реакцією, а окремі клітини та/або їхні групи

давали цитокератин-негативну реакцію. У клінічних групах із недоношеною вагітністю інтенсивність реакції була добре вираженою у епітелії нормальних ворсин і нерівномірно вираженою або відсутньою у незрілих і склерозованих ворсинах. Рівень експресії цитокератину епітелієм ворсин у цих групах був значуще більшим порівняно з групою КГ (таб. 1). У групах із доношеною вагітністю інтенсивність ІГХ реакції була слабо вираженою в епітелії нормальних ворсин і слабо вираженою або відсутньою в незрілих і склерозованих ворсинах. Рівень експресії цитокератину епітелієм ворсин у цих групах був значуще меншим порівняно як з групою КГ, так і з недоношеною вагітністю у разі аналогічної патології.

**Морфометричні показники імуногістохімічних реакцій у ворсинах хоріона у клінічних і контрольній групах (M ± m)**

**Morphometric indicators of immunohistochemical reactions in chorionic villi in clinical and control groups (M ± m)**

Рівень експресії цитокератину епітелієм ворсин, ум. од.св.						
ПЕН (n = 8)	ПЕД (n = 8)	АН (n = 8)	АД (n = 8)	ХАН (n = 10)	ХАД (n = 16)	КГ (n = 8)
0,224 ± 0,009#	0,158 ± 0,002*#	0,327 ± 0,008#	0,171 ± 0,005*#	0,211 ± 0,010#	0,138 ± 0,01*#	0,179 ± 0,008
Рівень експресії віментину у клітинах ворсин, ум. од.св.						
ПЕН (n = 8)	ПЕД (n = 8)	АН (n = 8)	АД (n = 8)	ХАН (n = 10)	ХАД (n = 16)	КГ (n = 8)
0,180 ± 0,006#	0,268 ± 0,010*#	0,175 ± 0,01#	0,254 ± 0,015*#	0,196 ± 0,009	0,289 ± 0,007*#	0,215 ± 0,006

Примітка: \* – значимість відмінностей між групами з недоношеною і доношеною вагітністю у разі аналогічної патології, p < 0,05; # – значимість відмінностей порівняно з КГ, p < 0,05.

Note: \* – significance of differences between groups with preterm and full-term pregnancy in case of similar pathology, p < 0.05; # – significance of differences compared to CG, p < 0.05.

Під час проведення ІГХ реакції з МКА до віментину, у групі КГ і клінічних групах експресія маркера виявлялася в цитоплазмі фібробластів строми ворсин і ендотелію судин у контрольній та клінічних групах із доношеною вагітністю, а також в окремих клітинах синцитіального епітелію ворсин. Як відомо, віментин є маркером мезенхімальних клітин, тому позитивна реакція з МКА до віментину свідчить про наявність епітеліально-мезенхімальний трансформації синцитіального епітелію, яка відбувається на пізніх термінах гестації, що узгоджується з даними інших дослідників [25]. У клінічних групах із доношеною вагітністю рівень експресії віментину в мезенхімальних клітинах ворсин достовірно збільшувався порівняно з клінічними групами з аналогічною патологією недоношеності та порівняно з групою КГ. У групах ПЕН та АН рівень експресії віментину був достовірно меншим, у групі ХАН – мав тенденцію до зменшення порівняно з групою КГ.

**ВИСНОВКИ**

У досліджуваній групі з преєклампсією, відбувається епітеліально-мезенхімальна

трансформація, у ворсинах хоріона при доношеній вагітності, синцитіального епітелію та достовірно знижується експресія цитокератину та достовірно підвищується експресія віментину мезенхімальними клітинами, що означає посилення склерозування ворсин в умовах хронічної гіпоксії під час преєклампсії. Дослідження групи з залізодефіцитною анемією виявило, що у ворсинах хоріона у разі доношеної вагітності лише деякі клітини синцитіального епітелію набувають мезенхімальних властивостей. Достовірно підвищується експресія віментину в мезенхімальних клітинах ворсин, експресія цитокератину значує менше, що означає посилення склерозування ворсин в умовах хронічної гіпоксії під час залізодефіцитної анемії. У ворсинах хоріона досліджуваній групі з хоріоамніонітом у разі доношеної вагітності достовірно знижується експресія цитокератину та достовірно підвищується експресія віментину мезенхімальними клітинами що свідчить про активацію синцитіальних клітин, які зазнали епітеліально-мезенхімальної трансформації.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Giannakou K. Perinatal epidemiology: Issues, challenges, and potential solutions. *Obstet Med.* 2021 Jun;14(2):77-82. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753495X20948984>
2. WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020 May;8(5):e661-e671. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30109-1)
3. Okafor O, Roos N, Abdosh AA, Adesina O, Alaoui Z, Romero WA, et. al. International virtual confidential reviews of infection-related maternal deaths and near-miss in 11 low- and middle-income countries - case report series and suggested actions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 May 23; 22(1): 431. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04731-x>
4. Enjamo M, Deribew A, Semagn S, Mareg M. Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) Among Pregnant Women in Southern Ethiopia: A Case-Control Study. *Int J Womens Health.* 2022 Mar 31;14:455-466. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S352348>
5. Ghafoor S. Current and Emerging Strategies for Prediction and Diagnosis of Prelabour Rupture of the Membranes: A Narrative Review. *Malays J Med Sci.* 2021 Jun;28(3):5-17. DOI: <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.3.2>
6. Wang YX, Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Manson JE, Pan A, Chavarro JE. Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 24;372:n530. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n530>
7. Chan MY, Smith MA. Infections in Pregnancy. *Comprehensive Toxicology.* 2018:232–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64293-9>
8. Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, Chappell LC, Shennan AH; CRADLE Trial Collaborative Group. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019 Mar 29;16(3):e1002775. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002775>
9. Zhang Q, Lu XM, Zhang M, Yang CY, Lv SY, Li SF, Zhong CY, Geng SS. Adverse effects of iron deficiency anemia on pregnancy outcome and offspring development and intervention of three iron supplements. *Sci Rep.* 2021 Jan 14;11(1):1347. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79971-y>
10. Ota E, da Silva Lopes K, Middleton P, Flenady V, Wariki WM, Rahman MO, Tobe-Gai R, Mori R. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD009599. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009599.pub2>
11. Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta.* 2019 Apr;79:40-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.11.003>
12. Bhunia S, O'Brien S, Ling Y, Huang Z, Wu P, Yang Y. New approaches suggest term and preterm human fetal membranes may have distinct biomechanical properties. *Sci Rep.* 2022 Mar 24;12(1):5109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09005-2>
13. Chai M, Walker SP, Riley C, Rice GE, Permezel M, Lappas M. Effect of supracervical apposition and spontaneous labour on apoptosis and matrix metalloproteinases in human fetal membranes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:316146. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/316146>
14. Menon R. Human fetal membranes at term: Dead tissue or signalers of parturition? *Placenta.* 2016 Aug;44:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.05.013>
15. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabour rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017 Nov; 41 (7): 409–419. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
16. Zhao D, Zhang C, Ma J, Li J, Li Z, Huo C. Risk factors for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women from plateau region and their impact on pregnancy outcome. *Am J Transl Res.* 2022 Jun 15; 14 (6): 4146–4153.
17. Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, Gormley M, Simón C, Genbacev O, Fisher SJ. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. *Development.* 2017 Mar 1;144(5):767-777. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.146100>
18. Konwar C, Price EM, Wang LQ, Wilson SL, Terry J, Robinson WP. DNA methylation profiling of acute chorioamnionitis-associated placentas and fetal membranes: insights into epigenetic variation in spontaneous preterm births. *Epigenetics Chromatin.* 2018 Oct 29;11(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0234-9>
19. Menon R, Peltier MR. Novel Insights into the Regulatory Role of Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 in Oxidative Stress and Inflammation of Human Fetal Membranes. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 26;21(17):6139. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176139>

20. Bakalis S, David AL. Successful outcome after spontaneous first trimester intra-amniotic haematoma and early preterm premature rupture of membranes. *BMJ Case Rep.* 2018 Nov 28;11(1):e224596. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224596>
21. Qin ZJ, Xu Y, Du Y, Chen YL, Sun L, Zheng A. Intrauterine Hematoma in the First Trimester and Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 17;9:892146. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.892146>
22. El-Sheikh Ali H, Loux SC, Kennedy L, Scoggin KE, Dini P, Fedorka CE, Kalbfleisch TS, Esteller-Vico A, Horohov DW, Erol E, Carter CN, Smith JL, Ball BA. Transcriptomic analysis of equine chorioallantois reveals immune networks and molecular mechanisms involved in nocardioform placentitis. *Vet Res.* 2021 Jul 8;52(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00972-4>
23. Menon R, Behnia F, Poletti J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):431-450. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00808-x>
24. Lim R, Lappas M. Expression and function of macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) in inflammation driven parturition in fetal membranes and myometrium. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jul; 197(1): 95–110. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13281>
25. Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 2017 Dec; 232 (12): 3261–3272. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25797>

*Отримано: 11.01.2023 року  
Прийнято до друку: 14.03.2023 року*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

---

**Olha Zats**<sup>A, B, C, D, E</sup>, **Sergey Sherstiuk**<sup>A, C, F</sup>, **Ruslan Sydorenko**<sup>A, C, F</sup>, **Liudmila Sherstiuk**<sup>C, F</sup>,  
**Stanislav Panov**<sup>A, C, F</sup>

#### **EXPRESSION OF CYTOKERATIN AND VIMENTIN IN VILLI OF THE CHORION WITH ANTEINTRANATAL FETAL DEATH ON THE BACKGROUND OF COMPLICATED PREGNANCY**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Approximately 3–10 % of all pregnancies are complicated by premature rupture of membranes (PRM). Pregnancy in the presence of preeclampsia, gestational iron deficiency anemia, and acute chorioamnionitis increases the risk of PRM development. These complications of pregnancy are etiologically related to the factors causing PRM, the most important of which are oxidative stress with the subsequent development of sterile inflammation, droplet bleeding with the formation of a posterior placental hematoma, and inflammation of the placenta and fetal membranes.

**Aim.** To determine the expression of cytokeratin and vimentin in chorionic villi with ante-intranatal death of fetuses against the background of complicated pregnancy.

**Materials and methods.** The first studied group included 8 cases of PEN; in the second group – 8 PED observations; in the third group – 8 cases of AN; on the fourth – 8 cases of AD; in the fifth – 10 observations of KHAN; in the sixth – 16 cases of HAD. For the immunohistochemical (IGH) study, an indirect immunoperoxidase method was used using MCA for cytokeratin pan (AE-1/AE-3) (DAKO, Denmark) – epithelial cells were identified, and MCA for vimentin (V9) (DAKO, Denmark) - mesenchymal cells were identified cells

**Results.** In clinical groups with preterm pregnancy, the intensity of the reaction was well expressed in the epithelium of normal villi and unevenly expressed or absent in immature and sclerosed villi. The level of expression of cytokeratin by the epithelium of the villi in these groups was significantly higher compared to the CG group. In the groups with full-term pregnancy, the intensity of the IHC reaction was weakly expressed in the epithelium of normal villi and weakly expressed or absent in immature and sclerosed villi. The level of expression of cytokeratin by the epithelium of the villi in these groups was significantly lower compared to both the CG group and premature pregnancy in the case of similar pathology. In clinical groups with full-term pregnancy, the expression level of vimentin in mesenchymal cells of villi increased significantly compared to clinical groups with similar pathology of prematurity and compared to the CG group.

**Conclusions.** In the villi of the chorion, some cells of the syncytial epithelium are transformed into mesenchymal cells with fibroblast-like properties, which can be confirmed by the appearance of vimentin-positive epithelial cells in the syncytiotrophoblast of the villi.

**KEY WORDS:** *Chorion villi, cytokeratin, vimentin, mesenchymal cells, ante-intranatal death, immunohistochemistry*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Olha Zats**, PhD student of the Department of Human Anatomy and Physiology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: olgse@ukr.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-4428>

**Sergey Sherstiuk**, MD, PhD, Full Professor, Head of Department of Human Anatomy and Physiology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6062-7962>

**Ruslan Sydorenko**, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy and Physiology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4442-4924>

**Liudmila Sherstiuk**, PhD, Associate Professor, Head of Department of General Practice - Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2993-2843>

**Stanislav Panov**, Assistant of Department of Human Anatomy and Physiology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 4, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: StanislavPanov@karazin.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9264-0088>

#### **For citation:**

**Zats O, Sherstiuk S, Sydorenko R, Sherstiuk L, Panov S.** EXPRESSION OF CYTOKERATIN AND VIMENTIN IN VILLI OF THE CHORION WITH ANTEINTRANATAL FETAL DEATH ON THE BACKGROUND OF COMPLICATED PREGNANCY. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:43–56. DOI: [10.26565/2313-6693-2023-46-05](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-05) (in Ukrainian)

#### **REFERENCES**

1. Giannakou K. Perinatal epidemiology: Issues, challenges, and potential solutions. *Obstet Med.* 2021 Jun;14(2):77-82. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753495X20948984>
2. WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020 May;8(5):e661-e671. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30109-1)
3. Okafor O, Roos N, Abdosh AA, Adesina O, Alaoui Z, Romero WA, et. al. International virtual confidential reviews of infection-related maternal deaths and near-miss in 11 low- and middle-income countries - case report series and suggested actions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 May 23; 22 (1): 431. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04731-x>
4. Enjamo M, Deribew A, Semagn S, Mareg M. Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) Among Pregnant Women in Southern Ethiopia: A Case-Control Study. *Int J Womens Health.* 2022 Mar 31;14:455-466. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S352348>
5. Ghafoor S. Current and Emerging Strategies for Prediction and Diagnosis of Prelabour Rupture of the Membranes: A Narrative Review. *Malays J Med Sci.* 2021 Jun;28(3):5-17. DOI: <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.3.2>
6. Wang YX, Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Manson JE, Pan A, Chavarro JE. Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 24;372:n530. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n530>
7. Chan MY, Smith MA. Infections in Pregnancy. *Comprehensive Toxicology.* 2018:232–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64293-9>
8. Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, Chappell LC, Shennan AH; CRADLE Trial Collaborative Group. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019 Mar 29;16(3):e1002775. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002775>
9. Zhang Q, Lu XM, Zhang M, Yang CY, Lv SY, Li SF, Zhong CY, Geng SS. Adverse effects of iron deficiency anemia on pregnancy outcome and offspring development and intervention of three iron supplements. *Sci Rep.* 2021 Jan 14;11(1):1347. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79971-y>
10. Ota E, da Silva Lopes K, Middleton P, Flenady V, Wariki WM, Rahman MO, Tobe-Gai R, Mori R. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane



- systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD009599. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009599.pub2>
11. Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta.* 2019 Apr;79:40-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.11.003>
  12. Bhunia S, O'Brien S, Ling Y, Huang Z, Wu P, Yang Y. New approaches suggest term and preterm human fetal membranes may have distinct biomechanical properties. *Sci Rep.* 2022 Mar 24;12(1):5109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09005-2>
  13. Chai M, Walker SP, Riley C, Rice GE, Permezel M, Lappas M. Effect of supracervical apposition and spontaneous labour on apoptosis and matrix metalloproteinases in human fetal membranes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:316146. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/316146>
  14. Menon R. Human fetal membranes at term: Dead tissue or signalers of parturition? *Placenta.* 2016 Aug;44:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.05.013>
  15. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017 Nov;41(7):409-419. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
  16. Zhao D, Zhang C, Ma J, Li J, Li Z, Huo C. Risk factors for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women from plateau region and their impact on pregnancy outcome. *Am J Transl Res.* 2022 Jun 15;14(6):4146-4153.
  17. Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, Gormley M, Simón C, Genbacev O, Fisher SJ. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. *Development.* 2017 Mar 1;144(5):767-777. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.146100>
  18. Konwar C, Price EM, Wang LQ, Wilson SL, Terry J, Robinson WP. DNA methylation profiling of acute chorioamnionitis-associated placentas and fetal membranes: insights into epigenetic variation in spontaneous preterm births. *Epigenetics Chromatin.* 2018 Oct 29;11(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0234-9>
  19. Menon R, Peltier MR. Novel Insights into the Regulatory Role of Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 in Oxidative Stress and Inflammation of Human Fetal Membranes. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 26;21(17):6139. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176139>
  20. Bakalis S, David AL. Successful outcome after spontaneous first trimester intra-amniotic haematoma and early preterm premature rupture of membranes. *BMJ Case Rep.* 2018 Nov 28;11(1):e224596. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224596>
  21. Qin ZJ, Xu Y, Du Y, Chen YL, Sun L, Zheng A. Intrauterine Hematoma in the First Trimester and Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 17;9:892146. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.892146>
  22. El-Sheikh Ali H, Loux SC, Kennedy L, Scoggin KE, Dini P, Fedorka CE, Kalbfleisch TS, Esteller-Vico A, Horohov DW, Erol E, Carter CN, Smith JL, Ball BA. Transcriptomic analysis of equine chorioallantois reveals immune networks and molecular mechanisms involved in nocardioform placentitis. *Vet Res.* 2021 Jul 8;52(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00972-4>
  23. Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):431-450. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00808-x>
  24. Lim R, Lappas M. Expression and function of macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) in inflammation driven parturition in fetal membranes and myometrium. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jul;197(1):95-110. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13281>
  25. Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 2017 Dec; 232 (12): 3261–3272. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25797>

*Received: 0.11.2023*  
*Accepted: 03.14.2023*

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

## Clinical case

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-06

УДК: 616.314.2-007-079.2-085

**Lychko V.** <sup>A, C, D, F</sup>, **Lychko S.** <sup>B, C, D</sup>, **Zhyvotovskiy I.** <sup>B, C, E</sup>, **Burtyka M.** <sup>B</sup>

v.lychko@med.sumdu.edu.ua

### **MASTICATORY MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PROVOKED BY SARS-COV-2 INFECTION IN A PATIENT WITH OROFACIAL PATHOLOGY (CLINICAL CASE)**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Abstract.** Myofascial pain syndrome (MFPS) is a chronic pain condition characterised by the appearance of myofascial trigger points (MTP) in muscles. The condition can be caused by various factors and is diagnosed through clinical examination and palpation of MTPs. Recent studies have shown that infections like SARS-CoV-2 can cause MFPS, along with other symptoms. Dentists often encounter the problem of MFPS in patients with temporomandibular joint dysfunction, but it can also develop in patients with a normally functioning joint. Symptoms include pain, sensitivity, and abnormalities in mandible mobility. In this article, the case of MFPS in a person with orofacial pathology after SARS-CoV-2 diagnosis is presented.

**Materials and methods of research.** Describes a person who has the instability of the bite caused by the absence, destruction and disposition of the chewing teeth led to disorders of the chewing muscles. The patient was found to have appearing MFPS symptoms after COVID-19. The systematic online search of articles utilising the search terms «Coronavirus, SARS-COV-2 and Myofascial pain syndrome», published between January 2020 and October 2023, was performed.

**Results.** The patient was diagnosed with SARS-CoV-2 in October 2021 and was hospitalised for 10 days. After discharge, she went to the dentist with complaints of headache and stiffness in the area of masticatory muscles, absence and destruction of lateral teeth, difficulty in chewing food, mobility and displacement of individual teeth, periodic bleeding gums, as well as aesthetic disorders. During the objective examination, secondary partial adentia was revealed, which led to instability of the bite, defects of the hard tissues of the chewing teeth, pathological wear of the frontal group, and traumatic occlusion phenomena. During palpation, trigger points were found in the area of the masticatory and temporal muscles. The patient underwent a series of ten trigger point injections (dry needling) in her chewing muscles, with about 30 % immediate relief.

**Conclusion.** MFPS can be caused by various factors, including infections like SARS-CoV-2. The diagnosis is based on clinical examination and palpation of MTPs, and treatment may include trigger point injections, physical therapy, and non-invasive therapy methods. In the presented case, the patient had partial adentia, leading to instability of the bite and MFPS symptoms after SARS-CoV-2 diagnosis. Prompt diagnosis and management of MFPS are necessary to improve the patient's quality of life.

**KEY WORDS:** *temporomandibular dysfunction, myofascial pain syndrome, bruxism, bite defect, trigger point*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Volodymyr Lychko**, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, Academic and Research Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018; e-mail: v.lychko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

**Svitlana Lychko**, Trainee teacher, Department of Dentistry, Academic and Research Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018; e-mail: s.lychko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-1643>

**Igor Zhyvotovskiy**, MD, PhD, Department of Dentistry, Academic and Research Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018; e-mail: i.zhyvotovskiy@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-5558>

**Mykola Burtyka**, 6th-year student, Academic and Research Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018

**For citation:**

**Lychko V, Lychko S, Zhivotovsky I, Burtyka M. MASTICATORY MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PROVOKED BY SARS-COV-2 INFECTION IN A PATIENT WITH OROFACIAL PATHOLOGY (CLINICAL CASE).** The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:57–63. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-06> (in Ukrainian)

## **INTRODUCTION**

Myofascial pain syndrome (MFPS) is characterised by chronic pain when appears the myofascial trigger points (MTP), which are sensitive taut areas within muscles [1]. MTP touching can cause pain either in the muscle itself or can irradiate to another part of the body. Diagnosis is typically made through clinical examination and palpation of the MTP. MFPS can be caused by various factors, such as postural dysfunction, trauma, psychological stress, spinal or orofacial pathology, etc. The condition's pathophysiology involves an initial stimulus that increases acetylcholine release, leading to muscle fibre depolarization and contraction [2]. Repetitive stimulation can cause hypoxia and nociceptor sensitization, resulting in MPT formation. Recently studies have shown that some infections, for example, SARS-CoV-2, can cause MFPS, along with other symptoms such as myalgia, arthralgia, respiratory dysfunction, and general weakness [3, 4].

A dentist is most often faced with the problem of MFPS in patients with temporomandibular joint dysfunction [5]. But there are cases of its development in patients with a normally functioning joint. In general, this syndrome can be caused by many reasons: distortion of the bite, one-sided type of chewing, jaw injuries, careless chewing of hard food, the excessive opening of the mouth during laughing, yawning, singing, clenching the teeth, grimacing; some iatrogenies – unsuccessful prosthetics or, for example, by installing an inflated seal, when the load on the jaw is unevenly distributed [6].

A deep bite and the absence of many teeth, pathological wear of the hard tissues of the teeth can also be the causes of MFPS [6].

Symptoms include pain in cooperation with sensitivity increasing some masticatory structures and areas around them, which may radiate to other areas of the head and neck. Often, the appearance of the MFPS clinic is accompanied by abnormalities in the mobility

of the mandible. The diagnosis is based on anamnesis and additional examination of the patient [7].

This is the most common disease that spreads to the temporomandibular region. MFPS occurs more often in women and has a bimodal age distribution immediately after 20 years and during menopause [8].

In the affected muscle, the formation of local pain and MTP can also be the result of such parafunctional manifestations as bruxism (clenching or grinding of teeth), which are considered two different forms – bruxism of sleep or vivacity, each of which has a different aetiology [9].

In this article, we present the case of MFPS developing in person with orofacial pathology diagnosed after SARS-CoV-2.

## **MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH**

Describes a person who has the instability of the bite caused by the absence, destruction and disposition of the chewing teeth led to disorders of the chewing muscles. The patient was found to have appearing MFPS symptoms after COVID-19. The systematic online search of articles utilising the search terms «Coronavirus, SARS-COV-2 and Myofascial pain syndrome», published between January 2020 and October 2023, was performed.

## **CASE PRESENTATION**

The patient is a 67-year-old overweight female. Past medical history was significant for diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension.

She was diagnosed with SARS-CoV-2 in October 2021 by a PCR test and was hospitalised for 10 days. Her hospital course was remarkable for high-dose oxygen therapy with CPAP followed by 2 days of intubation, medical management with remdesivir and dexamethasone course.

The patient was subsequently discharged home. During the first week after discharge, she endorsed myalgia in chewing muscles, described as «tightness» and «spasms», in her

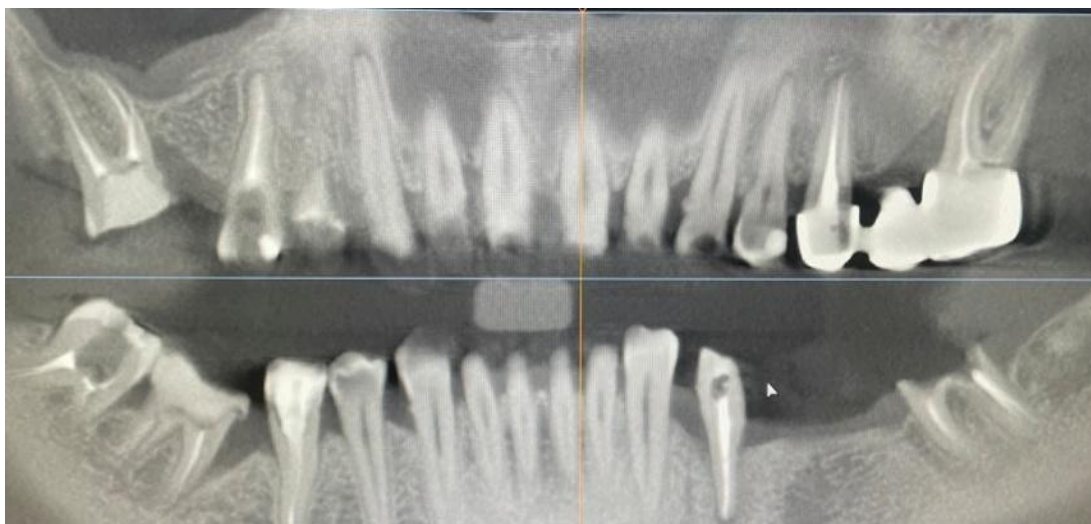
mandible with some radiation more to the left temporomandibular joints. She had never had this type of pain before and had no history of migraine headaches.

The patient went to the dentist with complaints of headache and stiffness in the

area of masticatory muscles, absence and destruction of lateral teeth, difficulty in chewing food, mobility and displacement of individual teeth, periodic bleeding gums, as well as aesthetic disorders (figures 1–2).



**Fig. 1. The condition of the teeth in the oral cavity**



**Fig. 2. Cone-beam computed tomography**

Periodontal symptoms have been observed for more than five years, which the patient associates with diabetes. These symptoms significantly increased after the transfer of COVID-19, namely increased tooth mobility and bleeding gums.

During the objective examination, secondary partial adentia was revealed, which led to pathology and instability of the bite, defects of the hard tissues of the chewing teeth, pathological wear of the frontal group and traumatic occlusion phenomena. During

palpation, trigger points were found in the area of the masticatory and temporal muscles. The pain the patient indicated was more on the left side. Muscle hypertonus was also expressed on the same side, which was visualised by a slight asymmetry of the face.

At the time of examination, she initially took pregabalin 75 mg bid for pain management. The patient has refused interventional management in the form of trigger point injections. She underwent a series of ten trigger point injections (dry needling) in her chewing muscles, with about 30% immediate relief. The patient was referred to physical therapy to regain strength and conditioning targeted especially for her chewing muscles and both temporomandibular joints. For short and long-term relief were used some non-invasive therapy methods such as electrical stimulation, ultrasound, laser, and magnet therapies. On her post-procedure follow-up one month later, the patient's numerical pain rating scale (NPRS) was a 1/10 and seemed to have had a significant improvement and reduction in her self-reported pain by 80 %.

The patient was followed up in the clinic 3 months later with some improvement. The NPRS at this follow-up visit was 1/10. On physical exam, some palpable taut muscle bands were still identified in the chewing muscles, with a similar referral pattern as before.

## **DISCUSSION**

Myofascial pain is a common cause of soft tissue discomfort that can cause tenderness or changes in the autonomic system [10]. To diagnose it, doctors will first evaluate the patient's medical history, considering factors such as age, location of pain, duration, daily activity level, occupation, and any associated symptoms. MFPS can develop due to traumatic events, muscular overloads, or psychological stress, leading to palpable bands and trigger points within the muscles [1]. Diagnosis of MFPS is primarily clinical and requires the presence of a taut band within the muscle, tenderness at a point on the band, and the reproduction of the patient's pain [11]. While other symptoms, such as local twitch response, referred pain, weakness, restricted range of motion, and autonomic signs may occur, but they are not necessary for a diagnosis. However, these

symptoms may be masked due to individual variability of the patients and many other conditions. There are no specific lab tests to confirm the diagnosis of MFPS, but examinations such as electromyography, thermography, and ultrasound imaging can be used to help identify the condition [2].

Treating myofascial pain involves addressing the underlying factors that caused the trigger point to form, which can be accomplished by stretching sarcomeres and restoring normal muscle length [12]. Various manual therapies such as muscle energy, ischemic compression, strain and counter strain, trigger point pressure, and transverse friction massage have been described for deactivating myofascial trigger points and providing moderate relief for short periods [13]. Non-invasive therapies such as electrical stimulation, ultrasound, laser, and magnet therapies have also been found to provide moderate evidence for short and long-term relief [14]. Invasive therapies involve using a trigger point injection to inactivate the MTP, with or without local anaesthetic. Inserting a needle into the trigger point causes a local twitch response and may reproduce pain, but ultimately results in relaxation of the taut muscle band and pain relief [12, 15].

The treatment approach for pain management involves a combination of some analgesic medications such as NSAIDs, diclofenac, COX-2 inhibitors, tramadol, and lidocaine patches [8]. Although each medication works differently and may not target the same nociceptors, they can still alleviate pain similar to musculoskeletal pain. Another group of medications used for pain management includes muscle relaxants and antidepressants such as tizanidine, benzodiazepine, and tricyclic antidepressants (TCA) [16]. Tizanidine is typically the first choice of treatment, whereas TCAs may be prescribed if other treatment options fail due to the high risk of side effects. Botulinum type A toxin may also be used for pain management. However, more research is needed to determine its effectiveness [17].

The onset of MFPS is typically caused by either traumatic stress, some orofacial issues, mechanical trauma or psychological stress, as explained previously. In combination with bite defects caused by the absence of many teeth SARS-CoV-2 as well could be one of

these stressors that triggered the condition, which was identified in the presented case through a comprehensive analysis of medical history and physical examination results.

Although there is no direct correlation between SARS-CoV-2 and MFPS, prolonged bedrest or inactivity, as seen in extended hospital stays, may cause muscle overloads, atrophy, or psychological stress, leading to the formation of palpable bands and latent MTP. Moreover, during viral infections, myalgia is frequently mediated by interleukine-6, which results in muscle and joint pain [18]. In SARS-CoV-2 infections, generalised inflammation and cytokine response could cause myalgia, resulting in prolonged pain and morbidity, known as long COVID syndrome [11]. The virus may also induce changes in nociceptor excitability, leading to neuropathies, worsening pre-existing pain conditions, and promoting pain. Cytokine dysregulation in COVID-19 may cause unique immune reactions that interact with nociceptors, leading to pain [19, 20].

The term «long COVID syndrome» refers to symptoms that persist for more than 12–24 weeks, while «persistent post-COVID syndrome» describes symptoms that last for more than 24 weeks. These symptoms affect multiple organ systems and require targeted treatment. Examples of post-COVID symptoms include autonomic, neurocognitive, and musculoskeletal dysfunctions [21].

## REFERENCES

1. Barbero M, Schneebeli A, Koetsier E, Maino P. Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(3):270-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/spc.0000000000000445>
2. Duarte FCK, West DWD, Linde LD, Hassan S, Kumbhare DA. Re-Examining Myofascial Pain Syndrome: Toward Biomarker Development and Mechanism-Based Diagnostic Criteria. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01024-8>
3. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-83. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
4. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
5. Elbarbary M, Oren A, Goldberg M, Freeman BV, Mock D, Tenenbaum HC, et al. Masticatory Myofascial Pain Syndrome: Implications for Endodontists. *J Endod*. 2022;48(1):55–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.10.004>
6. Golanska P, Saczuk K, Domarecka M, Kuć J, Lukomska-Szymanska M. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18157807>
7. Kalladka M, Young A, Khan J. Myofascial pain in temporomandibular disorders: Updates on etiopathogenesis and management. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;28:104-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.07.015>

It has been suggested that there should be a temporal relationship between the onset of new symptoms and positive SARS-CoV-2 testing due to the wide range of symptomatology associated with the virus activity. The case mentioned above demonstrates a correlation between post-COVID symptoms and coronavirus that persists beyond the typical «wash out» period of 4–5 weeks after viral diagnosis [22]. Recent research indicates that if symptoms persist beyond this period, there is a strong likelihood of a relationship between diagnosis and symptoms.

## CONCLUSION

The coronavirus has widespread effects on the human body, and recent observations show a correlation between MFPS and SARS-CoV-2, as in the presented case. Specifically, this virus is known to cause tension and strain on skeletal muscles, leading to the formation of MTP. A patient with a PCR diagnosis of SARS-CoV-2 and undergoing prolonged bed rest reported long-term side effects and pain symptoms. The cytokine storm caused by the viral infection is thought to be responsible for these pain symptoms [23]. It's an up-and-coming issue for future research, which will help to understand the mechanisms of MTP development in coronavirus patients independently of other medical conditions.

8. Urits I, Charipova K, Gress K, Schaaf AL, Gupta S, Kiernan HC, et al. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020; 34 (3): 427–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.003>
9. Pires RE, Reis IGN, Waldolato GS, Pires DD, Bidolegui F, Giordano V. What Do We Need to Know About Musculoskeletal Manifestations of COVID-19?: A Systematic Review. *JBJS Rev.* 2022;10(6). DOI: <https://doi.org/10.2106/jbjs.Rvw.22.00013>
10. Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):103071. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103071>
11. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021;7(3). DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001735>
12. Charles D, Hudgins T, MacNaughton J, Newman E, Tan J, Wigger M. A systematic review of manual therapy techniques, dry cupping and dry needling in the reduction of myofascial pain and myofascial trigger points. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):539-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.04.001>
13. Zha M, Chaffee K, Alsarraj J. Trigger point injections and dry needling can be effective in treating long COVID syndrome-related myalgia: a case report. *J Med Case Rep.* 2022; 16 (1): 31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03239-w>
14. Batres-Marroquín AB, Medina-García AC, Vargas Guerrero A, Barrera-Villalpando MI, Martínez-Lavín M, Martínez-Martínez LA. Effect of COVID-19 Pandemic Lockdown on Fibromyalgia Symptoms. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(1):e289-e91. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001685>
15. Khan M, Nishi SE, Hassan SN, Islam MA, Gan SH. Trigeminal Neuralgia, Glossopharyngeal Neuralgia, and Myofascial Pain Dysfunction Syndrome: An Update. *Pain Res Manag.* 2017;2017:7438326. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7438326>
16. Devlikamova FI. Results of the post-registration clinical study «PARUS» on efficiency and safety assessment of Mydocalm-Richter for local injection therapy of a myofascial trigger zone. *Ter Arkh.* 2018;90(6):81-8. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890681-88>
17. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, et al. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel).* 2020;12(2). DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12020112>
18. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol.* 2016;290:22-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>
19. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020;369(6508):1210-20. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc6261>
20. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals patient heterogeneity and distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions. *bioRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.106401>
21. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
22. Fialho MFP, Brum ES, Oliveira SM. Could the fibromyalgia syndrome be triggered or enhanced by COVID-19? *Inflammopharmacology.* 2023;1-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01160-w>
23. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>

*Received: 03.11.2023*

*Accepted: 04.24.2023*

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

**Личко В. С.<sup>А, С, D, F</sup>, Личко С. О.<sup>В, С, D</sup>, Животовський І. В.<sup>В, С, E</sup>, Буртика М. М.<sup>В</sup>**

**ЖУВАЛЬНИЙ МІОФАСЦІАЛЬНИЙ БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ, ЩО СПРОВОКОВАНИЙ SARS-COV-2 ІНФЕКЦІЄЮ У ОСІБ З ОРО-ЛИЦЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Міофасціальний больовий синдром (МФБС) – це хронічний больовий стан, що характеризується появою міофасціальних тригерних точок (МТТ) у м'язах. Захворювання може бути спричинене різними факторами та діагностується шляхом клінічного огляду та пальпації МТТ. Результати недавніх досліджень показали, що такі інфекції, як SARS-CoV-2, можуть спричинити МФБС, особливо у поєднанні з іншими захворюваннями. Лікарі-стоматологи часто стикаються з проблемою МФБС у пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба, але вона може розвинутися і у пацієнтів з нормально функціонуючим суглобом. Симптоми найчастіше включають біль, чутливість і порушення рухливості нижньої щелепи. У цій статті представлено клінічний випадок розвитку МФБС у пацієнтки з орофасціальною патологією на фоні перенесеної SARS-CoV-2 інфекції.

**Матеріали та методи дослідження.** Описано особу з нестабільністю прикусу, яка викликана відсутністю, руйнуванням і розхитуванням жувальних зубів та призвела до розвитку функціональних, а потім і органічних розладів жувальних м'язів. У пацієнтки було виявлено симптоми МФБС після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції. Проведено систематичний онлайн-пошук статей із використанням пошукових термінів «Коронавірус, SARS-COV-2 та міофасціальний больовий синдром», що були опубліковані в період з січня 2020 року по жовтень 2023 року.

**Результати.** В жовтні 2021 року після підтвердження діагнозу SARS-CoV-2 інфекції пацієнтку госпіталізували на 10 днів. Після виписки звернулася до лікаря-стоматолога зі скаргами на головний біль та скутість у ділянці жувальних м'язів, відсутність та руйнування бічних зубів, утруднене пережовування їжі, рухомість та зміщення окремих зубів, періодичну кровоточивість ясен, а також деякі естетичні порушення. Під час об'єктивного обстеження виявлена вторинна часткова адентія, що призвела до нестабільності прикусу, дефектів твердих тканин жувальних зубів, патологічної стертості фронтальної групи, травматичних явищ прикусу. Під час пальпації виявлено МТТ в ділянці жувальних та скроневих м'язів. Пацієнтка пройшла серію фізіотерапевтичних маніпуляцій на жувальні м'язи, що призвело до негайного полегшення приблизно на 30 %.

**Висновок.** МФБС може бути спричинений різними факторами, включаючи інфекції, такі як SARS-CoV-2. Діагноз ґрунтується на клінічному огляді та пальпації МТТ, а лікування може включати ін'єкції в тригерні точки, фізіотерапію та неінвазивні методи терапії. У представленому випадку у пацієнта було поєднання часткової адентії, яка призвела до нестабільності прикусу із SARS-CoV-2 інфекцією, що спровокувало розвиток МФБС.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *скронево-нижньощелепна дисфункція, міофасціальний больовий синдром, бруксизм, дефект прикусу, тригерна точка*

#### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Личко Володимир Станіславович**, д. мед. н., доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна. 1, Суми, Україна, 40018, e-mail: v.lychko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

**Личко Світлана Олександрівна**, викладач-стажист, кафедра стоматології навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна. 1, Суми, Україна, 40018, e-mail: s.lychko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-1643>

**Животовський Ігор Володимирович**, асистент, кафедра стоматології навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна. 1, Суми, Україна, 40018, e-mail: i.zhivotovsky@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1899-5558>

**Буртика Микола Миколайович**, студент 6-го курсу, навчально-науковий Медичний інститут Сумського державного університету, вул. Санаторна. 1, Суми, Україна, 40018

*Для цитування:*

**Личко ВС, Личко СО, Животовський ІВ, Буртика ММ.** ЖУВАЛЬНИЙ МІОФАСЦІАЛЬНИЙ БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ, ЩО СПРОВОКОВАНИЙ SARS-COV-2 ІНФЕКЦІЄЮ У ОСІБ З ОРО-ЛИЦЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК). Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:57–63. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-06

*Отримано: 11.03.2023  
Прийнято до друку: 24.04.2023*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*



**Пронін В. О.** <sup>A, B, D</sup>, **Матвєєнко М. С.** <sup>C, D, E, F</sup>

## **ПРАВСТОРОННЄ ТОРАКО-АБДОМІНАЛЬНЕ ПОРАНЕННЯ З ПОШКОДЖЕННЯМ ВНУТРІШНЬО-ГРУДНОЇ АРТЕРІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПРОНИКАЮЧИХ КОЛОТО-РІЗАНИХ ПОРАНЕНЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА ЖИВОТА**

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Торако-абдомінальні та трансмедіастинальні травми є одними з найскладніших пошкоджень, з якими стикаються хірурги.

**Мета** – на підставі аналізу клінічного випадку пошкодження правої внутрішньо-грудної артерії при торако-абдомінальному пораненні обґрунтувати необхідність індивідуалізованої гнучкої тактики ведення хворих з подібними ушкодженнями з урахуванням мінливості ситуації.

**Матеріали і методи дослідження.** Наводимо клінічний випадок рідкісного варіанту пошкодження правої внутрішньо-грудної артерії при торако-абдомінальному пораненні, що ускладнилося масивним гемотораксом, шоком та ДВС-синдромом.

**Результати.** В роботі представлені дані щодо обстеження та лікування пацієнта із торако-абдомінальним колото-різаним пораненням. Враховуючи скарги хворого, анамнез хвороби, дані фізикального обстеження, наявні на час огляду результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, встановлено попередній діагноз: торако-абдомінальне колото-різане поранення праворуч, геморагічний шок. Інтраопераційно встановлено ушкодження печінки, діафрагми та внутрішньої грудної артерії. Клінічний інтерес представляє не лише рідкість даного ушкодження – поранення внутрішньої грудної артерії, а й лікувально-діагностична тактика.

**Висновки.** Вважаємо цей випадок цікавим та повчальним. Кожне поранення має бути оцінено з точки зору ймовірного поранення великих судин, у проекції розташування яких вона локалізована. ПХО рани повинна проводитися під строгим контролем досвідченого хірурга, тим більше, якщо рана розташована у проекції великої судини. Цілісність судини та відсутність кровотечі мають бути підтвержені! Інтраопераційно слід враховувати будь-яку знахідку, співвідносити її з ймовірними ушкодженнями та клінічно її інтерпретувати (дати логічне пояснення, що задовольняє клінічну ситуацію). Рішення щодо лікувальної тактики повинно прийматися хірургом, що оперує (або консилиумом хірургів), негайно виходячи з клінічної ситуації. Хірург повинен бути реактивним і гнучким, а також мати здатність оперативно змінювати підхід відповідно до висновків.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** торако-абдомінальне поранення, поранення внутрішньої грудної артерії, гемоторакс, торакотомія, діагностика, лікувальна тактика

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Пронін Василь Олександрович**, к. мед. н., лікар-хірург КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР, доцент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету, ХНУ імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: vapronin69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5170>

**Матвєєнко Марія Сергіївна**, к. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету, ХНУ імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>,

### **Для цитування:**

**Пронін ВО, Матвєєнко МС.** ПРАВСТОРОННЄ ТОРАКО-АБДОМІНАЛЬНЕ ПОРАНЕННЯ З ПОШКОДЖЕННЯМ ВНУТРІШНЬО-ГРУДНОЇ АРТЕРІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПРОНИКАЮЧИХ КОЛОТО-РІЗАНИХ ПОРАНЕНЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА ЖИВОТА. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46: 64–71. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-07

## ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 8 із 15 основних причин смерті людей віком від 15 до 29 років пов'язані з проникаючими пораненнями, і їх лікування залишається справжньою довгостроковою медико-соціальною та хірургічною проблемою [1]. Торакоабдомінальні та трансмедіастинальні травми є одними з найскладніших пошкоджень, з якими стикаються хірурги [2]. Поєднані проникаючі поранення грудної клітини і живота мають високий рівень смертності порівняно з пораненнями всередині однієї порожнини [3]. Проблеми діагностичного пошуку у подібних випадках пов'язані з наявністю множинних ушкоджень порожнин тіла та органів, загальною тяжкістю травми, нестабільністю гемодинаміки [2, 4].

Серед неймовірного різноманіття локалізацій ран грудної клітини особливе місце займають парастернальні рани в проекції проходження великих судин грудної стінки – внутрішніх грудних артерій [5, 6]. Частота їх становить до 8,8% загальної кількості ран грудної клітки [6]. Насамперед, настороженість до ушкоджень цієї локалізації обумовлена розташуванням судин у глибині шарів грудної стінки, що робить їх поранення погано доступними для ретельної діагностики при хірургічній обробці ран, особливо у пацієнтів з ожирінням [6, 7]. Поранення внутрішніх грудних артерій призводять до профузної кровотечі в плевральну порожнину, що є основною причиною розвитку шоку та інших ускладнень. Зазначене є загрозою для життя пацієнта ситуацією [6].

Лікування таких випадків є проблемою для анестезіологів і хірургів, оскільки для з'ясування обсягу пошкоджень потрібен час. Робота представлена відповідно до критеріїв SCARE [8]. Від представників пацієнта нами було отримано письмову інформовану згоду на публікацію цього випадку та будь-яких супровідних зображень.

## МЕТА

На підставі аналізу клінічного випадку пошкодження правої внутрішньо-грудної артерії при торако-абдомінальному пораненні обґрунтувати необхідність індивідуалізованої гнучкої тактики ведення хворих з подібними ушкодженнями з урахуванням мінливості ситуації

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт С., 54 років був доставлений до операційної відділення політравми в ургентному порядку через 1 годину після вуличної сутички. При надходженні були встановлені ознаки ножового поранення грудної клітини. Результати фізикального обстеження: рівень свідомості за шкалою ком Глазго дорівнював 14/15 балів, клінічні ознаки алкогольного чи наркотичного сп'яніння; скарги на біль у грудній клітині праворуч, помірного харчування (вага – 75 кг, зріст – 178 см, ІМТ – 23.67 кг/м<sup>2</sup>), АТ – 80/40 мм рт. ст, ЧСС – 102 хв, ЧД – 22 хв, сатурація – 92% в умовах дихання повітрям.

Рана розташована праворуч парастернально в 6 міжребер'ї розміром 3×0,3 м з рівними краями та гострими кутами (Рис. 1). Живіт дещо болісний у правих відділах. Симптоми подразнення очеревини негативні у всіх відділах живота.

Діагностично-лікувальна тактика була проведена згідно з рекомендаціями щодо розширеного життєзабезпечення при травмах (ATLS, Advanced Trauma Life Support) [9].

Результати первинного обстеження: на рентгенографії органів грудної клітини ознаки патології не виявлені, за даними ЕКГ вогнищева патологія відсутня, визначалася дифузне зниження трофіки міокарда.

УЗД відповідно до алгоритму FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma, Цілеспрямована оцінка травми за допомогою сонографії) [9] показала наявність вільної рідини в підпечінковому просторі та незначну кількість крові у правій плевральній порожнині.



**Рис. 1. Локалізація рани грудної клітини**

**Fig. 1. The localization of the chest wound**

Лабораторні показники були в межах норми, окрім зниженого рівня гемоглобіну (Hb) до 87 г/л, гематокриту (Ht) до 0,27.

Враховуючи клініку геморагічного шоку, гіповолемію, масивну крововтрату, пацієнту був забезпечений постійний внутрішньовенний доступ, проводилася інфузійно-трансфузійна терапія з метою корекції гіповолемії, крововтрати й підтримки перфузії тканин, катетеризацію сечового міхура для оцінки діурезу.

На підставі вищевикладеного встановлено діагноз: торако-абдомінальне колото-різане поранення праворуч, геморагічний шок.

В ургентному порядку, із застосуванням загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) хворого було прооперовано. Виконано первинна хірургічна обробка (ПХО) рани грудної клітини, на якій встановлено проникаючий характер поранення, проведено туалет рани та накладено шкірні шви. Дана операція виконувалася хірургом-початківцем.

Окрім того, був проведений діагностичний лапароцентез та лаваж

черевної порожнини, на якому встановлено наявність крові у черевній порожнині. Дана операція також виконана хірургом-початківцем.

Наступним етапом було проведення лапаротомії, в ході якої виявлено поранення правого купола діафрагми під правою реберною дугою розмірами 2×0,3 см, сліпе поранення правої частки печінки 1,5×0,3 см та глибиною 3 см, наявність до 300 мл крові в черевній порожнині. Рана діафрагми та печінки вшиті, досягнуто гемостаз. Під час лапаротомії у хворого відмічалася нестабільність гемодинаміки (АТ–50/30 мм рт. ст, ЧСС – 122 хв) та падіння сатурації до 85 %, послаблення дихання праворуч. Хворому було виконано дренивання правої плевральної порожнини за Бюлау. Далі проведено санацію та дренивання черевної порожнини, ушивання лапаротомної рани. Дана операція здійснювалася досвідченим хірургом. Протягом етапу закінчення лапаротомії з дренажу з плевральної порожнини виділилося до 800 мл крові.

Після проведення оперативних втручань пацієта було переведено до відділення

анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) зі стабільними цифрами гемодинаміки. Протягом 2 годин відзначали виділення по дренажу з плевральної порожнини до 700 мл/год крові, було зафіксовано падіння гемодинаміки й для її підтримки розпочата внутрішньовенна інфузія норадреналіну на тлі адекватної інфузійно-трансфузійної терапії. Через дві години спостереження після лапаротомії було встановлено

показання до ургентної торакотомії праворуч для зупинки кровотечі.

Виконано передньобічну торакотомію праворуч (Рис. 2). У правій плевральній порожнині було до 1500 мл крові зі згустками. У ході ревізії було виявлено джерело кровотечі – поранення правої внутрішньогрудної артерії на рівні колото-різаної рани грудної клітки. Пошкоджену судину було прошито і перев'язано, з досягненням гемостазу.



**Рис. 2. Передньо-бічна торакотомія праворуч, видалення сгустків крові**

**Fig. 2. Anterolateral thoracotomy on the right, removal of blood clots**

Лікування продовжилося в умовах ВАІТ. У післяопераційному періоді стан хворого прогресивно погіршувався, розвинувся ДВС-синдром та незворотний декомпенсований геморагічний шок. Хворий помер через 2 доби з моменту надходження. Причиною смерті стали незворотний декомпенсований геморагічний шок і ДВС-синдром. Клінічний та судово-медичний діагнози збігалися.

## **ОБГОВОРЕННЯ**

Дотримання алгоритмів надання допомоги на догоспітальному і госпітальному етапах пацієнтам з торако-

абдомінальною травмою, реалізація принципів damage control призвели до підвищення рівня виживання з одного боку й збільшення кількості тяжких та вкрай тяжких пацієнтів з іншого. Безперечно, проникаючі торако-абдомінальні поранення вимагають невідкладних життєво-рятувальних заходів, відповідної інтенсивної терапії, швидкої діагностики та негайного хірургічного втручання багатопрофільної команди анестезіологів, абдомінальних, судинних і кардіоторакальних хірургів [10, 11]. Питання хірургічної тактики при шокогенних ушкодженнях, послідовності їх виконання, ролі та місця додаткових методів

лікування залишаються предметом обговорення.

У представленому нами клінічному випадку при лікуванні торако-абдомінального поранення першочергово було виконано ПХО рани грудної клітини з її ревізією. При цьому більш інвазивні методи (дренування плевральної порожнини) були відкладені у зв'язку з відсутністю ознак значущої інтраплевральної кровотечі або пневмотораксу й не враховувалося, що рана знаходилася у проекції великої судини. Остання обставина викликала б за собою необхідність ретельнішої ревізії всіх, а тим більше глибоких, шарів ранового каналу, для чого, мабуть, необхідно було б розширити рану. В свою чергу, показники нестабільності гемодинаміки, ознаки внутрішньочеревної кровотечі, що тривала, обумовили подальшу тактику й слугували показанням для проведення ургентної лапаротомії. В подальшому, усунення джерела кровотечі у черевній порожнині й прогресивне погіршення показників вітальних функцій пацієнта визначило необхідність дренування правої плевральної порожнини за Бюлау. На цьому етапі отримання 800 мл крові, не було розцінено показом для відкритої торакотомії. Загальновизнано, що початкова кількість дренажу крові 15 мл/кг або наступний дренаж 3–4 мл/кг/год протягом 4 годин є показанням до відкритої торакотомії [12]. Тривалий період спостереження (2 години) за хворим після закінчення лапаротомії й до початку проведення відкритої торакотомії й остаточного усунення внутрішньогрудних наслідків поранення супроводжувався масивною крововтратою й запуском механізмів розвитку ДВЗ синдрому або коагулопатії споживання. Загальноприйнятими причинами травматичної коагулопатії є споживання факторів згортання крові, ацидоз і гіпотермія, що призводять до зниження їх активності, а також розведення при введенні інфузійних розчинів і консервованих препаратів крові. Гостра травматична коагулопатія виникає одразу після надходження у 25 % випадків та пов'язана з п'ятикратним підвищенням смертності [13].

Відповідно до літературних даних, на сьогодні необхідним інструментальним методом діагностики стабільних пацієнтів вважають комп'ютерну томографію грудної

клітки та черевної порожнини. У разі гемодинамічної нестабільності пацієнта, пріоритетними методами залишаються рентгенографія та FAST. Треба пам'ятати, що при наявності пошкоджень в межах однієї порожнини FAST має високу специфічність (94,1–100 %), тоді як чутливість може бути значно нижчою при присутності декількох джерел кровотечі в тому числі й прихованої (28,1–100 %) [14].

Слід зазначити, що ознаки, що вказують на ураження органів грудної та черевної порожнини, проявляються не одночасно. В перші години після торако-абдомінального поранення виникають симптоми, характерні для пошкодження органів плевральної порожнини. На діагностичному етапі вони більш виражені, а абдомінальні симптоми з'являються пізніше. При ураженні кількох органів виникає синдром взаємного обтяження, що погіршує стан хворого та викликає додаткові труднощі в діагностиці для визначення подальшої хірургічної тактики. Враховуючи вищезазначене, при огляді потерпілого завжди необхідно проводити ретельний аналіз та моніторинг клінічних проявів, враховуючи механізм травми, локалізацію та вид ранючої зброї [3, 15].

## **ВИСНОВКИ**

Наведений клінічний випадок демонструє рідкісний варіант пошкодження правої внутрішньо-грудної артерії при торако-абдомінальному пораненні, що ускладнилося масивним гемотораксом, шоком та ДВС-синдромом. Клінічний інтерес представляє не лише рідкість даного ушкодження – поранення внутрішньої грудної артерії, а й лікувально-діагностична тактика.

На підставі аналізу даного клінічного випадку слід зауважити:

1. Отже, будь-яка рана має бути оцінена з точки зору ймовірного поранення великих судин, у проекції розташування яких вона локалізована.

2. Навіть така операція як ПХО рани повинна проводитися під строгим контролем досвідченого хірурга, тим більше, якщо рана розташована у проекції великої судини. Цілісність судини та відсутність кровотечі мають бути підтверджені!

3. Інтраопераційно слід враховувати будь-яку знахідку, співвідносити її з

ймовірними ушкодженнями та клінічно її інтерпретувати (дати логічне пояснення, що задовольняє клінічну ситуацію).

4. Рішення щодо лікувальної тактики повинно прийматися хірургом, що оперує (або консилиумом хірургів), негайно виходячи з клінічної ситуації.

## **ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

Фінансування відсутнє.

## **ЕТИЧНЕ СХВАЛЕННЯ**

Етичний дозвіл не проходив, оскільки йдеться про один випадок. Отримано згоду представників пацієнта.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Fournier J, Salou-Regis L, Pauleau G, Goin G, de La Villeon B, Goudard Y. Evaluation of follow-up and long-term outcomes of gunshot and stab wounds in a French civilian population. *Chinese journal of traumatology*. 2022 Jul 1; 25 (4): 201–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2022.04.002>
2. Fernandez-Moure J, Kessler J, Dabestani PJ, Asensio JA. Transmediastinal and Thoracoabdominal Injuries: Damage Control and Surgical Techniques for Their Management. In: *Management of Chest Trauma: A Practical Guide* 2022 Aug 23 (pp. 177–209). Cham: Springer International Publishing. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-06959-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-031-06959-8_18)
3. Muchuweti D, Muguti E. Penetrating thoracoabdominal injuries from multiple-spiked spear stabbing: Case report and literature review. *Clinical case reports*. 2020 Jun; 8 (6): 1002–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2809>
4. Ahmed M, Mikael A, Gorski Y, Mahmoud A, Cordero R. Nonoperative Management of Penetrating Right Thoracoabdominal Injury. *Cureus*. 2021 May 22;13(5). DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.15170>
5. Кравченко КВ, Сафонов ВС, Бондаревський АО. Результати лікування хворих з післятравматичним згорнутим гемотораксом із застосуванням відеоасистованої торакоскопії. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (56): 93–95. DOI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/75236>
6. Неттер Ф. Атлас анатомії людини (переклад Цегельського А.А.). Львів: Наутілус, 2004. 592 с.
7. Бойко ВВ, Лихман ВМ, Сизий МЮ, Макаров ВВ, Шевченко ОМ, Гуляєва ДЮ, Лисицини ЛГ. Діагностична та хірургічна тактика при цервікоторакальних пораненнях. *Клінічна хірургія*. 2017; 7: 41–44. Доступно на: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/171>
8. Agha RA, Borrelli MR, Farwana R, Koshiy K, Fowler AJ, Orgill DP, et al. The SCARE 2018 statement: updating consensus Surgical Case REport (SCARE) guidelines. *International Journal of Surgery*. 2018 Dec 1; 60: 132–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.10.028>
9. Subcommittee AT, International ATLS Working Group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013 May; 74 (5): 1363–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31828b82f5>
10. Sankpal J, Rahul K, Phadke A, Sankpal S. Thoraco-abdominal impalement injury with two construction ironbars—A rare case report. *International journal of surgery case reports*. 2020 Jan 1;68:274–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsscr.2020.02.044>
11. Dajenah M, Ahmed F, Thabet A, Ghaleb K, Badheeb M, Dajenah Z. Thoraco-abdominal impalement injury with an iron rod: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2023 Mar 1;104:107930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsscr.2023.107930>
12. Nicole P. Carbonell, Thomas E. Terndrup, Chapter 168 - Thoracostomy, Editor(s): Jill M. Baren, Steven G. Rothrock, John A. Brennan, Lance Brown, *Pediatric Emergency Medicine*, W.B. Saunders, 2008, Pages 1194–1200. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-141600087-7.50171-9>
13. Savioli G, Ceresa IF, Caneva L, Gerosa S, Ricevuti G. Trauma-induced coagulopathy: overview of an emerging medical problem from pathophysiology to outcomes. *Medicines*. 2021 Mar 24; 8 (4): 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines8040016>
14. Barbois S, Abba J, Guigard S, Quesada JL, Pirvu A, Waroquet PA, Reche F, Risse O, Bouzat P, Thony F, Arvieux C. Management of penetrating abdominal and thoraco-abdominal wounds: a retrospective study of 186 patients. *Journal of visceral surgery*. 2016 Aug 1; 153 (4): 69–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.05.003>
15. Матвєєнко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ. Стан проблеми атипичного перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020;5(3(25)):201–207. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.201>
16. Er S, Tahtabasi M. Thoracoabdominal injuries after a bomb explosion: blast injuries and their clinical effects. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2022 Feb; 48 (1): 273–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01539-2>



*Конфлікт інтересів: відсутній.*

---

**Pronin V. A.** <sup>A, B, D</sup>, **Matvieienko M. S.** <sup>C, D, E, F</sup>

**RIGHT THORACOABDOMINAL STAB INJURY PENETRATING  
WITH INJURY OF THE INTERNAL THORACIC ARTERY: CASE REPORT  
AND LESSONS IN PENETRATING KNIFE WOUNDS TO THE CHEST AND ABDOMEN**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Thoraco-abdominal and transmediastinal injuries are the most challenging injuries faced by surgeons.

**Aim.** To acquaint medical practitioners with a clinical case of diagnosis and treatment of a rare variant of damage to the right internal thoracic artery in a thoraco-abdominal injury.

**Materials and methods.** We present a clinical case of a rare variant of damage to the right internal thoracic artery in a thoraco-abdominal injury, which was complicated by a massive hemothorax, shock and DIC syndrome.

**Results.** The work presents data on the examination and treatment of a patient with a thoraco-abdominal stab wound. A preliminary diagnosis was established: thoraco-abdominal stab wound on the right, hemorrhagic shock. The diagnosis was established based on the patient's complaints, medical history, physical examination data, available at the time of the examination, the results of laboratory and instrumental research methods. Damage to the liver, diaphragm, and internal thoracic artery was established intraoperatively. Clinical interest is not only the rarity of this injury - injury of the internal thoracic artery, but also the therapeutic and diagnostic tactics.

**Conclusions.** We consider this case interesting and instructive. Each wound should be evaluated from the point of view of possible injury of large vessels, in the projection of which location it is localized. The primary surgical treatment of the wound should be carried out under the strict control of an experienced surgeon, especially if the wound is located in the projection of a large vessel. The integrity of the vessel and the absence of bleeding must be confirmed! Intraoperatively, any finding should be taken into account, correlated with possible injuries, and interpreted clinically (provide a logical explanation that satisfies the clinical situation). The decision regarding treatment tactics should be made by the operating surgeon (or a board of surgeons), immediately based on the clinical situation. The surgeon must be reactive and flexible, and have the ability to quickly change the approach according to the findings.

**KEY WORDS:** *thoracoabdominal injury, internal thoracic artery injury, hemothorax, thoracotomy, diagnosis, treatment tactics*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Vasyl Pronin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy. V.N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody Sq, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: vapronin69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5170>

**Mariia Matvieienko**, MD, PhD, Assisstant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy. V.N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>,

**For citation:**

**Pronin V, Matvieienko M.** RIGHT THORACOABDOMINAL STAB INJURY PENETRATING WITH INJURY OF THE INTERNAL THORACIC ARTERY: CASE REPORT AND LESSONS IN PENETRATING KNIFE WOUNDS TO THE CHEST AND ABDOMEN. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:64–71. DOI: [10.26565/2313-6693-2023-46-07](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-07) (in Ukrainian)

**REFERENCES**

1. Fournier J, Salou-Regis L, Pauleau G, Goin G, de La Villeon B, Goudard Y. Evaluation of follow-up and long-term outcomes of gunshot and stab wounds in a French civilian population. Chinese journal of traumatology. 2022 Jul 1; 25 (4): 201–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjte.2022.04.002>

2. Fernandez-Moure J, Kessler J, Dabestani PJ, Asensio JA. Transmediastinal and Thoracoabdominal Injuries: Damage Control and Surgical Techniques for Their Management. In Management of Chest Trauma: A Practical Guide 2022 Aug 23 (pp. 177–209). Cham: Springer International Publishing. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-06959-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-031-06959-8_18)
3. Muchuweti D, Muguti E. Penetrating thoracoabdominal injuries from multiple-spiked spear stabbing: Case report and literature review. Clinical case reports. 2020 Jun; 8 (6): 1002–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2809>
4. Ahmed M, Mikael A, Gorski Y, Mahmoud A, Cordero R. Nonoperative Management of Penetrating Right Thoracoabdominal Injury. Cureus. 2021 May 22; 13 (5). DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.15170>
5. Kravchenko KV, Safonov VI, Bondarevskiy AO. Rezultaty likuvannia khvorykh z pislitratravmatychnym zghornutym hemotoraksom iz zastosuvanniam videoasystovanoi torakoskopii. Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk. 2011; 14 (56): 93–95. DOI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/75236>
6. Netter F. Atlas anatomii liudyny (pereklad Tsehelskoho A.A.). Lviv: Nautilus, 2004. 592 s.
7. Boiko VV, Lykhman VM, Syzyi MI, Makarov VV, Shevchenko OM, Hulciaieva DI, Lysytsyn LH. Diahnostychna ta khirurhichna taktyka pry tservikotorakalnykh poranenniakh. Klinichna khirurhiia. 2017; 7: 41–44. Dostupno na: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/171>
8. Agha RA, Borrelli MR, Farwana R, Koshy K, Fowler AJ, Orgill DP, et al. The SCARE 2018 statement: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. International Journal of Surgery. 2018 Dec 1; 60: 132–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.10.028>
9. Subcommittee AT, International ATLS Working Group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. The journal of trauma and acute care surgery. 2013 May; 74 (5): 1363–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31828b82f5>
10. Sankpal J, Rahul K, Phadke A, Sankpal S. Thoraco-abdominal impalement injury with two construction ironbars—A rare case report. International journal of surgery case reports. 2020 Jan 1; 68: 274–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.02.044>
11. Dajenah M, Ahmed F, Thabet A, Ghaleb K, Badheeb M, Dajenah Z. Thoraco-abdominal impalement injury with an iron rod: A case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2023 Mar 1; 104:107930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.107930>
12. Nicole P. Carbonell, Thomas E. Terndrup, Chapter 168 - Thoracostomy, Editor(s): Jill M. Baren, Steven G. Rothrock, John A. Brennan, Lance Brown, Pediatric Emergency Medicine, W.B. Saunders, 2008, Pages 1194-1200. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-141600087-7.50171-9>
13. Savioli G, Ceresa IF, Caneva L, Gerosa S, Ricevuti G. Trauma-induced coagulopathy: overview of an emerging medical problem from pathophysiology to outcomes. Medicines. 2021 Mar 24; 8 (4): 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines8040016>
14. Barbois S, Abba J, Guigard S, Quesada JL, Pirvu A, Waroquet PA, Reche F, Risse O, Bouzat P, Thony F, Arvieux C. Management of penetrating abdominal and thoraco-abdominal wounds: a retrospective study of 186 patients. Journal of visceral surgery. 2016 Aug 1; 153 (4): 69–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.05.003>
15. Matvieienko MS, Belozorov IV, Volkova YuV. Stan problemy atypovoho perebihu travmatychnoi khvoroby u khvorykh z tiazhkym stanom na moment nadkhodzhennia. Ukr. zhurn. medytsyny, biolohii ta sportu. 2020; 5 (3(25)): 201–207. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.201>
16. Er S, Tahtabasi M. Thoracoabdominal injuries after a bomb explosion: blast injuries and their clinical effects. European journal of trauma and emergency surgery. 2022 Feb; 48 (1): 273–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01539-2>

*Received: 01.18.2023*

*Accepted: 03.12.2023*

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



**REVIEW**

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-08

ВДК 618.14-002.28

**Khaskhachykh D. A.<sup>A, B, C, D</sup>, Potapov V. O.<sup>E, F</sup>**

docdhas@gmail.com

**INFLUENCE OF MICROBIAL COLONIZATION OF THE  
ENDOMETRY ON ITS FUNCTION AND DEVELOPMENT  
OF HYPERPROLIFERATIVE CONDITIONS**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Abstract.** The article provides an overview of literary sources that describe research on the microbiome of the endometrium in women of reproductive age. Thus, in many works, data is given indicating that the uterine cavity is not sterile. Various microorganisms can be found on the surface of the endometrium. So far, there is not enough research on microorganisms that can be considered a normal microbiome of the endometrium and its influence on the function and development of hyperproliferative processes of the endometrium in women. Many studies have proven the undoubted role of the uterine microbiome in the development of endometrial hyperplasia and other proliferative diseases. The cited studies indicate that 60 % of examined women with signs of microbial colonization caused by an infection of viral, bacterial, or fungal origin developed endometrial dysfunction, which led to the development of hyperproliferative processes. The study of the microbiocenosis of the uterine cavity in patients of reproductive age with various types of endometrial pathology indicates the role of certain pathogenic microflora in their occurrence. In all cases of atypical proliferation of the endometrium, an increase in the number of anaerobes up to 30 % was found among all isolated microorganisms, in particular, anaerobic bacteria of the genus *Bacteroides* spp. Representatives of the Enterobacteriaceae family (*E. coli*) and Gram-positive cocci (staphylococci and streptococci) prevailed among the aerobic flora. The largest spectrum of isolated microorganisms was found in patients with endometrial polyps. Studies of the immune system of the endometrium, which is formed to a greater extent due to the microbiome and directly participates in the cyclic changes of the endometrium, which are necessary for its physiological function during reproduction, are also presented. The immune system of the endometrium participates in the cyclic changes of the endometrium necessary for its physiological function in the process of reproduction. A proven factor is cells of the immune system and proper remodeling of spiral arteries, NK (neutrophil killer), T-lymphocytes and antigen-presenting cells (APC – antigen-presenting cell). A very important factor in the interaction between the gut microbiome and the immune system is the gut mucosa, and from this it can be inferred that similar connections may exist for the endometrium and its microbiome. Further studies of the state of the microbiome of the uterine cavity will allow adding information about its participation in functional processes and the pathogenesis of the development of hyperproliferative endometrial conditions.

**KEY WORDS:** *endometrial hyperplasia, proliferative processes, endometrial microbiome, microbial colonization of uterus, the immune system of the endomet*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Dmytro Anatolievich Khaskhachikh**, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at Dnipro State Medical University, 9, Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: docdhas@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>

**Valentin Oleksandrovich Potapov**, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at Dnipro State Medical University, 9, Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: potapov250352@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-7416>

**For citation:**

**Khaskhachykh DA, Potapov V O.** INFLUENCE OF MICROBIAL COLONIZATION OF THE ENDOMETRY ON ITS FUNCTION AND DEVELOPMENT OF HYPERPROLIFERATIVE CONDITIONS. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine».* 2023;46:72–79. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-08 (in Ukrainian)

## **INTRODUCTION**

Microbial colonization is significantly involved in the physiological functions of many organs, and changes in the microbiome can be accompanied by the development of various pathologies. In modern literature, there is a large number of publications and evidence that change the old opinion about the sterile environment of the uterine cavity. Microbial colonization of the endometrium and its metabolic activity is involved in various processes in the endometrium, important for the functioning of the endometrium and possibly for the normal development of pregnancy [1, 2]. Recent studies have investigated the relationship between the presence of bacteria in the uterus, the proliferative processes of the uterus, and reproductive difficulties and pregnancy complications [3, 4]. Most of the works are devoted to the relationship between the microbiome of the uterus and its influence on the immune system of the endometrium, which is an important factor in its proper function [5, 6]. It has been proven that bacteria can also affect the morphology of cells and tissue of the endometrium, and protect against the penetration and reproduction of pathogenic types of microorganisms. This makes the microbiome of the endometrium essential for the regeneration of the endometrium in the proliferative phase and the subsequent susceptibility of the endometrium to embryo implantation, as well as to the development of hyperproliferative processes [5, 7]. There are still few studies evaluating the influence of the endometrial microbiome on the development of endometrial hyperplasia, and there is very little useful information on the microbial colonization of the mucous membranes and their functions.

## **THE AIM OF THE STUDY**

A literature review to study the impact of changes in the endometrial microbiome on its function and the development of endometrial hyperproliferative processes in women.

## **MATERIALS AND METHODS**

Literature sources and patent search materials were used. Methods are applied: information-search, bibliographic, comparative analysis.

## **RESULTS AND THEIR DISCUSSION**

At the general level, there is a certain relationship between microbes and humans, which is called symbiosis. A constant supply of nutrients is important for microbes, and the host uses the contribution of microbes for a number of physiological processes – homeostasis of epithelial cells, the function of the mucous membrane and a natural barrier against colonization by pathogenic bacteria.

Bacterial colonization also plays a significant role in modeling host immunity. Metagenomic analysis gave rise to extensive studies of natural colonization of the human body and demonstrated the presence of microbes in such cavities of the woman's body, which were initially considered completely sterile, until convincing evidence of colonization of the uterine mucosa in the absence of inflammation and other pathological changes was proven. The presence of microbes was often not noticed, or their presence was not paid attention to, because there were no effective methods of obtaining biological material from the uterus and preventing its contamination with the external environment. The frontier of research in this field has been the obtaining of samples and the technology to prove and identify all microorganisms present. Currently, there is a growing number of studies that provide important information about the endometrial microbiome [8–10].

A condition for a safe symbiosis between a host and a bacterium is the definition of a space for their growth – a niche – and compliance with a certain defined limit of their persistence. The penetration of microorganisms into host tissues must be limited in some way to prevent the transition from the saprophytic or opportunistic state of microorganisms to the development of an inflammatory reaction [11]. Three types of immunological barrier necessary for this homeostasis have been described:

- the anatomical layer of the endometrium, which prevents the penetration of bacteria;
  - state of the immune system;
  - protection mediators limiting direct contact between bacteria and epithelium;
  - quick elimination of bacteria that penetrate through the barrier.
- In endometrium, all these requirements are currently met [12]. The undamaged

secretory endometrium is an anatomical barrier firmly connected to the myometrium for the penetration of bacteria into the underlying layers of the uterus.

Endometrium and endometrial fluid (EF – endometrial fluid) contain molecules of antimicrobial peptides (AMP – antimicrobial peptides). Their levels fluctuate during the menstrual cycle. One of the AMPs is an inhibitor of leukocyte secretion of proteases, which have a bactericidal effect on gram-negative bacteria (*Escherichia coli*) and gram-positive bacteria, such as (*Staphylococcus aureus*) [13–15].

Lymphocytes are present in the endometrium at all stages of the menstrual cycle, which can quickly respond to the invasion of microorganisms. Thus, the endometrium is a safe niche for symbiotic bacteria similar to the intestinal mucosa.

Standard studies used to identify the presence of bacteria in the uterine cavity are culture methods on specific media, which are mainly used in the diagnosis of inflammation.

However, for the qualitative and quantitative characterization of all types of bacteria in the microbiome, one culture method is not sufficient. This is due to the fact that the samples are most often dominated by aerobic microflora, which gives rapid growth, in contrast to those types of bacteria that grow slowly, which requires specific conditions for their cultivation. Molecular genetic methods gave a new impetus to the identification of various bacteria of the uterine cavity. Mitchell et al. [14] examined endometrial fluid samples by quantitative polymerase chain reaction (PCR) for the presence of 12 species of bacteria and demonstrated differences in their representation in the vaginal environment and endometrium. The presence of bacteria was detected in 95 % of the tested samples. *Atopobium vaginae* was more often detected in the vagina. *Lactobacillus iners* were present in the endometrial fluid. Further studies used FISH methods (fluorescent in-situ hybridization) or sequencing of the characteristic hypervariable region of 16S ribosomal RNA for certain species of bacteria [8].

Decidualization and transformation of the endometrium are influenced not only by cyclic changes of ovarian steroids, but also by cells and agents involved in the receptive

state – the window of implantation, which is largely provided by the immune system. There are significant changes in endometrial stromal fibroblasts and epithelial cells, the cellular cytoskeleton changes and is modified with the construction of the plasma membrane. Changes in adhesion molecules – integrins and L-selectin ligands were proven (L-selectin ligands are present in the endometrial epithelium, L-selectin receptors are involved in blastocyst invasion and trophoblast formation). Analysis of the proteome of intrauterine secretion provides important information [5]. Already at this stage, disorders can arise that lead to abnormal vascularization of the placenta and subsequent pregnancy complications, preeclampsia and fetal growth restriction. Thus, the endometrium plays a key role for physiological placentation and the physiological course of pregnancy. The microbiome and its products can thus participate in the implantation and placentation of the embryo [4].

The immune system of the endometrium participates in the cyclic changes of the endometrium, which are necessary for its physiological function in the process of reproduction [15]. The proven factor is the cells of the immune system and the correct remodeling of spiral arteries, NK (neutrophil killer), T-lymphocytes and antigen-presenting cells (APC – antigen-presenting cells). A very important factor in the interaction between the gut microbiome and the immune system is the intestinal mucosa [16, 17], and possible analogous connections for the endometrium and its microbiome can be deduced from them.

Endometrial killer neutrophils (eNK) make up the majority of the immune system cells present in the endometrium – approximately 70 %. Phenotypically and functionally, eNK differ from natural killer cells of peripheral blood, decidual natural killer cells (DNA) [18]. The endometrium is dominated by eNK cells that do not produce cytolytic cytokines, only a very small proportion represents NK cells that destroy infected cells. DNA cells produce a large number of cytokines – for example, interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), which can be involved in the initial implantation and formation of the placenta. eNK and DNA, as well as intestinal

NK cells, which are constantly exposed to the intestinal microbiome, differ from pbNK cells in that they do not produce cytotoxic perforins and other cytotoxic substances [19]. In particular, APC cells (antigen presenting cells). Macrophages and dendritic cells (DC - dendritic cells) make up approximately 10–20 % of endometrial leukocytes. ARS integrate individual stimuli, including microbial ones, and are key to initiating an adequate immune system response. During the menstrual cycle, the number of macrophages increases and reaches a peak at the end of the secretory phase. By producing LIF (leukemia inhibitor factor), they participate in the fucosylation of surface structures important for the establishment of the trophoderm, and thus for the receptivity of the endometrium. Macrophages present in the intestinal mucosa and exposed to the gut microbiome also differ in many functional parameters from peripheral blood macrophages. This was proven by a significant decrease in their ability to initiate an inflammatory reaction [20–22].

T cells represent another important cell fraction of the immune system present in the endometrium. Outside of pregnancy, they are stored in the deeper layers of the endometrium for the formation of the placenta shortly after implantation. There is also evidence that the microbiome influences the «tuning» of certain groups of T cells. One of the known vectors between the microbiome and T-lymphocytes of the host is polysaccharide A (PSA), obtained from the capsule of *Bacteroides fragilis* [23]. An important role is played by T-regulatory cells of the mucous membrane, which are involved in maintaining the homeostasis of the microbiome and increasing the tolerance of the local immune system. T-regulatory cells of the intestinal mucosa are activated by many commensals – for example, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Flexistipes*, *Clostridium*. A similar mechanism can also be used to program the immune system of the endometrium in connection with implantation and placentation of the embryo [24].

Cytokines and chemokines produced by the immune system and endometrial cells are an important factor in the physiology of the menstrual cycle and the development of endometrial hyperplasia. In the second phase of the menstrual cycle, the number of pro-

inflammatory Th1 cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  increases, which lead to the activation of cells of the immune system and possibly participate in the secretory transformation of the endometrium. Chemokine CCL2 is also an important factor produced by endometrial stromal cells that attracts monocytes, T cells, and endometrial dendritic cells. Secretion of CCL2 has also been demonstrated in decidual cells obtained in the first trimester of pregnancy, where it ensures a local balance of T cells and dendritic cells [25, 26].

The microbiome has been shown to be an important factor in establishing baseline CCL2 production and induction of plasmacytoid dendritic cell homeostasis [22]. Mechanisms of innate and adaptive immunity are involved in maintaining the physiological balance between the presence of the microbiome and the activity of the immune system. It is necessary to maintain the border with the physiological microbiome and effectively eliminate pathogens [27]. The innate immune system includes PRR receptors (pattern recognition receptors), which are able to recognize characteristic features of microbes, pathogens – PAMPs (pathogen-associated molecular). PAMPs are most often cell wall molecules – lipopeptides, proteoglycans or lipopolysaccharides. PAMPs are derived from microorganisms and thus cause inflammation in response to infections. One well-known PAMP is lipopolysaccharide (LPS), which is found on the outer cell wall of gram-negative bacteria. DAMPs originate from host cells, including tumor cells, dead or dying cells, or products released from cells in response to signals such as hypoxia. Because DAMPs originate from host materials, they cause so-called sterile inflammatory responses. DAMPs are often generated or exposed in environments of trauma, ischemia, or tissue damage and do not require the presence of a pathogenic infection [27–29].

These environments are created in situations such as myocardial infarction, cancer, autoimmune diseases, and atherosclerosis. Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs) and C-type lectin receptors such as selectins, collectins and proteoglycans belong to the most famous PRRs [26]. TLR activation induces nuclear factor kappa-B, which initiates a cascade of inflammatory responses. PPDs form the first

line against STDs (sexually transmitted diseases) and other pathogens that can enter the uterus from the vaginal environment. Epithelial and stromal cells of the endometrium express numerous TLRs and other PRRs in contact, thus, with PAMPs can initiate an intense inflammatory process [27]. It has been shown that NLR and TLR are involved in the regulation of the microbiome and endometrium in the periconceptual period [26–29]. New discoveries in this area can contribute to improving the results of treatment of proliferative processes of the endometrium, as well as fertility disorders.

Stable colonization of commensal bacteria protects the host from pathogens because the physiological microbiome is better adapted to its niche than invasive pathogens. Commensal bacteria in their environment competitively reduce the amount of nutrients for pathogens, their mutual symbiosis prevents the penetration of pathogens into their niche. Commensal bacteria also stimulate TLRs and contribute to their ability to respond to PAMP possible pathogens [27]. By a similar mechanism, the endometrium can protect its microbiome. Another very important factor of protection is the layer of epithelial cells and its strength. An intact epithelium prevents the penetration of bacteria into the mucosal stroma and their contact with the immune system. Drawing an analogy with the intestinal microbiome, in which the microbiome affects the structure and differentiation of the intestinal epithelium, it can be assumed that the microbiome in the endometrium may also play an important role in supporting endometrial regeneration and the development of endometrial hyperplasia [24]. But this question needs more careful research. The main factor in the development of hyperplastic processes of the endometrium is disturbances in the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which lead to absolute or relative hyperestrogeny and insufficient progesterone influence [4].

Proliferative changes persist in the endometrium, which, with long-term estrogen stimulation, acquire the character of hyperplasia. Also, endometrial hyperplasia can be the cause of the development of endometrial cancer, which is the most

common gynecological malignancy [2,23–25]. In 20–25 % of cases, endometrial hyperplasia with atypia is the basis for the formation of malignant endometrial tumors, therefore, the study of all possible factors influencing the induction of endometrial proliferation is an urgent goal of modern research [5].

While estrogen stimulation is considered the main etiological risk factor for the development of endometrial hyperplasia, immunosuppression and infection may also be involved in the development of this condition [7,26–28].

It is believed that immune disorders that can lead to endometrial hyperplasia are caused by viral and bacterial infectious agents in more than 60 % of cases [8, 29].

The study of the microbiocenosis of the uterine cavity in patients of reproductive age with various types of endometrial pathology indicates the role of certain pathogenic microflora in their occurrence. In all cases of non-atypical proliferation of the endometrium, an increase in the number of anaerobes up to 30 % was found among all isolated microorganisms, in particular, anaerobic bacteria of the genus *Bacteroides* spp. Representatives of the Enterobacteriaceae family (*E. coli*) and Gram-positive cocci (staphylococci and streptococci) prevailed among the aerobic flora. Patients with endometrial polyps showed the largest spectrum of isolated microorganisms [2, 9].

## CONCLUSION

Numerous studies testify to the important role of chronic persistence of infection in the development of endometrial hyperproliferative processes [2, 15].

It is believed that immune disorders that can lead to endometrial hyperplasia are caused by viral and bacterial infectious agents in more than 60 % of cases [16].

Proliferation always exists in the foci of inflammation as a protective compensatory mechanism that works until the complete destruction or eradication of the pathogenic agent. It has been proven that in the conditions of a long-term chronic inflammatory process, the cell-genetic apparatus is exhausted, which leads to atypia and malignancy [17, 18].

## REFERENCES

1. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):393–415. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
2. Khaskhachykh D, Potapov V. Impact of changes in the vaginal microbiome and chronic endometritis on the initiation of hyperplastic processes of the endometrium in women. *USMJ*. 2022; 134 (4): 22–28. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(134\).2022.22-28](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(134).2022.22-28)
3. Buck VU, Windoffer R, Leube RE, Classen-Linke I. Redistribution of adhering junctions in human endometrial epithelial cells during the implantation window of the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol*. 2012;137(6):777–790. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0929-0>
4. Buck VU, Windoffer R, Leube RE, Classen-Linke I. Redistribution of adhering junctions in human endometrial epithelial cells during the implantation window of the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol*. 2012;137(6):777–790. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0929-0>
5. Dvořan M, Vodička J, Dostál J, Hajdůch M, Džubák P, Pešková M, Pilka R. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Implantace a diagnostika receptivity endometria*. *Ceska gynekologie*. 2018; 83 (4): 291–298. PMID: 30441961.
6. Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2015; 104 (6): 1364–1371. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.012>
7. Franasiak JM, Scott RT. Endometrial microbiome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29 (3): 146–152. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000357>
8. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33 (1): 129–136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
9. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, Yanortsang TB, Yang L, Jupp R, Mathis D, Benoist C, Kasper DL. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*. 2017; 168 (5): 928–943. e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.022>
10. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336 (6086):1268–1273. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>
11. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Nov 13; 139 (3): 485–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>
12. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug; 17 (8): 508–517. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>
13. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril*. 2017 Mar; 107 (3): 813–820. e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>
14. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 May; 212 (5): 611. e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>
15. Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto VY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2000 Dec; 74 (6): 1118–24. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01624-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01624-1)
16. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):32-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>. PMID: 28625375.
17. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017 Jul 5; 26 (1): 110–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>
18. Power ML, Quagliari C, Schulkin J. Reproductive Microbiomes: A New Thread in the Microbial Network. *Reprod Sci*. 2017 Nov; 24 (11): 1482–1492. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719117698577>
19. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, Sweeney EL, Knox CL, Lambers DS, Jobe AH, Chougnet CA, Kallapur SG, Aagaard KM. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 May; 214 (5): 627. e1-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.193>
20. Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Mencacci A, Bistoni F, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, Angelini A. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2007 Sep; 24 (9): 395–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-007-9146-5>

21. Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Mencacci A, Bistoni F, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, Angelini A. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2007 Sep; 24 (9): 395–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-007-9146-5>
22. Swiecki M, Miller HL, Sesti-Costa R, Cella M, Gilfillan S, Colonna M. Microbiota induces tonic CCL2 systemic levels that control pDC trafficking in steady state. *Mucosal Immunol.* 2017 Jul; 10 (4): 936–945. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.99>
23. Khaskhachykh D, Potapov V. Molecular mechanisms of the endometrial hyperplasia of the endometrial therapy on the basis of the study of receptor expression, cell markers of proliferation, differentiation and apoptosis of the endometrial cells in the hormone's dependent signal path. *Grail of Science.* 2022; 12–13: 620–623. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.29.04.2022>
24. Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol.* 2005 Feb; 53 (2): 65–76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00248.x>
25. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4 (3): a006049. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006049>
26. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012; 249 (1): 158–175. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
27. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22 (2): 240–273. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
28. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007; 81(1): 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
29. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem.* 2014; 289 (51): 35237–35245. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.619304>

*Received: 04.11.2023*

*Accepted: 05.20.2023*

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

---

**Хасхачих Д. А.** <sup>A, B, C, D</sup>, **Потапов В. О.** <sup>E, F</sup>

docdhas@gmail.com

## **ВПЛИВ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ НА ЙОГО ФУНКЦІЮ І РОЗВИТОК ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ СТАНІВ**

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті;  
E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

---

**Анотація.** У статті наведено огляд літературних джерел, в яких викладені дослідження мікробіому ендометрію у жінок репродуктивного віку. Так, в багатьох роботах наведені дані, що вказують на те, що порожнина матки не є стерильною. На поверхні ендометрію можуть знаходитися різноманітні мікроорганізми. Поки що не має достатньо досліджень, щодо мікроорганізмів, які можна вважати нормальним мікробіомом ендометрію і його впливу на функцію та розвиток гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок. Багатьма дослідженнями доведено безсумнівну роль мікробіому матки на розвиток гіперплазії ендометрію й інших проліферативних захворювань. Приведені дослідження вказують, що у 60 % обстежених жінок з ознаками мікробної колонізації, викликаною інфекцією вірусного, бактеріального або грибового походження, спостерігався розвиток дисфункції ендометрію, що призводив до розвитку гіперпроліферативних процесів. Вивчення мікробіоценозу порожнини матки у пацієток репродуктивного віку з різними видами патології ендометрію вказує на роль певної патогенної мікрофлори в їх виникненні. У всіх випадках нетипової проліферації ендометрію виявлено збільшення кількості анаеробів до 30 % серед усіх виділених мікроорганізмів, зокрема анаеробних бактерій роду *Bacteroides* spp. Серед аеробної флори переважали представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) та грампозитивні коки (стафілококи та стрептококи). У пацієток з поліпами ендометрію виявлено найбільший спектр ізолюваних мікроорганізмів. Також приведені дослідження імунної системи ендометрію, що формується більшою мірою за рахунок мікробіому і бере безпосередню участь в циклічних змінах ендометрію, що необхідні для його фізіологічної

функції в процесі відтворення. Імунна система ендометрія бере участь у циклічних змінах ендометрію, необхідних для його фізіологічної функції в процесі репродукції. Доведеним фактором є клітини імунної системи та правильне ремоделювання спіральних артерій, НК (нейтрофільний кілер), Т-лімфоцити та антигенпрезентуючі клітини (APC – antigen-presenting cell). Дуже важливим фактором у взаємодії між мікробіомом кишківника та імунною системою є слизова оболонка кишківника, і з неї можна зробити висновок про можливі аналогічні зв'язки для ендометрію та його мікробіому. Подальші дослідження стану мікробіому порожнини матки, дозволять доповнити інформацію щодо його участі в функціональних процесах та патогенезі розвитку гіперпроліферативних станів ендометрію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *гіперплазія ендометрія, проліферативні процеси, мікробіом ендометрія, мікробна колонізація матки, імунна система ендометрія*

#### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРАХ**

**Дмитро Анатолійович Хасхачих**, к. мед. н., доцент, кафедра акушерства та гінекології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: docdhas@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>

**Валентин Олександрович Потапов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедрою акушерства та гінекології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: potapov250352@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7498-7416>

#### **Для цитування:**

Хасхачих ДА, Потапов ВО. ВПЛИВ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ НА ЙОГО ФУНКЦІЮ І РОЗВИТОК ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ СТАНІВ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:72–79. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-08

*Отримано: 11.04.2023  
Прийнято до друку: 20.05.2023*

**Конфлікт інтересів:** *відсутній.*



**Ковальчук Т. А.**

tetianakovalchuk@gmail.com

## **ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНИХ ТРАНЗИТОРНИХ ВТРАТ СВДОМОСТІ У ДІТЕЙ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ**

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** Будь-яке гостре, рецидивуюче чи хронічне захворювання може бути причиною численних змін у різних сферах життя дитини, від щоденних обов'язків до емоційного та когнітивного розвитку, самооцінки та стосунків з іншими людьми, та може негативно впливати на її контакти з однолітками, функціонування в школі чи сім'ї.

**Метою роботи** був пошук сучасних наукових досягнень у сфері дослідження якості життя серед дітей із транзиторними втратами свідомості та їх родин для кращого розуміння стану проблеми та можливостей використання даного показника в оцінці ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Для пошуку використовували терміни: «синкопе», «епілепсія», «психогенні транзиторні втрати свідомості» та «якість життя» і «діти» у базах даних PubMed Medline й Scopus. До пошуку були залучені англійські повнотекстові статті, опубліковані у період з січня 2013 року по грудень 2022 року.

**Результати** проведеного аналізу дають усі підстави вважати, що впродовж останніх 10 років були опубліковані чисельні дослідження щодо особливостей формування якості життя у дітей із епілепсією і лише одне вивчало показники якості життя серед дітей із вазовагальними синкопе. Незважаючи на типово доброякісну етіологію цього захворювання, діти піддаються високому ризику погіршення психологічного здоров'я після перенесеного епізоду синкопе. Встановлення діагнозу епілепсії в ранньому дитинстві має глибокий вплив на психологічний і фізичний розвиток дитини. Важливо те, що епілепсія уповільнює досягнення дитиною незалежності та ускладнює соціальні стосунки і когнітивні процеси. Ряд авторів звернули увагу на відсутність взаємозв'язку між якістю життя та частотою психогенних неепілептичних станів у дітей і довели ключовий вплив депресії й супутніх соматоформних розладів на погіршення даного показника.

**Висновки.** Вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, є важливим інструментом дослідження впливу захворювання на ключові аспекти повсякденної життєдіяльності дитини та членів її сім'ї, який дозволяє ефективно розпізнавати симптоми з метою своєчасної їх корекції, є кінцевою точкою в оцінці ефективності лікувально-профілактичних заходів та якості наданих послуг в системі охорони здоров'я в цілому. Актуальність подальших досліджень якості життя у дітей із різними видами синкопе обумовлена вкрай обмеженими результатами спостережень у даній групі пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синкопе, епілепсія, психогенні транзиторні втрати свідомості, якість життя, діти

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА**

**Тетяна Анатоліївна Ковальчук**, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; адреса: Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2455-3278>

*Для цитування:*

**Ковальчук Т. А.** ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНИХ ТРАНЗИТОРНИХ ВТРАТ СВДОМОСТІ У ДІТЕЙ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:80–88. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-09

## **ВСТУП**

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (ЯЖПЗ) – це медичний термін, що стосується якості життя (ЯЖ) з позиції здоров'я, та є таким, що відображає вплив хвороби і лікування на повсякденне функціонування, а також само усвідомлення власного здоров'я на здатність людини жити повноцінним життям [1]. Будь-яке гостре, рецидивуюче чи хронічне захворювання може бути причиною чисельних змін у різних сферах життя дитини, від щоденних обов'язків до емоційного та когнітивного розвитку, самооцінки та стосунків з іншими людьми, може негативно впливати на її контакти з однолітками, функціонування в школі чи сім'ї [2–4]. ЯЖПЗ є важливим аспектом оцінки медичних послуг у сфері охорони здоров'я та розуміння тягаря хвороби у житті дитини [5, 6].

Існують значні відмінності в тому, як опікуни пацієнтів з хронічними захворюваннями, у порівнянні зі здоровими, адаптуються до вимог щодо догляду за дітьми, а також впливу хронічного стресу на їх функціонування у повсякденному житті [7–9]. На сучасному етапі розвитку та реформування системи охорони здоров'я пріоритетом у наданні якості медичних послуг залишається не лише ефективність лікування, але і ЯЖ пацієнта, його сім'ї та законних опікунів [10, 11].

За останні 2 десятиліття було досягнуто суттєвого успіху у розумінні різних аспектів проблеми діагностики та лікування транзиторних втрат свідомості (ТВС). Значна частина цього прогресу полягає у формуванні чітких критеріїв, які є необхідними для постановки синкопе. Останні рекомендації Європейської асоціації кардіологів (European Society of Cardiology 2018) щодо діагностики та

лікування синкопе визначають ТВС як стан реальної або очевидної втрати свідомості, що характеризується амнезією впродовж періоду без свідомості, відсутністю нормального рухового контролю, втратою чутливості та короткою тривалістю. Усі ТВС нетравматичного походження розділяють на синкопе (рефлекторні, внаслідок ортостатичної гіпотензії та кардіогенні) і несинкопальні ТВС – епілепсія, психогенні ТВС (психогенні псевдосинкопе; психогенні неепілептичні стани) та інші рідкісні причини [12].

## **МЕТА**

Метою дослідження був пошук сучасних наукових досягнень у сфері дослідження ЯЖПЗ серед дітей із ТВС та їх родин для кращого розуміння стану проблеми та можливостей використання ЯЖ в оцінці ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів у цієї групи пацієнтів.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У даному підрозділі огляду літератури предметом пошуку сучасних наукових досліджень була ЯЖ у дітей, їх батьків та сімей в цілому після перенесеного епізоду ТВС. Для пошуку використовували терміни: «синкопе», «епілепсія», «психогенні ТВС» та «ЯЖ» і «діти» у базах даних PubMed Medline й Scopus. До пошуку були залучені англomовні повнотекстові статті, опубліковані у період з січня 2013 року по грудень 2022 року. Результати наукового пошуку представлені на рисунку 1 у вигляді блок-схеми PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [13].

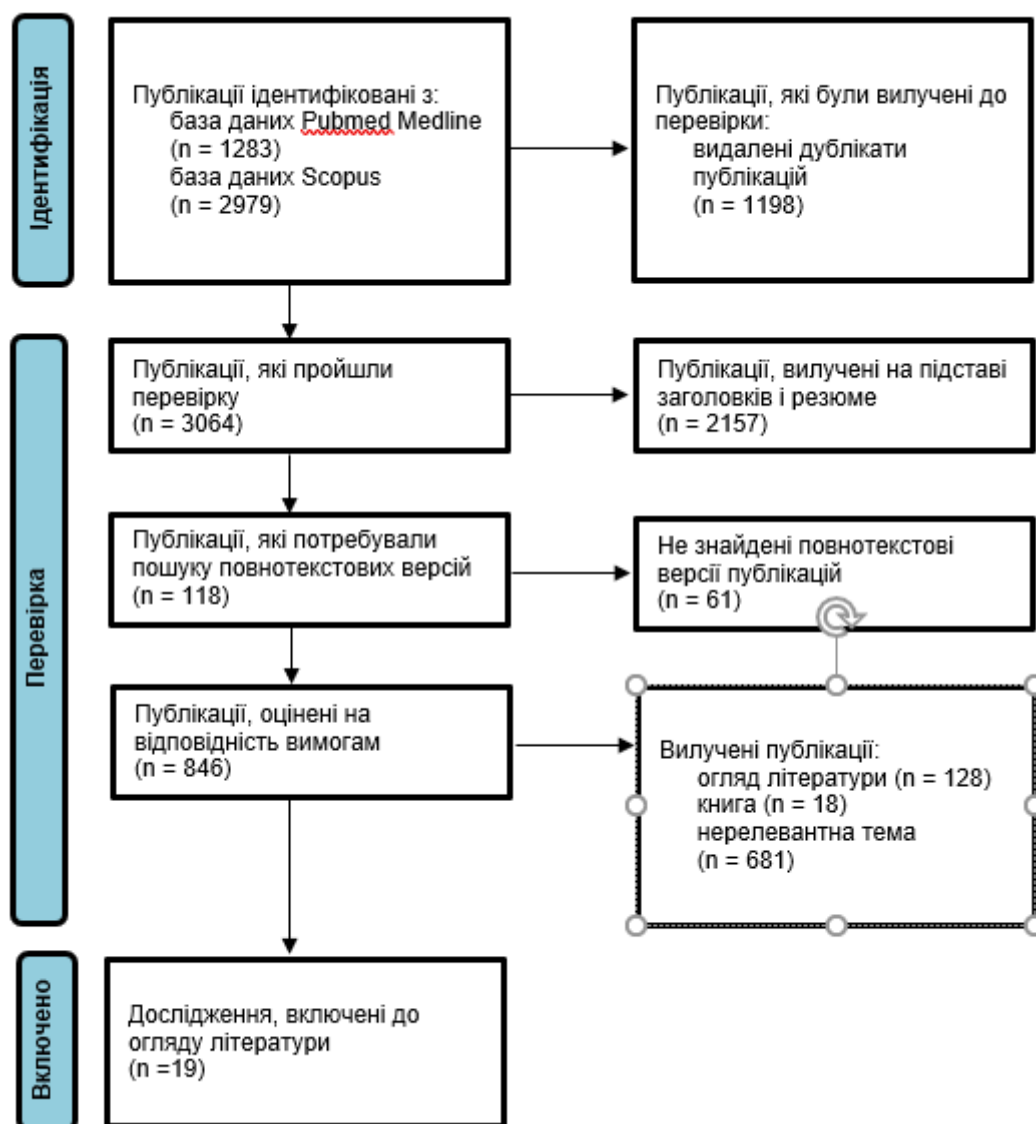


Рис. 1. Блок-схема PRISMA етапів відбору наукових публікацій з тематики дослідження ЯЖ у дітей із ТВС

Fig. 1. PRISMA flow diagram of the scientific publications research steps on the topic of quality of life in children with transient loss of consciousness

В цілому було ідентифіковано 4262 наукові публікації – 1283 у базі даних PubMed Medline та 2979 у Scopus. В подальшому 1198 публікацій були вилучені з дослідження через дублікати. Після процедури перевірки 3064 публікацій, 3045 із них були вилучені з пошуку на підставі нерелевантних тематик досліджень, відсутності повнотекстових версій статей та результатів власних досліджень. Як наслідок, 19 наукових публікацій пройшли перевірку на відповідність предмету пошуку та відображені у таблиці 1.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Результати проведеного пошуку дають усі підстави вважати, що впродовж останніх 10 років були опубліковані чисельні дослідження щодо особливостей формування ЯЖ у дітей із епілепсією і лише одне дослідження вивчало показники ЯЖПЗ серед дітей із вазовагальними синкопе. Так, Grimaldi Carpitello T. Et al. виявили значний рівень згоди у оцінці ЯЖ між батьками та дітьми, які страждають на вазовагальні синкопе, при чому рівень згоди зростав з віком

дитини щодо фізичного здоров'я, але знижувався з віком щодо психосоціального благополуччя. Загалом результати дослідження свідчили про те, що діти із вазовагальними синкопе, незважаючи на типово доброякісну етіологію цього захворювання, піддаються високому ризику погіршення психологічного здоров'я [28]. Жодних інших наукових повідомлень щодо впливу вазовагальних синкопе, синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії чи кардіогенними синкопе на показники ЯЖ у дітей виявлено не було.

Доведено, що у дорослих із вазовагальними синкопе достовірно частіше мають місце підвищена тривожність, депресія та низька ЯЖПЗ [33, 34]. На ЯЖ у цій групі пацієнтів найчастіше впливають частота

синкопальних станів і час з моменту останнього епізоду непритомності [35]. Дослідження Jorge J., et al. не підтвердило гіпотезу про те, що отримана травма після падіння у дорослих пацієнтів із вазовагальними синкопе впливає на ЯЖ людини [36]. В одному з пілотних рандомізованих контрольованих досліджень пацієнти з рецидивуючими вазовагальними синкопе, які регулярно проходили курси психотерапії, мали значне зниження частоти рецидивів синкопе і, як наслідок, покращення ЯЖ протягом одного року спостереження [37]. Таким чином, методологію дослідження ЯЖ у пацієнтів із синкопе можна розглядати як важливий метод оцінки ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів [38, 39].

Таблиця 1

Table 1

**Дослідження ЯЖПЗ серед дітей та їх батьків і членів сімей після перенесеного епізоду ТВС**  
**Study of health-related quality of life among children, their parents and family members after an episode of transient loss of consciousness**

Дослідження	Країна, рік	Характеристика ЯЖ
Rozensztrauch A., et al. [14]	Польща, 2022	<b>Епілепсія</b> має значний негативний вплив на ЯЖ дітей та функціонування їх сімей.
Furuichi, Y., et al. [15]	Японія, 2021	Рання психосоціальна підтримка та ефективне лікування дитячої <b>епілепсії</b> покращують ЯЖПЗ.
Pachange P. N., et al. [16]	Індія, 2021	Вік дитини, вік першого епізоду та вік з моменту останнього нападу впливають на ЯЖПЗ у дітей із <b>епілепсією</b> .
Aronu, A.E., et al. [17]	Нігерія, 2021	У дітей із <b>епілепсією</b> має місце погіршення усіх сфер ЯЖ; предикторами зниження ЯЖ є вік, стать і соціально-економічний статус пацієнта.
Sirtbaş G., et al. [18]	Турція, 2021	<b>Епілепсія</b> має негативний вплив на фізичний і психосоціальний стан дітей.
Pokharel R., et al. [19]	Непал, 2021	Догляд за дітьми з <b>епілепсією</b> пов'язаний із погіршенням психосоціального здоров'я батьків і членів родини; ЯЖ батьків може впливати на результат лікування епілепсії.
Malhi P., et al. [20]	Індія, 2021	ЯЖПЗ суттєво нижча у дітей із <b>епілепсією</b> та психопатологією і низькою когнітивною функцією.
Flewelling, K. D., et al. [21]	США, 2020	Депресія, а не частота нападів, пов'язані з погіршенням загального функціонування молодих людей із <b>психогенними неепілептичними станами</b> .
Koc, G., et al. [22]	Турція, 2019	Матері дітей з <b>епілепсією</b> мають низькі показники психологічного здоров'я порівняно з батьками, а також емоційного благополуччя та ЯЖ в цілому порівняно з матерями здорових дітей.
Nagabushana, D.S., et al. [23]	Індія, 2019	ЯЖ у дітей із <b>епілепсією</b> погіршують політерапія, неефективність терапії та її побічні ефекти, госпіталізація і затримка розвитку.
Bilgiç A., et al. [24]	Турція, 2018	<b>Епілепсія</b> пов'язана з поганим психіатричним статусом і низькою ЯЖ у дитинстві.
Fong C.Y., et al. [25]	Малайзія, 2018	Рівень узгодженості ЯЖ між батьками та дітьми з <b>епілепсією</b> є низьким або помірним; висока частота нападів або фокальні напади супроводжуються погіршення ЯЖПЗ.

Jain P., et al. [26]	Канада, 2018	ЯЖПЗ дитини з <b>епілепсією</b> та настрій опікуна є важливішими корелятами ЯЖ опікуна, ніж тяжкість терапевтично резистентних епінападів.
Radović N.I., et al. [27]	Монтенегро, 2017	ЯЖ підлітків з <b>епілепсією</b> визначається тяжкістю захворювання, віком і статтю.
Grimaldi Capitello T., et al. [28]	Італія, 2016	Діти із <b>вазовагальними синкопе</b> демонструють статистично значущу згоду зі своїми батьками щодо сприйняття ЯЖПЗ.
Liu, X., et al. [29]	Китай, 2015	<b>Епілепсія</b> має серйозний вплив на ЯЖ дітей; вік, часті напади і тривалий перебіг хвороби пов'язані з низьким рівнем ЯЖ.
Cianchetti C., et al. [30]	Італія, 2015	Батьківські побоювання відіграють роль у погіршенні ЯЖ у дітей із <b>епілепсією</b> і не завжди відображають тяжкість захворювання.
Ibinga E., et al. [31]	Габон, 2015	<b>Епілепсія</b> впливає на чисельні аспекти життя дитини та її батьків.
Akdemir D., et al. [32]	Турція, 2013	У дітей із <b>психогенними неепілептичними станами</b> порушені фізичне здоров'я, емоційне та шкільне функціонування; частота нападів і їх тривалість з показниками ЯЖ не корелюють.

Доведено, що у дорослих із вазовагальними синкопе достовірно частіше мають місце підвищена тривожність, депресія та низька ЯЖПЗ [33, 34]. На ЯЖ у цій групі пацієнтів найчастіше впливають частота синкопальних станів і час з моменту останнього епізоду непритомності [35]. Дослідження Jorge J., et al. не підтвердило гіпотезу про те, що отримана травма після падіння у дорослих пацієнтів із вазовагальними синкопе впливає на ЯЖ людини [36]. В одному з пілотних рандомізованих контрольованих досліджень пацієнти з рецидивуючими вазовагальними синкопе, які регулярно проходили курси психотерапії, мали значне зниження частоти рецидивів синкопе і, як наслідок, покращення ЯЖ протягом одного року спостереження [37]. Таким чином, методологію дослідження ЯЖ у пацієнтів із синкопе можна розглядати як важливий метод оцінки ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів [38, 39].

Результати досліджень ЯЖПЗ у різних групах синкопе теж різняться між собою. Так, Hall J. et al. довели, що у дорослих з синдромом постуральної ортостатичної тахікардії рееструються нижчі показники фізичного та загального здоров'я, ніж у пацієнтів із вазовагальними синкопе, при цьому сфери емоційного здоров'я суттєво

не відрізняються між двома групами [40]. Kim N. et al. встановили, що наявність ортостатичної гіпотензії є незалежною детермінантою погіршення ЯЖ у дорослих [41]. На додаток, дослідження Gallop K. et al. демонструє тягар ортостатичної гіпотензії як для літніх людей з синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії, так і опікунів, а також підкреслює потенційну користь фармакологічного лікування не лише для пацієнтів, але й осіб, які забезпечують їх догляд [42].

Як уже зазначалося раніше, у дітей ЯЖПЗ залежить від багатьох факторів. У випадку пацієнтів із епілепсією деякі з цих факторів безпосередньо пов'язані з частими нападами та побічними ефектами прийнятих ліків [19, 43]. Встановлення діагнозу епілепсії в ранньому дитинстві має глибокий вплив на психологічний і фізичний розвиток дитини. Важливо те, що епілепсія уповільнює досягнення дитиною незалежності та ускладнює соціальні стосунки і когнітивні процеси [14, 24].

Існує потреба у детальному аналізі ЯЖ дитини з епілепсією, оскільки вивчення її психосоціального функціонування повинне забезпечити своєчасні та ефективні дії у догляді за цими пацієнтами. Дослідження ЯЖ у дітей з епілепсією можуть сприяти потенційному покращенню не лише догляду, але і допоможуть потенціувати

нові моделі підтримки у роботі з дітьми та їх опікунами [44, 45]. Забезпечення ефективного лікування та адекватних умов для гармонійного розвитку дитини призводять до поліпшення життєдіяльності хворого та зменшення негативного впливу захворювання на функціонування сім'ї [26, 46]. Загалом, комплексне лікування педіатричної епілепсії має бути зосереджене на покращенні ЯЖ дитини шляхом усунення поведінкових, академічних та психосоціальних труднощів. Очевидно, що мультидисциплінарний підхід до лікування за участю фахівців у сфері психічного здоров'я допоможе задовольнити численні потреби дітей з епілепсією та їхніх родин [20].

Хоча жодних досліджень із вивчення ЯЖПЗ серед педіатричних пацієнтів із психогенними псевдо-синкопе досі не проводилося, лише деякі з них все ж охоплювали проблематику ЯЖ у дітей із психогенними неепілептичними станами. Так, Flewelling K.D., et al. науково обґрунтували відсутність взаємозв'язку між ЯЖ та частотою психогенних неепілептичних станів у дітей, соматичними скаргами чи соціальними проблемами та довели ключовий вплив

депресії і тривожних розладів на погіршення ЯЖПЗ. Більше того, показники ЯЖ батьків і дітей в цьому дослідженні були нижчими, ніж раніше опубліковані результати у пацієнтів із серповидно-клітинною анемією, ожирінням і раком [21]. Akdemir D., et al. підтвердили відсутність кореляційних зв'язків між частотою нападів і тривалістю симптомів психогенних неепілептичних станів з показниками ЯЖПЗ та погіршення параметрів ЯЖ на фоні супутніх соматоформних розладів і депресії [32].

## **ВИСНОВКИ**

Вивчення ЯЖПЗ є важливим інструментом дослідження впливу захворювання на ключові аспекти повсякденної життєдіяльності дитини та членів її сім'ї, який дозволяє ефективно розпізнавати симптоми з метою своєчасної їх корекції, є кінцевою точкою в оцінці ефективності лікувально-профілактичних заходів та якості наданих послуг в системі охорони здоров'я в цілому. Актуальність подальших досліджень ЯЖ у дітей із різними видами синкопе обумовлена вкрай обмеженими результатами спостережень у даній групі пацієнтів.

## **REFERENCES**

1. Ow N, Mayo NE. Health-related quality of life scores of typically developing children and adolescents around the world: a meta-analysis with meta-regression. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2020; 29(9): 2311–2332. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02519-0>
2. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Villafaina S, Murillo-Garcia Á, Pérez-Gómez J. Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18(9): 4563. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094563>
3. Reddihough D, Leonard H, Jacoby P, Kim R, Epstein A, Murphy N, et al. Comorbidities and quality of life in children with intellectual disability. *Child: care, health and development*. 2021;47(5):654–666. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12873>
4. Amodeo G, Ragni B, Calcagni G, Piga S, Giannico S, Yammine, ML, et al. Health-related quality of life in Italian children and adolescents with congenital heart diseases. *BMC cardiovascular disorders*. 2022;22(1):173. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02611-y>
5. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2-19;29(9):659–669. DOI: <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0156>
6. Sun KP, Xie WP, Liu JF, Chen Q, Cao H. Quality of life analysis of children with patent ductus arteriosus after closure treatment: A single-centre study. *Journal of paediatrics and child health*. 2021;57(12):1936–1941. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.15617>
7. Isa SN, Ishak I, Ab Rahman A, Mohd Saat NZ, Che Din N, Lubis SH, et al. Health and quality of life among the caregivers of children with disabilities: A review of literature. *Asian journal of psychiatry*. 2016; 23: 71–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.07.007>

8. Davy G, Unwin KL, Barbaro J, Dissanayake C. Leisure, employment, community participation and quality of life in caregivers of autistic children: A scoping review. *Autism: the international journal of research and practice*. 2022;26(8):1916–1930. DOI: <https://doi.org/10.1177/13623613221105836>
9. Namanja A, Phiri VS. Quality of life of primary caregivers of children living with cerebral palsy at two clinics in Blantyre, Malawi. *Malawi medical journal: the journal of Medical Association of Malawi*. 2022;34(3):176–183. DOI: <https://doi.org/10.4314/mmj.v34i3.6>
10. Jansen-van Vuuren J, Nuri RP, Nega A, Batorowicz B, Lysaght R, Aldersey H.M. Family quality of life for families of children with disabilities in African contexts: a scoping review. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2022;31(5):1289–1307. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02994-z>
11. Rocco I, Bonati M, Corso B, Minicuci N. Quality of life improvement in children with attention-deficit hyperactivity disorder reduces family's strain: A structural equation model approach. *Child: care, health and development*. 2021;47(5):667–674. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12874>
12. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European heart journal*. 2018;39(21):1883–1948. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
13. PRISMA Flow Diagram [document on the Internet] Available from: <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
14. Rozensztrauch A, Kołtuniuk A. The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(4):2277. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042277>
15. Furuichi Y, Sakakibara T, Nezu S, Saeki K, Obayashi K, Kurumatani N, et al. Analysis of factors related to low health-related quality of life in children with epilepsy using a self-assessed Japanese version of the KIDSCREEN-52. *Brain & development*. 2021; 43 (1): 78–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.07.002>
16. Pachange PN, Dixit JV, C AM, Goel AD. Quality of Life among Middle and Secondary School Children with Epilepsy. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2021; 12 (3): 490–494. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725242>
17. Aronu AE, Uwaezuoke N, Chinawa JM, Bisi-Onyemaechi A, Ojinnaka, NC. Health-related quality of life in children and adolescents with epilepsy in Enugu: Need for targeted intervention. *Nigerian journal of clinical practice*. 2021;24(4):517–524. DOI: [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_457\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_457_20)
18. Sirtbaş G, Yalnızoğlu D, Livanelioğlu A. Comparison of physical fitness, activity, and quality of life of the children with epilepsy and their healthy peers. *Epilepsy research*. 2021;178:106795. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2021.106795>
19. Pokharel R, Poudel P, Lama S. Quality of life among caregivers of children with epilepsy: A cross-sectional study at Eastern Nepal. *Epilepsia open*. 2021;6(1):120–126. DOI: <https://doi.org/10.1002/epi4.12449>
20. Malhi P, Annam A, Singhi P. Psychopathology and Quality of Life in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Indian journal of pediatrics*. 2021;88(7):712–714. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03685-w>
21. Flewelling KD, Koehler A, Shaffer J, Dill EJ. Correlates of health-related quality of life in youth with psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2020;83:203–207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.030>
22. Koc G, Bek S, Vurucu S, Gokcil Z, Odabasi Z. Maternal and paternal quality of life in children with epilepsy: Who is affected more?. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2019;92:184–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.029>
23. Nagabushana D, S PK, Agadi JB. Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2019;93:43–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.021>
24. Bilgiç A, Işık Ü, Sivri Çolak R, Derin H, Çaksen H. Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children with epilepsy and their mothers. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2018;80:114–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.031>
25. Fong CY, Chang WM, Kong A.N, Rithauddin AM, Khoo TB, Ong LC. Quality of life in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2018;80:15–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.032>
26. Jain P, Subendran J, Smith ML, Wijjaja E, PEPSQOL Study Team. Care-related quality of life in caregivers of children with drug-resistant epilepsy. *Journal of neurology*. 2018;265(10):2221–2230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8979-4>

27. Radović NI, Božić K, Đurić AP, Vodopić S, Radulović L, Vujisić S. Health-related quality of life in adolescents with epilepsy in Montenegro. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2017;76:105–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.009>
28. Grimaldi Capitello T, Fiorilli C, Placidi S, Vallone R, Drago F, Gentile S. What factors influence parents' perception of the quality of life of children and adolescents with neurocardiogenic syncope?. *Health and quality of life outcomes*. 2016;14:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0476-9>
29. Liu X, Han Q. Risk Factors on Health-Related Quality of Life in Children With Epilepsy. *Clinical pediatrics*. 2015;54(14):1334–1338. DOI: <https://doi.org/10.1177/0009922815580405>
30. Cianchetti C, Messina P, Pupillo E, Crichiutti G, Baglietto MG, Veggiotti, P, et al. The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families. *Seizure*. 2015;24:93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.003>
31. Ibinga E, Ngoungou EB, Olliac B, Hounsossou CH, Dalmay F, Mouangue G, et al. Impact of epilepsy on children and parents in Gabon. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;44:110–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.035>
32. Akdemir D, Uzun O, Pehlivan Türk Özsungur B, Topçu M. Health-related quality of life in adolescents with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2013;29(3):516–520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.015>
33. Ng J, Sheldon RS, Ritchie D, Raj V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2019;42(2):180–188. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.13559>
34. Atici A, Asoglu R, Demirkiran A, Serbest NG, Emektas B, Sarikaya R, et al. The relationship between clinical characteristics and psychological status and quality of life in patients with vasovagal syncope. *Northern clinics of Istanbul*. 2020;7(3):237–245. DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2020.93753>
35. McCarthy K, Ward M, Romero Ortuño R, Kenny R.A. Syncope, Fear of Falling and Quality of Life Among Older Adults: Findings From the Irish Longitudinal Study on Aging (TILDA). *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00007>
36. Jorge J, Raj S, Liang Z, Sheldon R. Quality of life and injury due to vasovagal syncope. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2022;32(2):147–149. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10286-022-00856-3>
37. de Barros E Silva RLA, Volich RM, de Barros E Silva PGM, da Costa Darrieux FC, Scanavacca MI, Hachul DT. Effect of psychotherapy on recurrence of events and quality of life in patients with vasovagal syncope. *Scientific reports*. 2022;12(1):5745. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09513-1>
38. Baysal E, Mutluer FO, Dagsali AE, Kumrulu UC, Huang HD, Aksu T. Improved health-related quality of life after cardioneuroablation in patients with vasovagal syncope. *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*. Advance online publication. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01420-9>
39. Sharma G, Ramakumar V, Sharique M, Bhatia R, Naik N, Mohanty S, et al. Effect of Yoga on Clinical Outcomes and Quality of Life in Patients With Vasovagal Syncope (LIVE-Yoga). *JACC. Clinical electrophysiology*. 2022;8(2):141–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.09.007>
40. Hall J, Bourne KM, Sheldon RS, Vernino S, Raj V, Ng J, et al. A comparison of health-related quality of life in autonomic disorders: postural tachycardia syndrome versus vasovagal syncope. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2021;31(3):433–441. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00781-x>
41. Kim N, Park J, Hong H, Kong ID, Kang H. Orthostatic hypotension and health-related quality of life among community-living older people in Korea. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2020;29(1):303–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02295-6>
42. Gallop K, Pham N, Maclaine G, Saunders E, Black B, Hubig L, et al. Health-related quality-of-life and burden for caregivers of individuals with neurogenic orthostatic hypotension. *Neurodegenerative disease management*. 2023;13(1):35–45. DOI: <https://doi.org/10.2217/nmt-2022-0015>
43. Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. *Clinical drug investigation*. 2018;38(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>
44. Ronen GM, Rosenbaum PL, Boyle MH, Streiner DL. Patient-reported quality of life and biopsychosocial health outcomes in pediatric epilepsy: An update for healthcare providers. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2018;86:19–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.009>
45. Guilfoyle SM, Mara CA, Follansbee-Junger K, Smith AW, Hater B, Modi AC. Quality of life improves with integrated behavioral health services in pediatric new-onset epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2019;96:57–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.017>



46. Zhang Q, Song D, Liu Y, Chang L, Li C, Li Y. Sleep quality, caregiver burden, and individual resilience among parents of children with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B.* 2022;135:108873. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108873>

*Отримано: 11.04.2023*

*Прийнято до друку: 20.05.2023*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

**Kovalchuk T.**

### **THE INFLUENCE OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN CHILDREN ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INDICATORS**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Abstract.** Any acute, recurrent or inflammatory disease can cause numerous changes in various areas of a child's life from daily duties to emotional and cognitive development, self-esteem, and relationships with other people, as well as can negatively affect his/her contacts with peers, functioning in school or family.

**The aim of the study** was the search for modern scientific achievements in the field of research on the quality of life among children with transient loss of consciousness and their families for a better understanding of the state of the possibilities of using this indicator in the evaluation of the effectiveness of the carried-out treatment and prevention measures.

**Materials and methods.** The following terms were used for the search: «syncope», «epilepsy», «psychogenic transient loss of consciousness», and «quality of life», and «children» in the PubMed Medline and Scopus databases. Only English-language full-text articles published between January 2013 and December 2022 were included in the search.

**Results.** During the past 10 years numerous studies have been published on health-related quality of life in children with epilepsy, and there was only one study among children with vasovagal syncope. Given the typically benign etiology of this disease, children are at high risk of psychological health worsening after experiencing a syncope episode. A diagnosis of epilepsy in early childhood has a profound effect on the child's psychological and physical development. It is important that epilepsy slows down the achievement of children's independence and complicates social relationships and cognitive processes. A number of authors drew attention to the lack of relationship between the quality of life and the frequency of psychogenic non-epileptic seizures in children and proved the key influence of depression and somatoform disorders on the reduction of quality of life.

**Conclusions.** Health-related quality of life study is an important tool for the understanding of disease impact on child's daily life and family members, which allows you to effectively recognize symptoms for the purpose of their timely correction, and is the final point in assessing the effectiveness of treatment and prevention measures, as well as quality of public health services. The relevance of further quality of life studies in children under the various types of syncope is due to the extremely limited results of observations in this group of patients.

**KEY WORDS:** *syncope, epilepsy, psychogenic transient loss of consciousness, quality of life, children*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Tetiana Kovalchuk**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics # 2 at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 1, Maydan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001; e-mail: [tetianakovalchuk@gmail.com](mailto:tetianakovalchuk@gmail.com); ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2455-3278>

#### **For citation:**

**Kovalchuk T.** THE INFLUENCE OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN CHILDREN ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INDICATORS. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина».* 2022;46:80–88. DOI: **0.26565/2313-6693-2023-46-09** (in Ukrainian)

*Received: 04.11.2023*

*Accepted: 05.20.2023*

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

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-10

УДК 576.8+616-022.1:355.4:616-001-089 9

Пархоменко К. Ю.<sup>А, В, С, F</sup>, Цівенко О. І.<sup>А, В, D, E</sup>, Шморгун В. В.<sup>В, D, E</sup>,  
Брюханова Т. О.<sup>В, С, D, E</sup>

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** На теперішній час надзвичайно актуальною проблемою системи охорони здоров'я є ефективне лікування вогнепальних поранень. Балістичні травми займають провідне місце в структурі бойових поранень та асоційовані із гнійно-інфекційними ускладненнями, інвалідизацією, що обумовлює тривалий період загоєння і потім – реабілітації постраждалих. У клінічній практиці використовують метод вакуум-терапії, який дозволяє зменшити частоту і тяжкість ускладнень та скоротити терміни перебігу стадій ранового процесу. В той же час у науковій спільноті немає єдиної думки щодо доцільності використання вакуум-терапії за даного виду поранень.

**Метою** нашого дослідження був аналіз даних наукової літератури щодо доцільності використання вакуум-терапії у комплексному лікуванні вогнепальних поранень.

**Матеріали і методи.** Було опрацьовано відкриті джерела наукової літератури, зокрема, але не виключно, результати клінічних досліджень, даних за декількома дослідженнями для узагальнення та аналізу відомостей щодо впливу методу вакуум-терапії на цитологічні, біохімічні, гематологічні, морфологічні та інші показники у пацієнтів із вогнепальними пораненнями.

**Результати і обговорення.** Дані значної кількості опрацьованих робіт свідчать про те, що застосування методу вакуум-асоційованої терапії дозволяє прискорити практично вдвічі терміни формування грануляційної тканини, забезпечити більш ефективне очищення рани від некротизованих тканин та мікробного забруднення, тим самим суттєво скоротити терміни загоєння. Механізми реалізації цих ефектів є багатофакторними та включають зменшення набряку і об'єму ексудату, нормалізацію локального кровотоку, зміну місцевої експресії факторів росту, пов'язаних з ангиогенезом тощо.

**Висновки.** На основі даних, представлених у науковій літературі, можна зробити висновок про суттєвий позитивний вплив вакуум-терапії на перебіг ранового процесу, порівняно з традиційними схемами терапії вогнепальних поранень, що скорочувало частоту ускладнень та дозволяло скоротити терміни реконвалесценції у пацієнтів із вогнепальними пораненнями.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вакуум-терапія, негативний тиск, вогнепальне поранення, рановий процес, грануляційна тканина

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Кирило Юрійович Пархоменко**, заслужений лікар України, д. мед. н, професор, професор кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги, КНП ХОР «ОКЛ», проспект Незалежності, 13, Харків, Україна, 61001, e-mail: pku70@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>

**Олексій Іванович Цівенко**, д. мед. наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

**Володимир Володимирович Шморгун**, лікар-інтерн КНП ХОР «ОКЛ», проспект. Незалежності, 13, Харків, Україна, 61001, e-mail: toxikoz3@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9879-3302>

**Тетяна Олександрівна Брюханова**, к. біол. н., доцент кафедри біологічної хімії, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: to.briukhanova@knu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

### Для цитування:

Пархоменко КЮ, Цівенко ОІ, Шморгун ВВ, Брюханова ТО. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:89–100. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-10

## **ВСТУП**

Не викликає сумніву, що повномасштабне вторгнення росії в Україну 24 лютого 2022 року увійде не лише в сучасну історію, як одна із найбільш кровопролитних війн, але і в історію медицини, зважаючи на кількість поранених військових та цивільних осіб. Останнє ставить перед лікарями, насамперед, хірургами ряд складних задач, які полягають у ефективній організації та наданні висококваліфікованої медичної допомоги постраждалим на різних етапах – від евакуації до реабілітації [1–2].

Відповідно до сучасних уявлень, вогнепальне поранення або балістична травма – одна із форм фізичної травми, що виникає як результат вражаючої дії вогнепальної зброї та/або боєприпасів чи їх частин. Слід зазначити, що вогнепальні поранення – це найбільш розповсюджений вид травм, який виникає під час сучасних бойових дій, що обумовлено особливостями ведення війни. У структурі локалізації подібних поранень, травми кінцівок переважають над іншими анатомо-фізіологічними областями тіла – близько 72 % всіх травм приходяться саме на кінцівки [2].

Аналіз даних наукової літератури щодо вогнепальних поранень свідчить про те, що більше половини таких випадків включає пошкодження м'яких тканин, а також характеризується доволі високими показниками санітарних втрат, що може супроводжуватись подальшою інвалідизацією та/або іншими видами ускладнень. Зокрема, за даними ВООЗ, близько 44–61 % усіх випадків балістичних травм супроводжуються гнійними ускладненнями, що суттєво впливає на успіх лікування, а також потребує застосування додаткових методів як апаратної, так і фармакотерапії [3–4].

До факторів, які впливають на несприятливий перебіг зазначеного виду травм, належить суттєве забруднення рани землею або пилом, частинами одягу пацієнта, уламками сторонніх предметів тощо. Варто також враховувати формування значного ранового дефекту при подібних пораненнях. Все вищезазначене свідчить про нагальну актуальність даної теми, зокрема, пошук

та подальше дослідження методів підвищення результативності лікування [3, 5–6].

Ситуація, яка склалась на теперішній час у нашій країні, потребує реалізації та впровадження максимально ефективних сучасних підходів до терапії вогнепальних поранень з метою мінімізації втрат серед особового складу, зниження частоти ускладнень та досягнення клінічного одужання у максимально можливі короткі терміни.

Одним із таких методів комплексного лікування є застосування вакуум-терапії (ВАК-, VAC (vacuum-assisted closure) – терапії). Даний метод місцевого лікування може застосовуватись на всіх стадіях ранового процесу, що є вагомою перевагою, оскільки дозволяє надавати допомогу пацієнтам, які мають різну тривалість захворювання. Відповідно до наявних даних, основаних на результатах клінічних досліджень, застосування вакуум-терапії забезпечує позитивну динаміку за рахунок зменшення виразності набряку та нормалізації локального кровообігу, мікробної деконтамінації рани, наслідком чого є зменшення періоду загоєння [3, 7–9].

## **МЕТА**

Вивчити та проаналізувати наявні дані щодо доцільності застосування методу вакуум-терапії у пацієнтів з вогнепальними пораненнями на основі наукового аналізу сучасних літературних даних

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Протягом двох місяців (січень–лютий 2023 року) нами проведений аналітичний огляд відкритих літературних джерел, що представлені зокрема, але не виключно наступних електронних базах даних PubMed, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate та Cocharane Library.

Вивчення наявних у літературі наукових даних було зосереджено переважно на опрацюванні результатів, як окремих досліджень, так і даних за декількома клінічними дослідженнями, клінічних оглядів, які були присвячені вивченню ефективності та доцільності використання вакуум-терапії у

комплексному лікуванні вогнепальних поранень різної локалізації та ступеню тяжкості.

Зважаючи на те, що вогнепальні поранення, які отримані в ході бойових дій, мають певну географічну унікальність, що зумовлена різним мікробним забрудненням, характерним для певного регіону/країни, характером поранень в залежності від використовуваної зброї, швидкістю евакуації поранених із зони бойових дій, обсягом надання медичної допомоги тощо, огляд результатів клінічних досліджень, проведених нами, був переважно зосереджений на роботах українських науковців, в той час як для іншої релевантної інформації використовувались всі доступні до опрацювання публікації [10–11].

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Метод VAC-терапії базується на застосуванні закритої дренажної системи, яка підтримує контрольований негативний тиск у ділянці рани, внаслідок чого створюються сприятливі умови для перебігу ранового процесу [3].

Обґрунтування ефективності методу VAC-терапії базується на позитивному впливі на різні складові патогенезу: очищення рани від мікробного забруднення (особливо актуально для вогнепальних поранень, отриманих у ході бойових дій, оскільки майже 100 % випадків мають первинну мікробну контамінацію), ранового детриту, недоокислених продуктів метаболізму та розпаду тканин [3, 8, 12–13].

Слід зазначити, що за даними різних авторів під впливом даного виду терапії спостерігається більше ніж 1,5-кратне збільшення локального кровотоку, що позитивно впливає не лише з точки зору обмінних процесів, але і з точки зору створення більш високої концентрації антибактеріальних препаратів, що застосовуються системно, наслідком чого є більш ефективна терапія інфекційної складової [3, 14–15, 22].

Крім того, у ряді досліджень продемонстровано стимулюючий вплив вакуум-терапії на процеси ангіогенезу, формування грануляційної тканини, відновлення клітин та/або їх структурних компонентів. Таким чином, для VAC-

терапії характерними є як поза- так і клітинні ефекти, що забезпечують комплексний позитивний вплив на перебіг ранового процесу на всіх етапах.

Не зважаючи на те, що метод VAC-терапії досить широко використовується у клінічній практиці, механізми, за допомогою яких вдається скоротити терміни лікування та досягти позитивної динаміки, залишаються не до кінця з'ясованими [3, 9, 13–14].

Очевидно, що процес лікування є багатофакторним, з біологічним і механічним впливом, який модулює локальне середовище рани. Відомо, що вакуум-терапія збільшує перфузію всередині рани. Ряд авторів повідомляли про зміни місцевої експресії факторів росту, пов'язаних з ангіогенезом, а також – динаміки судин, яка пов'язана з посиленням перфузії та загоєння ран, оброблених за допомогою середовища з негативним тиском [3, 9, 16–18].

У дослідженнях [18] повідомлялось про значне збільшення локальних концентрацій фактору росту ендотелію судин (VEGF), тромбоцитарного фактору росту (PDGF) і ангіотензину-2 після застосування вакуум-терапії. На думку авторів дослідження, ці зміни були вторинними щодо індукції гіпоксичного ранового середовища, обумовленого негативним тиском. Дослідження впливу VAC-терапії на ранах у діабетичних щурів виявило зміни в експресії фактору росту, пов'язаного з ангіогенезом, неопроліферацією і посиленням щільності судин, що приводило до значно кращого загоєння ран у ранах, оброблених VAC-терапією, порівняно із контролем [3, 7, 13, 16].

Окрім судинних змін, VAC-терапія індукувала посилювала формування тканин за рахунок факторів росту, які ймовірно, сприяють формуванню грануляційної тканини. Імуногістохімічний аналіз виявив вищі рівні експресії фібронектину та трансформуючого фактора росту бета 1 (TGF- $\beta$ 1) у групі VAC-терапії.

Передбачається, що один із механізмів більш швидкого загоєння ран за дії VAC-терапії – це макродеформація тканин [19]. Середовище негативного тиску на межі рана-піна створює силу зсуву на краях

рани, що в тому числі призводить до суттєвого зменшення набряку [3, 20–21].

Явище мікрODEФОРМАЦІЇ також робить внесок у прискорення загоєння ран, що проявляється через взаємодію тканин та піни на мікроскопічному рівні, що призводить до численних клітинних реакцій, які стимулюють проліферацію клітин і формування грануляцій, наслідком чого є зміни в архітектурі ран [3, 22–23].

Застосування негативного тиску також сприяє загоєнню шляхом зменшення набряку та ексудату. Відомо, що ексудат затримує закриття рани і змінює природні захисні механізми шкіри [24–25]. Видалення зайвої рідини та ексудату зменшує інтерстиціальний тиск і збільшує перфузію уражених тканин [3]. Крім того, наявність набряку пригнічує дію протеолітичних ферментів, які забезпечують формування сприятливих умов для загоєння [26].

Існують дані щодо можливого впливу VAC-терапії на зниження концентрації бактеріального забруднення рани, проте, ці дані не є досить суперечливими, оскільки не завжди застосування негативного тиску призводить до зменшення концентрації бактерій у рані. [27–30, 32]

Таким чином, на основі наявних у літературі даних можна зробити висновки, що механізм позитивного впливу VAC-терапії на загоєння ран є комплексним та включає клітинні реакції на сили зсуву, що створені субатмосферним середовищем. Посилена перфузія через судинну проліферацію збільшує клітинну популяцію та активність, що, у свою чергу, стимулює і посилює загоєння, опосередковане фактором росту грануляційної тканини. Одночасно з утворенням нової тканини відбувається груба і мікроструктурна деформація порожнини і тканина фізично закриває рану. Екстракція рідини шляхом видалення ранового ексудату та інтерстиціального набряку сприяє змінам клітинної функції і архітектури рани, яка сприяє загоєнню. Виведення зайвої рідини також знижує тургор шкіри і прилеглих тканин та, можливо, сприяє зниженню бактеріального забруднення рани [3, 31].

### ***Аналіз клінічних досліджень***

Одним із нагальних питань пояснення механізмів реалізації клінічної ефективності VAC-терапії залишається вплив на мікробну контамінацію рани, оскільки наявні на сьогодні дані часто є протиречними [27, 32, 45].

У ході ряду клінічних досліджень проводилась оцінка впливу VAC-терапії на рівень мікробного забруднення вогнепальних ран (кульових та/або осколкових). Зокрема, були опубліковані результати клінічного дослідження впливу VAC-терапії на перебіг ранового процесу у 110 пацієнтів, які мали поранення кінцівок, з них у 56 пацієнтів проводили лікування із застосуванням VAC-терапії (основна група), у 54 (група порівняння) – лікування проводилось загальноприйнятими методами.

Автори зазначають, що у пацієнтів із вогнепальними пораненнями при оцінці мікробного забруднення переважали грамнегативні мікроорганізми, зокрема родів *Acinetobacter* і *Pseudomonas*, штами яких характеризувались полірезистентністю до антибактеріальних препаратів [33, 44]. Останнє, у свою чергу, зумовлювало необхідність застосування додаткових методів терапії з метою підвищення ефективності лікування та попередження гнійно-інфекційних ускладнень. Авторами також було виявлено, що використання у даних пацієнтів VAC-терапії супроводжується скороченням термінів перебігу фаз ранового процесу і знижує рівень мікробної контамінації ран. Висока ефективність даного методу підтверджується тим, що одноразове застосування супроводжувалось очищенням ранової поверхні від гнійно-некротичних мас і забруднень, а дво- і трикратні обробки уже на 4–6 добу приводили до повного очищення рани від гнійних виділень та початку формування грануляційної тканини. В той же час, у групі порівняння у терміни очищення рани, появи грануляцій і крайової епітелізації відставали від таких в основній групі на 2–3 доби, що є доволі суттєвим показником. Таким чином, у даному дослідженні було підтверджено позитивний вплив вакуум-терапії щодо зменшення мікробного навантаження у

рані та, відповідно, зниження частоти і тяжкості ускладнень [34, 43].

Відомо, що тривалість періоду одужання є надзвичайно важливим показником ефективності терапії. Саме тому, одним із об'єктивних критеріїв доцільності використання вакуум-терапії є її вплив на терміни формування грануляцій, що, зокрема, оцінювалось у дослідженні Гур'єва та співав.

Колектив авторів оприлюднили результати клінічного дослідження за участі 74 пацієнтів із вогнепальними пораненнями, яких було розподілено на 2 групи – у контрольній групі (29 пацієнтів) лікування проводилось без використання вакуум-терапії, в інших випадках тривалість VAC-терапії склала в від 5 до 25 діб, залежно від розмірів дефекту м'яких тканин; як контрольна точка для припинення VAC-терапії було прийнято повне очищення рани від некротизованих тканин, формування грануляцій і виповнення дефекту в зоні ураження. На основі отриманих клінічних даних автори дійшли висновку, що застосування VAC-терапії майже вдвічі прискорює настання другої фази ранового процесу (4–6 доба), ніж без застосування методу. Крім того, особливо ефективним є метод вакуум-асоційованої терапії у пацієнтів із інфекційними ускладненнями, обтяженими гнійним процесом у рані. Отже, отримані дані дозволяють стверджувати про виразний позитивний вплив VAC-терапії на тривалість формування грануляційної тканини та очищення рани, що безпосередньо впливає на терміни загоєння [35, 41–42].

Не викликає сумніву, що найбільш об'єктивні дані дає використання комплексного підходу до оцінки клінічної ефективності. У дослідженні Науменко Л.Ю. та співав. (2020) було проведено клінічну, біохімічну та цитологічну оцінку доцільності застосування вакуум-терапії (18 осіб) у пацієнтів із вогнепальними пораненнями, порівняно із традиційними методами лікування (16 осіб). У групі пацієнтів, яким застосовувався метод накладення пов'язки з негативним тиском на 3-тю добу було відмічено достовірне зменшення виразності набряку м'яких тканин у переважній більшості – 17 пацієнтів (94,45 %), гіперемії тканин – у 16

пацієнтів (88,89 %). У групі порівняння в ті ж строки набряк м'яких тканин вірогідно купірувався у 62,5 %, гіперемія тканин — у 68,75 %. Автори відмічають, що суб'єктивно пацієнти із групи, якій застосовували VAC-терапію, також відмічали суттєве покращення стану (виразність больового синдрому, поліпшення сну, апетиту, загального самопочуття). Було відмічено також статистично вірогідні відмінності у пацієнтів, яких лікували вакуум-терапією щодо термінів формування грануляцій, які перевищували аналогічні показники у групі порівняння (спостереження на 3 та 7 добу). Схожою була динаміка гематологічних показників – у пацієнтів, які отримували вакуум-терапію спостерігалось зменшення виразності інтоксикації вже на 3 добу (за показниками лейкоцитозу та лейкоформули), ця різниця була статистично вірогідною порівняно з пацієнтами з традиційним веденням ран ( $p < 0,05$ ). На 7 добу спостереження дана динаміка зберігалась. Зазначені дані також узгоджувались із цитологічним аналізом: у пацієнтів при надходженні в стаціонар відмічалась схожа картина (некротичний або дегенеративно-запальний тип цитограм із переважанням у мазку-відбитку нейтрофілів (96,78 %), але на 3 та 7 добу більш виразна позитивна динаміка була відмічена саме у групі із накладанням пов'язок із негативним тиском, що дозволило зробити висновки щодо істотного впливу вакуум-терапії на зміну дегенеративно-некротичного типу цитограм із ранового вмісту на регенераторний. Таким чином, VAC-терапія за сумою оцінюваних показників показала достовірно більшу ефективність, в тому числі – щодо попередження ускладнень у короткостроковій перспективі (1 тиждень) у 2,8 разів ( $p < 0,05$ ), скоротити терміни підготовки ран до реконструктивних заходів у хворих у середньому на  $5,2 \pm 0,8$  дня ( $p < 0,05$ ) [31, 36–38].

Шапринський В. О. та співав. (2021) опублікували результати клінічного дослідження (кількість пацієнтів – 163, вогнепальні поранення кінцівок), яких було розподілено на 3 групи: традиційне лікування (контроль), лікування з

використанням VAC-терапії та пацієнти, яким застосовували VAC-терапію із запропонованою схемою зустрічного дренивання ран з постановкою проточно-промивної іригації розчинами антисептиків 0,02 % декаметоксину та 3 % перекису водню.

Основними критеріями оцінки виступали мікробіологічна оцінка та комплексний вплив на перебіг гнійно-запальних ускладнень у даних пацієнтів. Відповідно до отриманих даних, у групах, які отримували вакуум-асоційовану терапію було відмічено достовірний позитивний вплив, що підтверджувалось скороченням кількості ліжко-днів перебування в стаціонарі. У третій групі поранених при використанні запропонованої суміші антисептиків ознаки запалення навколишніх тканин зменшувалися на 3 добу у 94,45 % випадках, порівняно з 88,89 % у 2 групі спостереження. Період фази гідратації ранової хвороби скорочувався до 5,7 доби. Період повного загоєння рани скоротився на 2,5 доби. Тривалість перебування постраждалих даної групи на ліжку скоротився з 14,97 до 10,8 доби. В цілому, отримані результати достовірно підтверджують ефективність VAC-терапії щодо зменшення частоти ускладнень гнійно-запального генезу, більш швидкого періоду одужання та можливістю поєднання із іншими методами терапії з взаємопідсилення клінічної ефективності [39].

Хоменко І. П. та співав. (2017) провели комплексний порівняльний аналіз використання вакуум-асоційованої терапії у пацієнтів із вогнепальними пораненнями (80 осіб), яких було розподілено на 2 групи: 50 осіб отримували лікування із застосуванням VAC-терапії, поєднану із фізичними методами (гіпербарична оксигенація, кавітація), антибіотикотерапія, використання НПЗЗ, антикоагулянтів тощо. У контрольній групі, що складається з 30 осіб, використовували загальноприйнятні методи лікування вогнепальних поранень (щоденні перев'язки, антисептична обробка, етапна хірургічна обробка). Для оцінки ефективності застосовували біохімічні, загальноклінічні, бактеріологічні дослідження, терміни загоєння рани.

Використання методу VAC-терапії приводило до достовірного зменшення мікробної контамінації рани на 11 добу лікування ( $p < 0,05$ ), в той час як у контрольній групі ці терміни були вірогідно довшими. Крім того, концентрація мікроорганізмів також була більш високою у контрольній групі. За впливом на загальноклінічні та біохімічні показники в обох групах лікування спостерігалась співставна позитивна динаміка, виключення склав показник С-реактивного протеїну (на 6–10 добу), нормалізація якого відбувалась більш інтенсивно у групі клінічного спостереження, яка отримувала вакуум-терапію. До цього часу підвищений рівень С-реактивного протеїну відзначався у 20 % пацієнтів основної групи клінічного спостереження і 43,3 % з групи контролю ( $p < 0,05$ ).

За результатами клінічних спостережень, у групі VAC-терапії тривалість підготовки до закриття рани або аутодермопластики становила від 7 до 20 діб (в середньому –  $13,2 \pm 0,7$ ), в той час коли у поранених військовослужбовців контрольної групи зазначений показник склав в середньому від 14 до 30 діб (в середньому –  $20,8 \pm 0,9$  діб,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, включення методу VAC-терапії дозволяє суттєво, майже двократно зменшити період післяопераційного больового синдрому, сприяє формуванню нормотрофічних рубців, зменшує кількості контрактур кінцівок та забезпечує більш швидке відновленню амплітуди рухів [40].

## **ВИСНОВКИ**

Вогнепальні поранення залишаються найбільш поширеним видом бойових травм, які можуть приводити до важких ускладнень, включаючи інвалідизації пацієнтів, що відповідно, потребує постійного вдосконалення існуючих схем терапії.

Застосування методу VAC-терапії у комплексному лікуванні вогнепальних поранень забезпечує багатofакторний позитивний вплив на всіх стадіях ранового процесу, зокрема дозволяє вірогідно знизити частоту гнійно-інфекційних ускладнень та прискорити загоєння, зменшуючи таким чином, як частоту



несприятливих результатів лікування, так і терміни одужання поранених.

## **ФІНАНСУВАННЯ**

У авторів відсутні додаткові джерела фінансування.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Лоскутов О, Доманський АМ, Жердев П, Горегляд ОМ. Сучасний підхід до хірургічного лікування бойової травми кінцівок. Сучасні медичні технології. 2016;4(31):104–6. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt\\_2016\\_4\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2016_4_23)
2. Заруцький Я, Запорожан В, Білий ВЯ, Денисенко ВМ. Військово-польова хірургія. Одеса: ОН Мед У; 2016. 416 с.
3. Kunze KN, Hamid KS, Lee S, Halvorson JJ, Earhart JS, Bohl DD. Negative-pressure wound therapy in foot and ankle surgery. *Foot Amp Ankle Int.* 2020; 41. 3: 364–72. DOI: <https://doi.org/10.1177/1071100719892962>
4. Labler L, Ranson M, Mica L. Vacuumassisted closure therapy increases local interleukin-B and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *Trauma.* 2015;66(3):749–57. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318171971a>
5. Callaway D, Smith E, Cain J. Tactical emergency casualty care (TECC): guidelines for the provision of prehospital trauma care in high threat environments. *J Spec Oper Med.* 2009;11(E3):104–22. DOI: <https://doi.org/10.55460/8BUM-KREB>
6. Horch RE, Ludolph I, Müller-Seubert W, Zetzmann K, Hauck T, Arkudas A, Geierlehner A. Topical negative-pressure wound therapy: emerging devices and techniques. *ExpertRevMedDevices.* 2020;17.2:139-48. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1714434>
7. Li T, Zhang L, Han L. Early application of negative pressure wound therapy to acute wounds contaminated with *Staphylococcus aureus*: an effective approach to preventing biofilm formation. *ExpTherMed.* 2016;11:769-76. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3008>
8. Kim PJ. Negative pressure wound therapy with instillation: international consensus guidelines update. *IntWound J.* 2020;17.1:174-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13254>
9. Normandin S, Safran T, Winocour S, Chu CK, Vorstenbosch J. Negative pressure wound therapy: mechanism of action and clinical applications. *SeminPlastSurg.* 2021;35(03). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731792>
10. Kovalchuk VP, Kondratiuk VM. The dynamics of the microstructure of the microflora of combat (fire and mortar explosive) wounds of the limbs obtained during the antiterrorist operation in the East of Ukraine in 2014. *Khirurgia Ukrainy.* 2016; 2:13–18.
11. Berezka N, Vlasenko V, Litovchenko V, Mamedov T. Gunshot wounds. Treatment at the stages of medical evacuation. Kharkiv: KhNMU; 2015. 43 p.
12. Valenta A. Using the vacuum dressing alternative for difficult wounds. *Am J Nurs.* 2014;94(4):44-5.
13. Tseluyko OB, Tymchuk OB, Aslanyan SA. Negative pressure wound therapy treatment of soft tissue gunshot wounds of the limbs. *CurrentAspectsofMilitaryMedicine* 27.2 (2020): 201–208. DOI: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2020-27-43>
14. Norman G. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Data base Syst Rev.* 2022;4. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009261.pub7>
15. Älgå A, Haweizy R, Bashaireh K, Wong S, Lundgren KC, von Schreeb J, Malmstedt J. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2020;8.3:e423-e429. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30547-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30547-9)
16. Labler L, Rancan M, Mica L, Harter L, Mihic-Probst D, Keel M. Vacuum-assisted closure therapy increases local interleukin-8 and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *J Trauma.* 2009;66(3):749-757. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318171971a>
17. Ma Z, Shou K, Li Z, Jian C, Qi B, Yu A. Negative pressure wound therapy promotes vessel destabilization and maturation at various stages of wound healing and thus influences wound prognosis. *Exp Ther Med.* 2016;11(4):1307-1317. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3083>
18. Xia CY, Yu AX, Qi B, Zhou M, Li ZH, Wang WY. Analysis of blood flow and local expression of angiogenesis associated growth factors in infected wounds treated with negative pressure wound therapy. *Mol Med Rep.* 2014;9(5):1749- 1754. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1997>
19. Bourguist O, Gustafsson L, Ingemansson R, Malmsjö M. Micro- and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Ann Plast Surg.* 2010;64(6):789-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181ba578a>

20. Lavery LA, Boulton AJ, Niezgodna JA, Sheehan P. A comparison of diabetic foot ulcer outcomes using negative pressure wound therapy versus historical standard of care. *Int Wound J.* 2007;4(2):103-113. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00317.x>
21. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(suppl 1):72-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2243>
22. Huang C, Leavitt T, Bayer L, Orgill D. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014;51:301-31. DOI: <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2014.04.001>
23. Erba P, Ogawa R, Ackermann M. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy. *AnnSurg.* 2011;253:402-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31820563a8>
24. Begkas D, Michelarakis J, Mirtsios H, Deimedes P, Bougiouklis D. The role of negative pressure wound therapy in salvaging a six-year-old child's crushed foot—a case report. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(1):e1-e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2017.10.011>
25. Penhallow KA. Review of studies that examine the impact of infection on the normal wound-healing process. *J WoundCare.* 2005;14(3):123-126. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.3.26747>
26. Moues CM, van Toorenenbergen AW, Heule F, Hop WC, Hovius SE. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *WoundRepairRegen.* 2008;16(4):488-494. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00395.x>
27. Goregliad AM. Changing the contamination of wounds under the treatment of local application of negative pressure. *Vestnik VGMU.* 2018; 7 (2): 63–69. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.2.63>
28. Ludolph I, Fried FW, Kneppel K, Arkudas A, Schmitz M, Horch RE. Negative pressure wound treatment with computer-controlled irrigation/instillation decreases bacterial load in contaminated wounds and facilitates wound closure. *Int Wound J.* 2018;15(6):978-984. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.12958>
29. Jentzsch T, Osterhoff G, Zwolak P, et al. Bacterial reduction and shift with NPWT after surgical debridements: a retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137(1): 55-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-016-2600-z>
30. Shiroky J, Lillie E, Muaddi H, Sevigny M, Choi WJ, Karanicolas PJ. The impact of negative pressure wound therapy for closed surgical incisions on surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2020 Jun;167(6):1001-1009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.01.018>
31. Лоскутов О, Горегляд О, Бондаренко О, Бондаренко Н. Морфологічні особливості репаративних процесів у ранах бойового характеру під впливом вакуум-асистованої терапії. *Morphologia.* 2018;12(1):20-8.
32. Patmo AS. The effect of vacuumassisted closure on the bacterial load and type of bacteria: A systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(5):383–389. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0510>
33. Kondratiuk VM. Assessment of resistance to antimicrobial agents of the strains *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* micronutrients and war wound limbs. *Travma.* 2017;18(1):68–73.
34. Желіба МД, Верба АВ, Богуш ГЛ, Марцинковський ІП, Кондратюк ВМ, Ковальчук ВП, Фомін ОО, Фоміна НС. Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії. Сучасні медичні технології. 2019;3:50-5. DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.4)
35. Науменко ЛЮ. Оценка эффективности вакуум-ассоциированного метода в лечении огнестрельных ранений. *Georgian Medical News/Медицинские новости Грузии* 300 (2020): 7-12.
36. Науменко ЛЮ, Горегляд ОМ. Вплив терапії негативним тиском на процеси запалення та регенерації в ранньому періоді загоєння вогнепальних ран кінцівок. *TRAUMA* 19.4 (2018): 65-70.
37. Naumenko L, Horehliad O, Mametyev A, Kostyrytsya K, Domansky A. Healing of severe polystructural limb wounds using vacuum therapy. *OrthopTraumatolProsthet.* 2017;4. DOI: <https://doi.org/10.15674/0030-59872017457-61>
38. Шапринський ВО, Верба АВ, Шапринський ЄВ, Фомін ОО, Фоміна НС. Особливості лікування гнійно-запальних ускладнень при вогнепальних пораненнях кінцівок. *Kharkiv surgical school.* 2021;2(107).
39. Khomenko, IP, Tertyshny SV, Gerasimenko OS, Yenin RV. Treatment of purulent complications of soft tissues' gunshot wounds. *Journal of Education, Health and Sport* 7.3 (2017): 782-802. Доступно на: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5204>
40. Trutyak I, Los D, Medzyn V, Trunkvalter V, Zukovsky V. Treatment of combat surgical trauma of the limbs in the conditions of modern war. *Proc Shevchenko SciSoc Med Sci.* 2022;69(2):1-5. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.16>

41. Fomin OO, Kovalchuk VP, Fomina NS, Zhelibina MD, Dobrovanov O, Kralinsky K. Treatment of purulent-inflammatory complications in a combat gunshot trauma. *Mod Med Technol (Part 3)*. 2019;2(41). DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(41\).2019.35](https://doi.org/10.34287/MMT.2(41).2019.35)
42. Haida YI, Muradian KR, Petrushenko SV, Herasymenko OS, Okolets AV. EXPERIENCE OF USING NPWT-THERAPY IN THE TREATMENT OF COMBAT INJURIES OF SOFT TISSUES OF THE LIMBS AND BODY. *Kharkiv Surg Sch*. 2021;4:56-60. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.11>
43. Abulezz T. Negative-Pressure Wound Therapy (NPWT) Compared to Conventional Dressing in the Management of Acute Injuries of Extremities. *Egypt J Plast Reconstr Surg*. 2017;41(1):125-30.
44. Joubert C, Sellier A, Morvan J, et al. Vacuum-assisted closure (VAC) for craniocerebral wounds in severely injured patients: technical note of a damage control procedure. *BMJ Military Health*. 2019;165:e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-2019-001201>

*Отримано: 11.01.2023 року  
Прийнято до друку: 14.03.2023 року*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

---

**Parkhomenko K.** <sup>A, B, C, F</sup>, **Tsivenko O.** <sup>A, B, D, E</sup>, **Shmorhun V.** <sup>B, D, E</sup>, **Briukhanova T.** <sup>B, C, D, E</sup>

#### **VACUUM-THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS: CURRENT ASPECTS AND PROSPECTS (REVIEW)**

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

---

**Abstract.** Nowadays an effective treatment of gunshot wounds is an extremely urgent problem of the health care system. Ballistic injuries occupy a leading position in the structure of combat wounds. Moreover, they are associated with purulent-infectious complications, disability, which causes a long-time healing and rehabilitation of the patients. The vacuum-therapy method is used in clinical practice for reducing the frequency and severity of complications and cutting the wound process's stages duration. At the same time, there is no consensus in the scientific community regarding the feasibility of vacuum therapy application for this type of injuries.

**The aim** of our study was to analyze scientific literature data regarding the feasibility of vacuum therapy using in the complex treatment of gunshot wounds.

**Materials and methods.** Open sources of scientific literature were processed, in particular, but not exclusively, the results of clinical studies, data from several studies to summarize and analyze information about vacuum therapy effect on cytological, biochemical, hematological, morphological and other parameters in patients with gunshot wounds.

**Results and discussion.** The data of studied papers indicate that the vacuum-associated therapy method's application allows almost two times acceleration of granulation tissue formation, more effective wound cleaning from necrotic tissues and microbial contamination, thereby significantly reducing of healing period duration. The mechanisms of these effects realization are multifactorial and include reduction of edema and exudate amount, normalization of local blood flow, change of local expression of growth factors related to angiogenesis, etc.

**Conclusions.** Based on the data presented in the scientific literature, it is possible to conclude that vacuum therapy has a significant positive effect on the course of the wound process, compared to traditional schemes for gunshot wounds therapy, which reduced the frequency of complications and allowed to cut convalescence period in patients with gunshot wounds.

**KEY WORDS:** *vacuum therapy, negative pressure, gunshot wound, wound process, granulation tissue*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Kyrylo Parkhomenko**, MD, D.Sc., professor, prof. Department of oncology, radiotherapy, oncosurgery and palliative care KNP «Kharkiv Regional Hospital», 13, Nezalezhnosti Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61001; e-mail: [pku70@ukr.net](mailto:pku70@ukr.net), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>

**Olexiy Tsivenko**, MD, PhD, professor, prof. Department of Surgical Diseases Medical School of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [olexiy.i.tsivenko@karazin.ua](mailto:olexiy.i.tsivenko@karazin.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

**Volodymyr Shmorhun**, intern doctor KNP «Kharkiv Regional Hospital» Kharkiv region, 13, Nezalezhnosti avenue, Kharkiv, Ukraine, 61001; e-mail: [toxikoz3@ukr.net](mailto:toxikoz3@ukr.net), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9879-3302>

**Tetiana Briukhanova**, as. prof. Biochemistry Department, Kharkiv National Medical University, 4, Nauky av., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [to.briukhanova@knmu.edu.ua](mailto:to.briukhanova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

**For citation:**

Parkhomenko K, Tsivenko O, Shmorhun V, Briukhanova T. VACUUM-THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS: CURRENT ASPECTS AND PROSPECTS (REVIEW). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2023;46:89–100. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-10 (in Ukrainian).

## REFERENCES

1. Loskutov O, Domanskyi AM, Zherdiev II, Horehliad OM. Suchasnyi pidkhdid do khirurhichnoho likuvannia boiovoi travmy kintsivok. *Suchasni medychni tekhnolohii*. 2016;4(31):104-6. [In Ukrainian]. Dostupno na: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt\\_2016\\_4\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2016_4_23)
2. Zarutskyi Ya, Zaporozhan V, Bilyi VIa, Denysenko VM. Viiskovo-polova khirurhiia. Odesa: ON Med U; 2016. 416 s [In Ukrainian].
3. Kunze KN, Hamid KS, Lee S, Halvorson JJ, Earhart JS, Bohl DD. Negative-pressure wound therapy in foot and ankle surgery. *Foot Amp Ankle Int*. 2020;41.3:364-72. DOI: <https://doi.org/10.1177/1071100719892962>
4. Labler L, Ranson M, Mica L. Vacuumassisted closure therapy increases local interleukin-B and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *Trauma*. 2015;66(3):749-57. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318171971a>
5. Callaway D, Smith E, Cain J. Tactical emergency casualty care (TECC): guidelines for the provision of prehospital trauma care in high threat environments. *J Spec Oper Med*. 2009;11(Ed.3.):104-22. DOI: <https://doi.org/10.55460/8BUM-KREB>
6. Horch RE, Ludolph I, Müller-Seubert W, Zetzmann K, Hauck T, Arkudas A, Geierlehner A. Topical negative-pressure wound therapy: emerging devices and techniques. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17.2:139-48. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1714434>
7. Li T, Zhang L, Han L. Early application of negative pressure wound therapy to acute wounds contaminated with *Staphylococcus aureus*: an effective approach to preventing biofilm formation. *ExpTherMed*. 2016;11:769-76. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3008>
8. KimPJ. Negative pressure wound therapy with instillation: international consensus guidelines update. *IntWound J*. 2020;17.1:174-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13254>
9. NormandinS, SafranT, WinocourS, ChuCK, VorstenboschJ. Negative pressure wound therapy: mechanism of action and clinical applications. *Semin Plast Surg*. 2021;35(03). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731792>
10. Kovalchuk VP, KondratiukVM. The dynamics of the microstructure of the microflora of combat (fire and mortar explosive) wounds of the limbs obtained during the antiterrorist operation in the East of Ukraine in 2014. *Khirurgia Ukrainy*. 2016; 2:13–18.
11. Berezka N, Vlasenko V, Litovchenko V, MamedovT. 11. Gunshot wounds. Treatment at the stages of medical evacuation. Kharkiv: KhNMU; 2015. 43 p.
12. Valenta A. Using the vacuum dressing alternative for difficult wounds. *Am J Nurs*. 2014;94(4):44–5.
13. TseluykoOB, Tymchuk OB, Aslanyan SA. Negative pressure wound therapy treatment of soft tissue gunshot wounds of the limbs. *Current Aspects of Military Medicine*27.2 (2020): 201–208. DOI: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2020-27-43>
14. Norman G. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009261.pub7>
15. Älgå A, Haweizy R, Bashaireh K, Wong S, Lundgren KC, von Schreeb J, Malmstedt J. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8.3:e423-e429. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30547-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30547-9)
16. Labler L, Rancan M, Mica L, Harter L, Mihic-Probst D, Keel M. Vacuum-assisted closure therapy increases local interleukin-8 and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *J Trauma*. 2009;66(3):749-757. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318171971a>
17. Ma Z, Shou K, Li Z, Jian C, Qi B, Yu A. Negative pressure wound therapy promotes vessel destabilization and maturation at various stages of wound healing and thus influences wound prognosis. *ExpTherMed*. 2016;11(4):1307–1317. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3083>

18. Xia CY, Yu AX, Qi B, Zhou M, Li ZH, Wang WY. Analysis of blood flow and local expression of angiogenesis associated growth factors in infected wounds treated with negative pressure wound therapy. *Mol Med Rep.* 2014;9(5):1749- 1754. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1997>
19. Bourguist O, Gustafsson L, Ingemansson R, Malmsjö M. Micro- and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Ann Plast Surg.* 2010;64(6):789-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181ba578a>
20. Lavery LA, Boulton AJ, Niezgoda JA, Sheehan P. A comparison of diabetic foot ulcer outcomes using negative pressure wound therapy versus historical standard of care. *Int Wound J.* 2007;4(2):103-113. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00317.x>
21. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(suppl 1):72-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2243>
22. Huang C, Leavitt T, Bayer L, Orgill D. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *CurrProblSurg.* 2014;51:301-31. DOI: <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2014.04.001>
23. Erba P, Ogawa R, Ackermann M. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy. *Ann Surg.* 2011;253:402-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31820563a8>
24. Begkas D, Michelarakis J, Mirtsios H, Deimedes P, Bougiouklis D. The role of negative pressure wound therapy in salvaging a six-year-old child's crushed foot—a case report. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(1):e1-e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2017.10.011>
25. Penhallow KA. Review of studies that examine the impact of infection on the normal wound-healing process. *J WoundCare.* 2005;14(3):123-126 DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.3.26747>
26. Moues CM, van Toorenenbergen AW, Heule F, Hop WC, Hovius SE. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(4):488- 494. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00395.x>
27. Goregliad AM. Changing the contamination of wounds under the treatment of local application of negative pressure. *Vestnik VGMU.* 2018; 7 (2): 63–69. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.2.63>
28. Ludolph I, Fried FW, Kneppel K, Arkudas A, Schmitz M, Horch RE. Negative pressure wound treatment with computer-controlled irrigation/instillation decreases bacterial load in contaminated wounds and facilitates wound closure. *Int Wound J.* 2018;15(6):978-984. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.12958>
29. Jentzsch T, Osterhoff G, Zwolak P, et al. Bacterial reduction and shift with NPWT after surgical debridements: a retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137(1): 55-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-016-2600-z>
30. Shiroky J, Lillie E, Muaddi H, Sevigny M, Choi WJ, Karanicolas PJ. The impact of negative pressure wound therapy for closed surgical incisions on surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2020 Jun;167(6):1001-1009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.01.018>
31. Loskutov O, Horehliad O, Bondarenko O, Bondarenko N. Morfolohichni osoblyvosti reparatyvnykh protsesiv u ranakh boiovoho kharakteru pid vplyvom vakuum-asystovanoiterapii. *Morphologia.* 2018;12(1):20-8 [in Ukrainian].
32. Patmo AS. The effect of vacuumassisted closure on the bacterial load and type of bacteria: A systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(5):383–389. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0510>
33. Kondratiuk VM. Assessment of resistance to antimicrobial agents of the strains *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* micronutrients and war wound limbs. *Travma.* 2017;18(1):68–73.
34. Zheliba MD, Verba AV, Bohush HL, Martsynkovskiy IP, Kondratiuk VM, Kovalchuk VP, Fomin OO, Fomina NS. Mikrobiolohichni aspekty ranovoi infektsii u poterpilykh vnaslidok boiovykh dii ta yii kompleksne likuvannia z zastosuvanniam vakuum-terapiiii. *Suchasni medychni tekhnolohii.* 2019;3:50-5 [In Ukrainian]. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.4](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.4)
35. Naumenko LIu. Otsenka efektyvnosti vakuum-assotsyrovannoho metoda v lecheny ohnestrelnykh ranenyi. *Georgian Medical News/Medytsynske novosty Hruzyy 300 (2020):* 7-12. [in Russian].
36. Naumenko LIu, Horehliad OM. Vplyv terapii nehattyvnyh tyskom na protsesy zapalennia ta reheneratsii v rannomu periodi zahoiennia vohnepalnykh ran kintsivok. *TRAUMA 19.4 (2018):* 65-70 [in Ukrainian].
37. Naumenko L, Horehliad O, Mametyev A, Kostyrytsya K, Domansky A. Healing of severe polystructural limb wounds using vacuum therapy. *Orthop Traumatol Prosthet.* 2017;4. DOI: <https://doi.org/10.15674/0030-59872017457-61>
38. Shaprynskyi VO, Verba AV, Shaprynskyi YeV, Fomin OO, Fomina NS. Osoblyvosti likuvannia hniino-zapalnykh uskladnen pry vohnepalnykh poranenniakh kintsivok. *Kharkiv surgical school.* 2021;2(107) [in Ukrainian].

39. Khomenko, IP, Tertyshny SV, Gerasimenko OS, Yenin RV. Treatment of purulent complications of soft tissues' gunshot wounds. *Journal of Education, Health and Sport* 7.3 (2017): 782-802. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5204>
40. Trutyak I, Los D, Medzyn V, Trunkvalter V, Zukovsky V. Treatment of combat surgical trauma of the limbs in the conditions of modern war. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022;69(2):1-5. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.16>
41. Fomin OO, Kovalchuk VP, Fomina NS, Zheliba MD, Dobrovanov O, Kralinsky K. Treatment of purulent-inflammatory complications in a combat gunshot trauma. *Mod Med Technol (Part 3).* 2019;2(41). DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(41\).2019.35](https://doi.org/10.34287/MMT.2(41).2019.35)
42. Haida YI, Muradian KR, Petrusenko SV, Herasymenko OS, Okolets AV. EXPERIENCE OF USING NPWT-THERAPY IN THE TREATMENT OF COMBAT INJURIES OF SOFT TISSUES OF THE LIMBS AND BODY. *Kharkiv Surg Sch.* 2021;4:56-60. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.11>
43. Abulezz T. Negative-Pressure Wound Therapy (NPWT) Compared to Conventional Dressing in the Management of Acute Injuries of Extremities. *Egypt J Plast Reconstr Surg.* 2017;41(1):125-30.
44. Joubert C, Sellier A, Morvan J, et al Vacuum-assisted closure (VAC) for craniocerebral wounds in severely injured patients: technical note of a damage control procedure. *BMJ Military Health* 2019;165:e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-2019-001201>

*Received: 01.11.2023*

*Accepted: 03.14.202*

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

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-11

УДК: 616.912-039.1-07(048.8)

Сидорчук А. С.<sup>А, Е, F</sup>, Горбачова О. О.<sup>В, С, D, E</sup>

horbachova.oksana.mf2@bsmu.edu.ua

## ЕМЕРДЖЕНТНА ІНФЕКЦІЯ: АТИПОВІ КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ МАВП'ЯЧОЇ ВІСПИ (ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Анотація.** 2022 рік ознаменувався не лише повномасштабним вторгненням військ російської федерації на територію України, а й появою клінічних випадків та локальних спалахів цієї ортопоксвірусної інфекції в Великобританії, Польщі, інших країнах ЄС. Надзвичайна ситуація міжнародного значення, спричинена поширенням випадків захворювання на мавп'ячу віспу («Мрех») змусила світову спільноту звернути увагу на цю емерджентну вірусну інфекцію, так як розповсюдження вірусу відбулося за межі ендемічних регіонів, а заходів ефективного інфекційного контролю цього захворювання не було розроблено. Вірус передається до людини не тільки контактно, а й повітряно-краплинно, фекально-орально, вертикально. Зареєстровані випадки внутрішньолікарняного поширення, спалаху захворювання після вживання контамінованого м'яса тварин, купання у водоймах. Особливої уваги через ризик ускладнень потребують вагітні, діти до 8 років, імунокомпрометовані та ВІЛ-інфіковані. Тому лікарям всіх ланок важливо знати про нові шляхи поширення емерджентної інфекції, атипові прояви захворювання для диференційної діагностики, вчасного виявлення, проведення протиепідемічних та профілактичних заходів інфекційного контролю та лікування.

**Мета.** Провести огляд сучасних інформаційних джерел фахової профільної вітчизняної та закордонної літератури щодо клінічних випадків захворювань мавпячої віспою у людей з підвищеним ризиком розвитку атипового перебігу та ускладнень у найуразливіших когортах: ВІЛ-інфікованих (імунодефіцит набутий завдяки ураженню CD4, CD8 лімфоцитів ВІЛ-1, ВІЛ-2), імунокомпрометованих дорослих та дітей до 8 років (через недостатньо сформований імунітет).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано контент 7 наукових статей відкритих баз Google scholar та PubMed, присвячених дослідженню клінічних випадків мавпячої віспи в осіб з не ендемічних країн, які мають імунодефіцит (ендемічними експерти ВООЗ вважають країни Африки та Азії).

**Результати.** Більшість атипових випадків захворювання спостерігалось серед чоловіків-гомосексуалістів, які отримували антиретровірусну терапію або доконтактну профілактику ВІЛ-інфекції. Характерний висип з'являвся після незахищеного орального чи анального сексу на відповідних ділянках тіла. У маленьких дітей захворювання характеризується контактним та вертикальним механізмом передачі емерджентного вірусу з високою сприйнятливістю через неформований імунітет та слабку імунну відповідь.

**Висновки.** Проведений нами аналіз контенту свідчить про превалентність мавпячої віспи в чоловічій гендерній групі з нетрадиційною сексуальною орієнтацією. Водночас, особливо вразливими залишаються особи із первинними та вторинними імунодефіцитними станами. Важливо, що атиповий клінічний перебіг у ВІЛ-інфікованих та інших імунокомпрометованих осіб, немовлят ускладнює своєчасну клінічну та лабораторну діагностику й навіть початок лікування, що може завершитися важкими ускладненнями з летальним наслідком (в ендемічних регіонах серед дітей та виснажених ВІЛ-інфікованих). Доцільним є вчасні протиепідемічні заходи з імплементацією специфічної профілактики вразливим категоріям осіб (перерахованим вище, а також групі професійного ризику інфікування) поряд зі збільшенням обсягу епідемічного нагляду та суворого інфекційного контролю з дотриманням Міжнародних медико-санітарних правил на КПП уздовж всієї лінії кордону держави (на упередження потрапляння вірусу до України).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мавпяча віспа, ВІЛ-інфіковані, спалах інфекції, атиповий перебіг

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Анюта Степанівна Сидорчук, к. мед. н., доцент, доцентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа 2, Чернівці, Чернівецька область, Україна, 58002; e-mail: sydorchuk@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-6612>

**Оксана Олександрівна Горбачова**, студентка 5 курсу, медичного факультету № 2, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, Чернівецька область, Україна, 58002; e-mail: horbachova.oksana.mf2@bsmu.edu.ua

*Для цитування:*

**Сидорчук АС, Горбачова ОО.** ЕМЕРДЖЕНТНА ІНФЕКЦІЯ: АТИПОВІ КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ МАВП'ЯЧОЇ ВІСПИ (ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ). Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:101–110. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-11

## ВСТУП

У травні 2022 року багато країн Європи, Північної Америки, Південної Америки та Азії почали повідомляти про виявлення із подальшим зростанням кількості випадків зараження на мавп'ячу віспу. Понад 98 % з цих випадків були зафіксовані в місцевостях, які не вважаються ендемічними територіями. Крім того, не повідомлялося про подорожі до ендемічних районів або контакт з інфікованими дикими тваринами, що свідчить про те, що існують нові способи передачі і цей спалах поширюється серед людей [1, 2].

Під час спалахів клінічно непросто на перший погляд відрізнити мавп'ячу віспу від вітряної віспи, герпесвірусних інфекцій, шкірних проявів нової коронавірусної інфекції та інших. Водночас спорадичні зоонозні інфекції, спричинені іншими ортопоксвірусами також вимагають пильності та диференційованого діагностичного підходу. Історично спалахи паравірусу віспи корів (так званої паравакцини) реєструвалися зокрема серед населення Індії, але поряд з цим були, зафіксовані випадки і в Україні – на Буковині у 2017 році у двох пацієнток (не пов'язаних між собою) діагностували паравакцину, що вказує на постійну циркуляцію збудника у навколишньому середовищі. Аналогічно, під час спалаху вірусної інфекції великої рогатої худоби в Бразилії було виявлено також випадки інфікування людей [3, 4, 5].

Актуальність емерджентних та ре-емерджентних інфекцій є надзвичайною в усіх куточках світу, тому медичні фахівці повинні знати клінічні особливості вітряної віспи, її відмінності від дерматологічних захворювань з пустульозними або «віспяними» ураженнями [1, 3]. Експерти ВООЗ наголошують на тому, що медики всіх

рівнів: лікарі первинної ланки сімейної медицини, невідкладної та екстреної медичної допомоги, сексологи, урологи, інфекціоністи, дерматологи і венерологи, гінекологи, акушери і педіатри можуть першими оглядати підозрілих осіб, які потенційно можуть стати новими пацієнтами з підтвердженою інфекцією. Глобальні системи охорони здоров'я повинні розробити ефективні стратегії для зменшення поширення мавп'ячої віспи. Однак, пріоритет необхідно надавати посиленій діагностиці будь-яких підозрілих чи підтверджених випадків захворювання, ізоляції хворих, відстеженню контактів і вакцинації [1].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано наукові статті із відкритої бази Google scholar та Pubmed, серед яких вибрано 7 статей із 9-ма різними описами клінічних випадків для проведення поглибленого дослідження клінічних випадків в осіб з не ендемічних країн, які мають імунодефіцит (ендемічними експерти ВООЗ вважають країни Африки та Азії).

## РЕЗУЛЬТАТИ

У період з 1981 по 2017 рік вірус мавп'ячої віспи спричинив кілька спалахів у Демократичній Республіці Конго з високим показником летальності (до 12 %). Більшість цих випадків не були лабораторно підтверджені через недостатню діагностику, проживання пацієнтів у важкодоступних селах, громадянські заворушення, несформовану систему охорони здоров'я. У цей період в Західній Африці було зареєстровано дуже мало випадків захворювання, але в 2017 році Нігерія пережила великий спалах із 122 випадками вірусу мавп'ячої віспи типу 2, підтвердженими методом полімеразно-ланцюгової реакції. Прогресуюче зростання кількості хворих пов'язане із припиненням вакцинації від натуральної



віспи у 1980 році. Незважаючи на це, глобальне нехтування африканськими спалахами і недостатність відповідних досліджень призвело до масового поширення цієї ортопоксвірусної інфекції [3].

6 травня 2022 року було повідомлено про перші випадки нинішнього багатонаціонального спалаху, зареєстрованого в Європі, а згодом і в інших регіонах. Це спонукало ВООЗ оголосити епідемію надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, яка набула міжнародного значення у липні 2022 року [3, 6].

Мавпяча віспа (MPXV) – це зоонозна інфекція, яку спричиняє дволанцюговий ДНК-вірус з роду *Orthoroxvirus* родини *Poxviridae* [3, 4, 7]. Вперше був виявлений у 1958 році під час спалаху везикулярної хвороби серед мавп у неволі, перевезених до Копенгагена з Африки з дослідницькою метою. Звідси і назва «мавпяча віспа». Зараз цей термін є недоречним, оскільки MPXV був виявлений у різних видів тварин: білок, щурів, смугастих мишей, лісових сонь та мавп [4].

Захворюваність була найвищою в лісистих регіонах і в молодших вікових групах, які не були вакциновані в рамках програми ліквідації віспи. Громадянські війни, переміщення біженців, сільське господарство, міжнародні подорожі, вирубка лісів, зміна клімату, демографічні зміни та переміщення населення призвели до поширення інфікованих мавпячою віспою тварин і збільшили їхню взаємодію з людиною [1, 4].

Охарактеризовано два генетичних клади вірусу мавпячої віспи: Західноафриканський та Центральнафриканський [4]. Клад II асоціюється з менш важким перебігом хвороби [6].

Зараження від тварини до людини відбувається контактним (через дотик, укуси, подряпини, через пошкоджену шкіру, слизові оболонки). Від людини до людини вірус поширюється повітряно-краплинним шляхом, статевим, при контакті із контамінованими біологічними рідинами, поверхнями та іншими матеріалами [1, 4, 7]. Геномні аналізи виявили ряд зоонозів, що поширюються на людські популяції; це свідчить про те, що вірус мавпячої віспи може зберігатися у водоймах дикої природи та іноді інфікувати людей, також захворювання може виникнути після

вживання контамінованого збудником м'яса. Зареєстровані випадки вертикальної передачі вірусу, перкутанної – після поранення голкою з матеріалів, що використовувалися для збору зразків шкірних уражень. З'явилися випадки внутрішньолікарняного поширення інфекції, що підтверджується дослідженням респіраторних ізоляторів лікарні, де було виявлено вірусну ДНК у кімнатах, ванних, передпокоях, коридорах, на засобах індивідуального захисту медичних працівників, а також на недоторканих поверхнях (наприклад, на відстані >1–5 м від ліжка) [3, 6]. Варто враховувати, що близькість і велика кількість людей на масових зібраннях може сприяти передачі вірусу мавпячої віспи через прямий контакт з ураженими, зараженими матеріалами, подальшими статевими або тісними інтимними контактами, повітряно-крапельним шляхом [6, 7]. Ще однією незвичною особливістю є те, що багато випадків мавпячої віспи виявлено серед чоловіків гомосексуалістів [1, 7].

Інкубаційний період вірусу мавпячої віспи становить від 5 днів до 3 тижнів. Перебіг схожий на віспу, але протікає легше, відрізняється продромальною фазою лихоманки та нездужанням, а також поширеним везикулярним або пустульозним висипом на шкірі (2–5 мм в діаметрі), який з'являється на будь-якій ділянці тіла, лімфаденопатією [3, 7, 8, 9, 10].

Пандемія COVID-19, яка сколихнула світ з 2020 року також є емерджентною. Це інфекційне вірусне захворювання також може супроводжуватися шкірними проявами, такими як еритематозний макулопапульозний висип, мультиформна еритема, везикулярний висип, судинна сітчаста еритема, фігурна еритема або висип на згинальних поверхнях. Оскільки COVID-19 та атипова мавпяча віспа можуть мати схожу клінічну картину, лікарі повинні залишатися уважними до цих двох захворювань. Крім того, коінфекцією SARS-CoV-2 з вірусом мавпячої віспи не можна нехтувати [1]. Висип при MPXV має чітко окреслені контури з заглибленням у центрі. Ці ураження з часом покриваються кіркою і відпадають приблизно через 1–2 тижні. Інші симптоми включають втому, головний біль, біль у м'язах та біль та горлі. Симптоми зазвичай

зникають у більшості людей без ускладнень протягом 2–4 тижнів. Однак у осіб з імунodefіцитом, вагітних та дітей віком до восьми років можуть виникнути важкі ускладнення, такі як пневмонія, інфекційні ураження органу зору, інші ко-інфекції, енцефаліт зі смертністю від 1 до 11. Тяжкість симптомів також залежить від способу передачі: при передачі від тварини до людини симптоми будуть більш важкими [9].

Тенденції нинішнього спалаху включають вищу частоту випадків захворювання серед осіб, які є гомосексуалістами або бісексуалами, особливо серед чоловіків. До інших груп підвищеного ризику належать особи з імунodefіцитом, вагітні жінки, діти до 8 років [1, 7].

Значна частка (тобто 33–42 % із 528 випадків) пацієнтів, інфікованих вірусом мавпячої віспи, перебувають на доконтактній профілактиці запобігання інфікуванню ВІЛ (тобто, сексуально активні ВІЛ-негативні дорослі) і високий відсоток становлять люди, які живуть з ВІЛ (36–42 %). Пацієнти із кількістю CD4 менше 200 кл/мл, хворіють на мавп'ячу віспу з тяжким перебігом, мають підвищений ризик смертності [3]. Ці хворі, порівняно із пацієнтами без імунodefіциту, мають діарею, інтенсивніший висип, особливо в періанальній ділянці, що може поширюватися на сідниці, анальний край або слизову оболонку аноректальної ділянки і призводити до проктиту, який зумовлює ректальний біль при дефекації, тенезми, серозно-кров'янисті виділення, кровотечі. Ураження геніталій, зазвичай, супроводжуються набряком голівки статевого члена або крайньої плоті аж до фімозу. У періоральній ділянці ураження проявляються виразками або кірочками. Висипні елементи на язиці, як правило, круглі, білі та мають вдавнення у центрі елементу. Ураження піднебінних мигдаликів болючі і спричиняють утруднене ковтання. Іноді вторинні бактеріальні інфекції можуть спричинити абсцеси, злиття уражень у будь-якій ділянці з утворенням великих бляшок або виразок [3].

Загальновизнаним є факт, що дефіцит Т-клітинного імунітету CD4 може

впливати на тяжкість захворювання, зумовлювати більш тривалий перебіг хвороби, більшу площину уражень, кількість елементів висипки (> 100) та вищу частоту вторинних бактеріальних інфекцій [6].

У 2018–2022 роках у Демократичній Республіці Конго було зареєстровано 4 випадки захворювання на мавп'ячу віспу у вагітних жінок, серед яких одна народила здорову дитину, у двох стався викидень, і в однієї – антенатальна смерть плоду з дифузним макулопапульозним ураженням шкіри [3].

Новонароджені та діти раннього віку також є в групі ризику важкого перебігу хвороби, тому рання діагностика та етіотропна терапія є важливим і необхідним завданням для медпрацівників в неендемичних країнах [11].

Варто розглянути варіанти перебігу мавпячої віспи серед вразливих осіб, що характеризуються атипovими проявами.

Перебіг захворювання у хворих з імунodefіцитом: 31-річний хворий з добре контрольованою ВІЛ-інфекцією звернувся до клініки з 1-тижневим анамнезом безболісного висипу на геніталіях та 2-денним анамнезом лихоманки і болю в горлі. За три тижні до цього він мав статевий контакт без презерватива з новим партнером-чоловіком. При фізикальному обстеженні у пахвинній ділянці праворуч спостерігалися макулярний висип і болюча лімфаденопатія, а також на статевому члені – дві ерозії та кілька пухирців. Через п'ять днів після первинного звернення пацієнт повернувся з везикуло-пустульозними ураженнями на обличчі та кистях рук [8].

Інший випадок: 38-річний чоловік звернувся до щелепно-лицевого хірурга з приводу лихоманки, загальної слабкості, ураження передньої частини язика, яке виникло декілька днів тому. Пацієнт повідомив, що ця ділянка болюча при пальпації та чутлива при вживанні гарячої та гострої їжі. Зауважив, що проходить профілактику ВІЛ-інфекції. Під час клінічного обстеження було виявлено чітко окреслене виразкове ураження на кінчику язика розміром приблизно 1 см, коричнево-сірого кольору, з чіткими межами по середній лінії. Крім того, менші, згруповані везикуло-виразкові

ураження темно-сірого кольору спостерігалися вздовж передньої вентральної частини язика. Аналіз ПЛР мазку з утворень на язиці підтвердив вірус мавпячої віспи. Згодом пацієнт повідомив про розвиток приблизно 20 уражень шкіри на руках, ногах і тулубі [7].

26-річний полігамний, гомосексуальний чоловік з анамнезом сифілісу в минулому, приймає тенофовір для доконтактної профілактики ВІЛ-інфекції, звернувся до відділення невідкладної допомоги з приводу лихоманки та висипання на язиці та навколо рота, яке почалося за п'ять днів до звернення і прогресивно збільшувалося. За день до появи симптомів пацієнт мав незахищений статевий контакт, після якого з'явився висип і хворому було призначено ністатин разом із валацикловіром через підозру на герпес. Незважаючи на призначену терапію, ерозивні елементи продовжували збільшуватися у розмірах та кількості. Кількість уражень ротової порожнини збільшилася, з'явився біль у горлі, набряк язика, запалення слизової оболонки горла, відчуття печіння в роті, а також труднощі/біль при ковтанні твердої їжі. При фізикальному обстеженні пацієнт мав множинні віспоподібні ураження слизової оболонки ротової порожнини, лімфаденопатію шийних лімфовузлів та кандидозне ураження слизової. В ході дослідження ПЛР-тест підтвердив віспу мавп, також було виявлено сифіліс, тест на ВІЛ був негативним. Пацієнт перебував в ізоляції та дотримувався протиепідемічних заходів щодо повітряно-крапельної інфекції, але призначене лікування не призвело до позитивної динаміки захворювання. Зі значним набряком язика та збільшенням кількості уражень на 3-й день госпіталізації, хворому було призначено тековіримат, після якого відзначалась елімінація елементів висипки та одужання [9].

До відділення невідкладної допомоги звернувся 30-річний чоловік, який скаржився на лихоманку, біль у горлі та шиї, що тривала протягом 3 днів. Також хворий вказав на болючий, «прищикоподібний» ніжний вузлик на кінчику язика, який збільшувався у розмірах. На момент огляду була виявлена чітко окреслена, коричнево-сіра виразка на передній частині язика розміром

приблизно 1,0 см. Інших уражень не спостерігалось. В анамнезі було виявлено ВІЛ-інфекцію, діагностовану у 2016 році та сифіліс. Щодо соціального анамнезу, пацієнт повідомив, що мав незахищені статеві зв'язки з кількома партнерами-чоловіками. Під час перебування в стаціонарі у пацієнта згодом розвинувся гнійничковий висипний процес із залученням шкіри пахової ділянки, пальців, спини та плечей. Хворому було проведено забір матеріалу з уражених ділянок шкіри та язика і підтверджено методом ПЛР діагноз мавпячої віспи [7].

Інший випадок – мешканець Великобританії звернувся до клініки зі скаргами на лихоманку, міалгію, біль у горлі, які тривали протягом тижня, а також на наявність перианальних пухирів і сильного болю в прямій кишці, тривалістю 3 дні. Напередодні мав незахищений анальний та оральний секс з іншими чоловіками. Останній сексуальний контакт був за 2 тижні до клінічних проявів. В анамнезі – депресія та генітальний герпес. При обстеженні: двобічна пахвова лімфаденопатія, на геніталіях виражена еритематозна, набрякла слизова оболонка анального отвору та множинні ерозії перианальної ділянки з ознаками зовнішньої кровотечі. Пацієнту було призначено курс антидепресантної терапії та постекспозиційну профілактику ВІЛ-інфекції [2].

Чоловік 30 років з ВІЛ, який отримував курс антиретровірусної терапії звернувся зі скаргами на наявність болю у ректальній ділянці протягом 2-х діб. За 5 днів до звернення відзначалась лихоманка та міалгія. Висипань або інших уражень шкіри не було. В анамнезі був незахищений анальний секс з іншими чоловіками. Останній статевий контакт був за 2 тижні до проявів захворювання. Хворий продовжував комбіноване антиретровірусне лікування ВІЛ та приймав ацикловір для профілактики рецидивів генітального герпесу. При огляді була виявлена двостороння пахвинна лімфаденопатія, зовнішні статеві органи без ознак уражень шкіри та слизових оболонок генітальних, перианальних та інших ділянок. Під час проктоскопії виявлено еритематозну слизову оболонку прямої кишки з

ознаками крові та гною. Результат тесту ПЛР на вірус мавпячої віспи виявився позитивним. Незважаючи на знеболення, біль у прямій кишці був нестерпний і хворий був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії для аналгезії морфіном. На 3-й день пацієнта перевели у відділення інфекційних хвороб у вкрай важкому стані через розвиток вторинного проктосигмоїдиту. Під час перебування в лікарні на руках з'явилися характерні елементи висипки для мавпячої віспи. Після призначеного курсу терапії відзначалась позитивна динаміка та елімінація елементів висипки через 16 днів після лікування [2].

У Великобританії зареєстровано випадок перинатальної мавпячої віспи та аденовірусної ко-інфекції, яку спостерігали у 10-денного немовляти з підозрою на контактне зараження, не виключаючи трансплацентарний механізм передачі інфекції. Після нормальних пологів, наприкінці квітня 2022 року на 9-й день життя у немовляти з'явилися елементи висипки. Елементи спочатку мали везикулярний характер з локацією на долонях і підшвах, згодом мали поширення на обличчя та тулуб з поступовою трансформацією у пустульозні. З сімейного епідеміологічного анамнезу стало відомо, що за дев'ять днів до народження батько немовляти хворів на ГРВІ, після якого з'явився висип, який зник до народження дитини. Слід зазначити, що через чотири дні після пологів подібні елементи висипки з'явилися у матері. З епідеміологічного анамнезу відомо, що сім'я не виїжджала за межі країни та не мала контактів з хворими. Немовля було переведено до регіонального дитячого відділення інтенсивної терапії на 15-й день життя у зв'язку з розвитком гіпоксемічної дихальної недостатності. Тестування за допомогою ПЛР крові, сечі, везикулярної рідини та мазків із слизової оболонки ротової порожнини, отриманих від немовляти та матері, дозволило діагностувати мавпячу віспу (клас IIb) та аденовірусну інфекцію. Через погіршення стану дитини було розпочато інвазивну вентиляцію легень та призначено 2-тижневий курс ентерального тековірімату (у дозі 50 мг двічі на день) у поєднанні з

внутрішньовенним введенням цидофовіру. Після 4 тижнів у відділенні інтенсивної терапії, включаючи 14 днів інвазивної вентиляції легень, у дитини відзначалась позитивна динаміка і через 4 тижні дитину з одужанням було виписано додому [11].

Ще один з випадків захворювання на мавпячу віспу у немовляти зареєстровано у серпні 2022 року у Флориді, США. Двомісячне немовля було госпіталізовано з еритематозним висипом із підозрою на мавпячу віспу. Елементи висипки з'явилися на кінцівках з поширенням на тулуб за 5 днів до звернення в стаціонар. Мазок з висипу, тестування на вітряну віспу, простий герпес та ВІЛ були негативними. Пацієнтка повернулася до відділення через 2 дні. На момент звернення з'явилися численні, дифузно розкидані папульозно-везикулярні ураження по всьому тілу, багато з яких біля пупка. Немовля було госпіталізовано з діагнозом «контагіозний моллюск» через наявні подряпини на руці. Ураження згодом поширилися на спину, підшви, обличчя та повіки і протягом перших кількох днів госпіталізації трансформувалися у гнійничкові. При дослідженні мазків з уражень на лобі та спині, було виявлено ДНК вірусу мавпячої віспи класу II. При проведенні епідеміологічного дослідження встановлено, що за дитиною доглядали четверо доглядальниць, одна з них мала високий ризик зараження мавпячою віспою протягом останніх 2 місяців, перед захворюванням немовляти. У неї була гематурія та лихоманка, пізніше відзначалася висип протягом 3 тижнів. За день до появи симптомів у дитини, вона переїхала до іншого штату і звернувся за медичною допомогою з вищевказаними скаргами [12].

До стаціонару госпіталізована 6-річна пацієнтка із лихоманкою (температура сягала 39,4°C), болем у горлі, нездужанням, анорексією та скаргами на головний біль. В епідемічному анамнезі та анамнезі захворювання – контакт із прерійними собаками, які були куплені за декілька днів до появи симптомів захворювання. Через два дні після появи симптомів її обстежили у відділенні невідкладної допомоги, де виявили збільшені мигдалики, аденопатію шийних вузлів та везикуло-папульозний висип на

спині. Протягом наступних 24 годин висип поширився на обличчя, тулуб, дистальні частини кінцівок, долоні та підшви. В подальшому, стан дитини погіршувався – турбували лихоманка, сонливість, розширені зіниці, м'язова ригідність, відсутність реакції на подразники. Після усунення ймовірної судомної активності дитину було заінтубовано та переведено в інший заклад для проведення курсу інтенсивної терапії. При огляді ротової порожнини було виявлено збільшення мигдаликів, еритему та набряк слизової оболонки ротоглотки, а також рясний густий ексудат. При огляді шкіри виявлено біля 90 везикуло-пустульозних уражень з еритематозною основою. Всі ураження були однорідними. При неврологічному обстеженні пацієнтка не реагувала на словесні команди, тільки на больові подразники. Окрім того, у хворої було виявлено легкий набряк диска зорового нерва, зниження рогівкового та блювотного рефлексів, що свідчило про набряк головного мозку. Також визначалося зниження глибоких сухожильних рефлексів [10].

На МРТ виявлено дифузний набряк кори, таламуса та стовбура головного мозку, а також порушення сигналу в лівій частині таламуса та правій тім'яній ділянці. У лікворі – специфічні до віспи мавп IgM, що свідчило про активне інфікування ЦНС з інтратекальною продукцією антитіл [10].

Згодом елементи висипки шкіри почали покриватися струпами, але лихоманка і ступор продовжували залишатися, реакція на словесні команди і тактильну стимуляцію була неоднозначною. Ознаки енцефалопатії згодом нівелювались і через 12 днів після госпіталізації з пацієнткою було відновлено вербальний контакт. Через 2 тижні дівчинка почала адекватно розмовляти, пересуватися з допомогою та їсти тверду їжу. Ще через 2 дні пацієнтку було виписано із стаціонару. При диспансерному спостереженні неврологічних порушень не виявлялося [10].

## **ОБГОВОРЕННЯ**

Дані випадки свідчать, що хвороба у вразливих категоріях людей частіше перебігає без типового висипу на шкірі, що ускладнює вчасне виявлення

захворювання. Саме вчасне розпізнання та діагностика є необхідними для епідеміологічного нагляду, вчасної локалізації та пом'якшення можливих наслідків спалаху [2, 9].

В ендемічних країнах, таких як Демократична Республіка Конго та Нігерія, національні органи охорони здоров'я розробили комплексні плани боротьби з хворобою. Вони включають цільові епідеміологічні дослідження в зонах підвищеного ризику, покращення епідеміологічного нагляду, лабораторної діагностики, впровадження ефективних заходів реагування на місцевому рівні, а також посилення науково-дослідницької діяльності [3].

ВООЗ чітко взяла на себе зобов'язання щодо єдиної відповіді на надзвичайну ситуацію з мавпячою віспою у 2022 році, включаючи припинення розмежування між ендемічними та неендемічними країнами. Більше того, вірус мавпячої віспи навряд можна буде викоринити через його широкий спектр хазяїв і невлотимий резервуар тварин, на відміну його близького родича натуральної віспи, який також є особливо-небезпечним та викликає смертельну інфекцію у людей. Створення резервуару вірусу мавпячої віспи в популяції диких тварин (наприклад, гризунів) у раніше неендемічному регіоні, може зробити контроль і ліквідацію все більш складним завданням [3].

## **ВИСНОВКИ**

Мавпяча віспа може набути більшого розповсюдження, оскільки наразі не існує її стандартного лікування, окрім симптоматичної та патогенетичної терапії. Противірусні препарати з поксвірусною активністю, такі як цидофовір, бринцидофовір та тековіримат, можуть з успіхом використовуватися для лікування пацієнтів з імунодефіцитними станами, дітей віком до 8 років, вагітних, пацієнтів із ускладненим перебігом вторинною бактеріальною інфекцією або при ураженнях із залученням анатомічної ділянки високого ризику (очі або рот). З метою попередження важкого перебігу та розвитку ускладнень на етапі лікування варто призначати до застосування вакцинальний імуноглобулін або гіперімунний глобулін. Враховуючи

шляхи та механізми реалізації інфекційного процесу, важливим є своєчасне проведення протиепідемічних заходів щодо обмеження поширення інфекції та ліквідації вогнища інфекції. З цією метою необхідний постійний

епідемічний контроль, реєстрація всіх випадків захворювання, ізоляція хворих та спостереження за контактними особами, дотримання правил дезінфекції в осередку, постійна просвітницька робота серед населення та медичних працівників [1, 7, 9].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Monkeypox: an emerging global threat during the COVID-19 pandemic. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2022;55(5):787-794. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.004>
2. Gedela K, Da Silva Fontoura, D, Salam A, Gorman G, Golden J, O'Hara G, McOwan A. Infectious proctitis due to human Mpox. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e1424-e1427. <https://doi.org/DOI:10.1093/cid/ciac713>
3. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, Orkin CM. Monkeypox. *The Lancet*. 2023;401(10370):60-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02075-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02075-X)
4. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infectious Disease Clinics*. 2019;33(4):1027-1043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>
5. Сокол АМ, Рандюк ЮО, Сидорчук АС, Богачик НА, Венгловська ЯВ, Каспрук НА, Олійник ОМ. Рідкісна професійна інфекція: два випадки паравакцини-вірусної хвороби доярок на Буковині. 2018;4(24):48-51. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.132591>
6. Angelo KM, Smith T, Camprubi-Ferrer D, Balerdi-Sarasola L, Menéndez MD, Servera-Negre G, et. al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(2):196-206. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00651-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00651-X)
7. Peters SM, Hill NB, Halepas S. Oral manifestations of monkeypox: a report of 2 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022; 80 (11): 1836–1840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.07.147>
8. Patrocinio-Jesus R, Peruzzo F. Monkeypox genital lesions. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):66-66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMmic2206893>
9. Ajmera KM, Goyal L, Pandit T, Pandit R. Monkeypox—An emerging pandemic. *IDCases*. 2022;29:e01587. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01587>
10. Sejvar JJ, Chowdary Y, Schomogyi M, Stevens J, Patel J, Karem K, Damon IK. Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(10):1833-1840. <https://doi.org/DOI:10.1086/425039>
11. Ramnarayan P, Mitting R, Whittaker E, Marcolin M, O'Regan C, Sinha R, et. al. Neonatal monkeypox virus infection. *N. Engl. J. Med*. 2022;387(17): 1618-1620. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2210828>
12. Saunders KE. Monkeypox in a young infant—Florida, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(38):1220-1221. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7138e3>

*Отримано: 30.01.2023 року  
Прийнято до друку: 20.03.2023 року*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

**Sydorchuk A.**<sup>A, E, F</sup>, **Horbachova O.**<sup>B, C, D, E</sup>

### EMERGENT INFECTION: ATYPICAL CLINICAL CASES OF MONKEYPOX (UPDATED REVIEW)

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Abstract.** The international emergency caused by monkeypox has forced the world to pay attention to this infection, as it has spread beyond endemic regions and no control measures have been developed. The virus began to be transmitted to humans not only by contact, but also by airborne droplets, fecal-oral, and vertical. There have been cases of in-hospital spread, outbreaks after eating contaminated animal meat, and swimming

in water. Pregnant women, children under 8 years of age, and HIV-infected people require special attention due to the risk of complications. Therefore, it is important for doctors of all levels to be aware of new ways of spreading the infection, atypical manifestations of the disease for differential diagnosis, timely detection and further treatment.

**Aim.** To conduct an up-to-date literature review of clinical cases of monkeypox in people at increased risk of developing atypical course and complications - in HIV-infected people (due to the virus's damage to the immune system) and children under 8 years of age (due to insufficiently formed immunity).

**Materials and Methods.** Scientific articles from the google scholar database were analyzed, among which 7 articles with 9 different case descriptions were selected to conduct an in-depth study of clinical cases among people from different non-endemic countries who have insufficient immunity (WHO experts consider African and Asian countries to be endemic).

**Results.** Most of the atypical cases were observed among homosexual men receiving antiretroviral therapy or pre-exposure prophylaxis for HIV infection. The characteristic rash appeared after unprotected oral or anal sex on the corresponding body parts. As for the disease in young children who do not have their own immunity, the mechanism of transmission was contact or vertical.

**Conclusions.** Our analysis of the literature shows the prevalence of monkeypox in the male gender group with non-traditional sexual orientation. Based on the analysis, HIV-infected homosexuals, mostly men, are the main risk group for infection with this emergent orthopoxvirus. At the same time, people with primary and secondary immunodeficiency conditions remain particularly vulnerable. It is important that the atypical clinical course complicates timely clinical and laboratory diagnosis and even the initiation of treatment, which can lead to severe and fatal complications (in endemic regions among children and debilitated HIV-infected persons). It is advisable to take timely anti-epidemic measures with the implementation of specific prophylaxis for vulnerable categories of persons (listed above, as well as occupational risk groups), along with an increase in epidemic surveillance and strict infection control in compliance with International Health Regulations at checkpoints along the entire state border.

**KEY WORDS:** *monkeypox, HIV-infected persons, outbreak epidemic, atypical case*

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Aniuta Sydorчук**, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58002; e-mail: sydorчук@bsmu.edu.ua, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-6612>

**Oksana Horbachova**, 5th-year student, medical faculty № 2, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58002; e-mail: horbachova.oksana.mf2@bsmu.edu.ua

#### **For citation:**

Sydorchuk A, Horbachova O. EMERGENT INFECTION: ATYPICAL CLINICAL CASES OF MONKEYPOX (UPDATED REVIEW) REFERENCE. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;46:101–110. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-11 (in Ukrainian)

#### **REFERENCES**

1. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Monkeypox: an emerging global threat during the COVID-19 pandemic. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2022;55(5):787-794. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.004>
2. Gedela K, Da Silva Fontoura, D, Salam A, Gorman G, Golden J, O'Hara G, McOwan A. Infectious proctitis due to human Mpox. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e1424-e1427. <https://doi.org/DOI:10.1093/cid/ciac713>
3. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, Orkin CM. Monkeypox. *The Lancet*. 2023;401(10370):60-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02075-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02075-X)
4. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infectious Disease Clinics*. 2019;33(4):1027-1043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>
5. Sokol AM, Randyuk YO, Sydorчук AS, Bogachyk NA, Venglovska JV, Kaspruk NA, Oliynyk OM. Ridkisha profesiina infectia:dva vipadku paravaccinu-virusnoi khvorobu doyarok na Bukovuni. 2018;4(24):48-51. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.132591>
6. Angelo KM, Smith T, Camprubí-Ferrer D, Balerdi-Sarasola L, Menéndez MD, Servera-Negre G, et. al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023; 23 (2): 196–206. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00651-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00651-X)

7. Peters SM, Hill NB, Halepas S. Oral manifestations of monkeypox: a report of 2 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022; 80 (11): 1836–1840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.07.147>
8. Patrocínio-Jesus R, Peruzzo F. Monkeypox genital lesions. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):66-66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm2206893>
9. Ajmera KM, Goyal L, Pandit T, Pandit R. Monkeypox—An emerging pandemic. *IDCases*. 2022;29:e01587. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01587>
10. Sejvar JJ, Chowdary Y, Schomogyi M, Stevens J, Patel J, Karem K, Damon IK. Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(10):1833-1840. <https://doi.org/DOI: 10.1086/425039>
11. Ramnarayan P, Mitting R, Whittaker E, Marcolin M, O'Regan C, Sinha R, et. al. Neonatal monkeypox virus infection. *N. Engl. J. Med*. 2022;387(17): 1618-1620. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2210828>
12. Saunders KE. Monkeypox in a young infant—Florida, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(38):1220-1221. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7138e3>

*Received: 01.30.2023*

*Accepted: 03.20.2023*

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



*Scientific edition*

*Наукове видання*

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

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

**series «Medicine»**

**серія «Медицина»**

Issue 46

Випуск 46

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

*The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

*Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (РІНЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

Підп. до друку 26.06.2023 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 10,9. Обл.-вид. арк. 12,7

Наклад 50 пр.

---

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.