

ISSN 2306-4269 (print)
ISSN 2520-2898 (online)

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(39) – 4(40) 2022

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

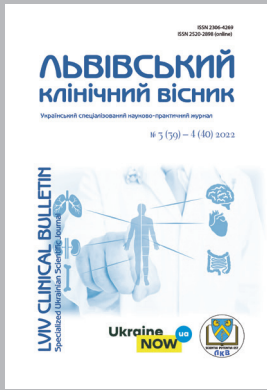
Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014 р.)
і затверджено Наказом МОН України № 32 від 15.01.2018 р.,
за Наказом МОН України № 612 від 07.05.2019 р. – у категорію «Б».

Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials
Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub,
Open Ukrainian Citation Index (OUCI)

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
Національної бібліотеки України
імені В. І. Вернадського, «Україніка наукова»
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2022



Головний редактор

акад. НАНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**,
акад. НАНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**

Наукові редактори

проф. **Луцик О. Д.**, проф. **Радченко О. М.**

Відповідальний секретар

доц. **Фаюра О. П.**

Керівник проекту

Стеців Я. Б.

Комерційний директор

Погребняк О. О.

Літературні редактори

Дячишин Л. В., проф. **Єщенко Т. А.**,

проф. **Кочан І. М.** (українська мова),

проф. **Содомора П. А.** (англійська мова)

Провідний IT-фахівець

Павлів П. М.

Модератор (IT)

Скакун Ю. Я.

Коректор

Тростяничин О. А.

Комп'ютерне верстання

Гринчишин Т. В.

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Протокол №6-ВР від 28.12.2022

Засновники:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012

Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТЗОВ «Видавництво «Кирилиця»

79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3

тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 30.12.2022

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 9,6.

Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<https://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(39) – 4(40) 2022

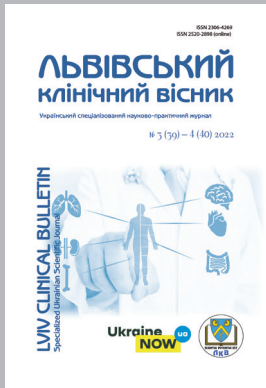
Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіоргадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Корнійчук О. П.** (Львів, Україна)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Лончина В. А.** (Чикаго, США)
проф. **Негрич Т. І.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Склярів Є. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.** (Вінниця, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Чопей І. В.** (Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.** (Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.** (Львів, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)
проф. **Швед М. І.** (Тернопіль, Україна)

Редакційна рада:

доц. **Абрагамович У. О.** (Львів, Україна)
проф. **Вакалюк І. П.** (Івано-Франківськ, Україна)
проф. **Волошина О. Б.** (Одеса, Україна)
проф. **Ганич Т. М.** (Ужгород, Україна)
акад. НАНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.** (Львів, Україна)
д-р філос. **Грех Р.** (Лондон, Велика Британія)
доц. **Гутор Т. Г.** (Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Зінчук О. М.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.** (Київ, Україна)
проф. **Кравчун П. Г.** (Харків, Україна)
доц. **Леб Б.** (Відень, Австрія)
проф. **Максимович В.** (Вінніпег, Канада)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. НАНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **П'єткєвіч П.** (Познань, Польща)
проф. **Присяжнюк В. П.** (Чернівці, Україна)
д-р **Саутнер Ю.** (Відень, Австрія)
проф. **Ягенський А. В.** (Луцьк, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення у будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються лише за попередньої письмової згоди редакції і з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**

Editors:

Prof. **L. Markin**, Prof. **J. Kyyak**

Scientific Editors

Prof. **A. Lutsyk**, Prof. **O. Radchenko**

Secretary

Assoc. Prof. **O. Fayura**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editors

L. Dyachyshyn, Prof. **T. Yeshchenko**,

Prof. **I. Kochan** (Ukrainian),

Prof. **P. Sodomora** (English)

Leading IT-specialist

P. Pavliv

Moderator (IT)

Y. Skakun

Correction

O. Trostianchyn

Computer typesetting

T. Hrynychshyn

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 6-SC since 28.12.2022

Founded by:

Danylo Halytsky

Lviv National Medical University

Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration

KB N 19230-9030PP since 08.08.2012

Issued by the State

Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrylytsya"

79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3

Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 30.12.2022.

Format 60x84/8. Circulation: 1000 items.

Order N 1-2.

LCB:

<https://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

N 3(39) - 2(40) 2022

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)

Prof. **I. Chohey** (Uzhgorod, Ukraine)

Prof. **V. Chopyak** (Lviv, Ukraine)

Prof. **S. Chooklin** (Lviv, Ukraine)

Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)

Prof. **V. Denesiuk** (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)

Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)

Prof. **I. Katerenchuk** (Poltava, Ukraine)

Prof. **N. Kiladze** (Tbilisi, Georgia)

Prof. **O. Kornijchuk** (Lviv, Ukraine)

Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)

Prof. **V. Lonchyna** (Chicago, USA)

Prof. **T. Nehrych** (Lviv, Ukraine)

Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)

Prof. **A. Payenok** (Lviv, Ukraine)

Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)

Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)

Prof. **M. Shved** (Ternopil, Ukraine)

Prof. **E. Sklyarov** (Lviv, Ukraine)

Prof. **M. Stanislavchuk** (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)

Dr. **R. Gregg**
(London, Great Britain)

Prof. **R. Dutka**
(Lviv, Ukraine)

Assos. Prof. **T. Gutor**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **T. Hanych**
(Uzhgorod, Ukraine)

Prof. **O. Hnateyko**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **O. Korkushko**
(Kyiv, Ukraine)

Prof. **P. Kravchun**
(Kharkiv, Ukraine)

Prim. Doz. Dr. **B. Leeb**
(Wien, Austria)

Prof. **W. Maksymowych**
(Winnipeg, Canada)

Prof. **A. Nadruga**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **V. Novak**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **P. Pietkiewicz**
(Poznan, Poland)

Prof. **V. Prysyazhnyuk**
(Chernivtsi, Ukraine)

Dr. **J. Sautner**
(Wien, Austria)

Prof. **I. Vakalyuk**
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Prof. **O. Voloshyna**
(Odesa, Ukraine)

Prof. **A. Yagensky**
(Lutsk, Ukraine)

Prof. **O. Zinchuk**
(Lviv, Ukraine)

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

- 6 **СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА**
- 8 **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**
Фадєєнко Г. Д., Гріднєв О. Є., Кушнір І. Е., Соломенцева Т. А., Чернова В. М., Гальчінська В. Ю.
Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки
- 14 **Гнатейко О. З., Кіщера Н. І., Гельнер Н. В., Тенета М. М., Гнатейко З. О., Війтович І. В.**
Ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, визначених антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018–2020)
- 21 **Склярів Є. Я., Четайкіна А. В., Мбаркі М., Капустинський О. О.**
Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою
- 26 **Чуклін С. М., Підгірний Б. Я., Бариляк Р. В.**
Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту
- 33 **Курильців Н. Б., Зборовська О. В., Величко Л. М., Хирівський А. Л.**
Динаміка клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним автоімунним увеїтом, з урахуванням різного ступеня тяжкості
- 40 **Вовк В. Ю., Панас М. А., Собчишин М. Р., Крюков П. С.**
Колонізація представниками мікробіоти порожнини рота нових і використовуваних повторно формуваців ясен після проведення дентальної імплантації
- 45 **Малачкова Н. В., Аль-Джаррах О. М. М.**
Роль поліморфізмів генів HTRA серинової пептидази 1, фактора росту ендотелію судин, фактора некрозу пухлин у лікуванні «вологої» форми вікової макулярної дегенерації
- 54 **Дробінська Н. В., Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Толопко С. Я., Гута С. І., Іваночко Р. Б.**
Особливості української моделі оцінки ризику перелому (Fracture Risk Assessment – FRAX®) у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та її діагностична і прогностична цінність
- 66 **Кобак Л. О., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Іваночко Р. Б., Чемес В. В.**
Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; характеристика залежно від статі, віку й тривалості хвороби
- 76 **Чемес В. В., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Іваночко Р. Б., Кобак Л. О.**
Кальцієво-фосфорний обмін та маркери його регулювання у хворих на ревматоїдний артрит із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини: стан і діагностична цінність
- 83 **Панарін Б. Г., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Бурій О. М., Яцкевич О. Я.**
Тракційне крісло для профілактики уражень хребта
- 87 **КОНФЕРЕНЦІЇ, КОНГРЕСИ, З'ЇЗДИ, СИМПОЗИУМИ**
Негрич Т. І., Фаюра О. П., Чемес В. В., Циганик Л. В., Корнійчук І. Ю., Фармага М. Л., Федець А. Б.
7-й Макмастерський міжнародний оглядовий курс з внутрішньої медицини (7th McMaster International Review Course in Internal Medicine - MIRCIM) - 29.09-01.10.2022 (м. Краків, Республіка Польща)
- 92 **ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ**

CONTENTS

- 7 EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
- ORIGINAL RESEARCH
- 8 **Fadieienko G., Gridnev A., Kushnir I., Solomentseva T., Chernova V., Galchinskaya V.**
The Role of Intestinal Microbiota, Endotoxemia and Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease
- 14 **Hnateiko O., Kitsera N., Helner N., Teneta M., Hnateiko Z., Vjtovyh I.**
A Retrospective Analysis of the Spectrum of Congenital Malformations Diagnosed Prenatally Based on the Lviv Medical Genetics Center during 2018–2020 yy
- 21 **Sklyarov Ye., Chetaykina A., Mbarki M., Kapustinsky O.**
Prostaglandin E₂ in the Blood Serum of Patients with Gastroduodenal Erosive-Ulcerative Lesions with and without Comorbid Hypertension
- 26 **Chooklin S., Pidhirnyi B., Barylyak R.**
Soluble Fibrin-Monomeric Complexes and D-Dimers as Indicators of Acute Pancreatitis Severity
- 33 **Kuryltsiv N., Zborovska O., Velychko L., Khyrivskiy A.**
Dynamics of Clinical Signs and Inflammatory Biomarker Neopterin Level in Blood Serum of Rabbits with Experimental Non-Infectious Autoimmune Uveitis with Respect to Different Degrees of its Severity
- 40 **Vovk V., Panas M., Sobchyshyn M., Kriukov P.**
Colonization of New and Reused Dental Implant Healing Abutments by Oral Microbiota during Implantation Period
- 45 **Malachkova N., Al-Jarrah O. M. M.**
The Role of HTRA Serine Peptidase 1, Vascular Endothelial Growth Factor A, Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms in the Treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration
- 54 **Drobinska N., Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tolopko S., Guta S., Ivanochko R.**
Peculiarities of the Ukrainian Model of Fracture Risk Assessment (FRAX[®]) Among Patients with Liver Cirrhosis Accompanied by Impaired Bone Mineral Density: Its Diagnostic and Prognostic Value
- 66 **Kobak L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Ivanochko R., Chemes V.**
Circulatory System Organs Comorbid Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Nature and Frequency; Characteristics Depending on Gender, Age and Disease Duration
- 76 **Chemes V., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Ivanochko R., Kobak L.**
Calcium-Phosphorus Metabolism and Markers of its Regulation in Patients with Rheumatoid Arthritis with Violation of Bone Mineral Density: Character and Diagnostic Value
- 83 **Panarin B., Abrahamovych O., Fayura O., Burii O., Yatskevych O.**
Traction Chair for the Spinal Injuries Prevention
- CONFERENCES, CONGRESSES, SYMPOSIA
- 87 **Negrych T., Fayura O., Chemes V., Tsyganyk L., Korniyuchuk I., Farmaga M., Fedets A.**
7th McMaster International Review Course in Internal Medicine (MIRCIM) - 29.09-01.10.2022 (Krakow, Republic of Poland)
- 94 GUIDELINES FOR ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 39–40-му числах «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння обміну інформацією між клініцистами різних фахів, що допоможе інтегрувати зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано одинадцять статей.

Г. Д. Фадеєнко зі співавторами у статті «Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки» довели, що дисбаланс кишкової мікробіоти в бік збільшення *Firmicutes* призводить до посилення продукції кишкових метаболітів, із подальшою ініціацією системного запалення, що стимулює нагромадження жиру в гепатоцитах і впливає на наростання тяжкості стеатозу та фіброзоутворення в печінці.

О. З. Гнатейко зі співавторами здійснили ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, визначених антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018–2020). Автори з'ясували, що найчастіше в першій половині вагітності (до 22 тижнів) переважають вади розвитку центральної нервової системи (Q00–Q07), у другій половині вагітності (після 22 тижнів) чільне місце посідають вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів (Q60–Q64).

Є. Я. Склярів зі співавторами дослідили вміст простагландину E_2 в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони (ЕВУГДЗ) без і з коморбідною гіпертонічною хворобою (ГХ) і довели, що в сироватці крові хворих із ЕВУГДЗ з коморбідною ГХ він достовірно менший, ніж у хворих із ЕВУГДЗ без коморбідної ГХ. Суттєве зменшення вмісту простагландину E_2 в сироватці крові хворих із ЕВУГДЗ з коморбідною ГХ призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту, унаслідок чого виникають ерозивно-виразкові дефекти, здебільшого в шлунку.

У статті «Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту» С. М. Чуклін та співдослідники довели, що перебіг гострого панкреатиту (ГП) супроводжується збільшенням продуктів деградації фібрину, вираженість яких асоціюється з тяжкістю хвороби, стану хворого та органної дисфункції, а також ураження підшлункової залози. Показник концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів можна застосувати для прогнозування легеневої дисфункції у хворих на ГП.

Статтю Н. Б. Курильців і співавторів присвячено з'ясуванню динаміки клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину (НП) в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним аутоімунним увеїтом (ЕНАУ). Отримавши модель ЕНАУ різного ступеня тяжкості, автори констатували, що показники біомаркера НП у всіх кроликів були підвищені й статистично значущі порівняно з референтним показником на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й день експерименту ($p < 0,05$). На 21-й день експерименту концентрація НП в обох групах статистично не відрізнялася.

В. Ю. Вовк зі співавторами опублікували статтю «Колонізація представниками мікробіоти порожнини рота нових і використовуваних повторно формувачів ясен після проведення дентальної імплантації», в якій довели, що біоплівка значно частіше утворюється на формувачах ясен (ФЯ), використаних повторно, ніж на нових, а тому варто переглянути алгоритм використання ФЯ під час імплантації в практиці лікаря-стоматолога.

Ролі поліморфізмів генів HTRA серинової пептидази 1, фактора росту ендотелію судин, фактора некрозу пухлин у лікуванні «вологої» форми вікової макулярної дегенерації присвячено статтю Н. В. Малачкової та О. М. М. Аль-Джарраха. Результати дослідження підтверджують безпосередню роль поліморфізмів vascular endothelial growth factor A (rs2010963) і tumor necrosis factor (rs1800629) у лікуванні, проте вивчення цього впливу за наявності rs11200638 гена HTRA serine peptidase 1 потребує подальших досліджень.

Н. В. Дробінська зі співавторами охарактеризували особливості української моделі оцінки ризику перелому (Fracture Risk Assessment – FRAX®) у хворих на цироз печінки (ЦП) з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), її діагностичну та прогностичну цінність для застосування і дійшли обґрунтованого висновку, що ця модель має певні особливості й може бути значущою для виявлення чи виключення порушення МЩКТ у хворих на ЦП, що дасть змогу обрати правильну тактику курації.

У статті «Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; характеристика залежно від статі, віку й тривалості хвороби» Л. О. Кобак і співавтори стверджують, що у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є низка коморбідних уражень органів системи кровообігу. Вивчивши й проаналізувавши їхній характер і частоту, залежно від статі, віку й тривалості хвороби, автори з'ясували певні особливості, які потрібно брати до уваги під час скринінгового обстеження уражень органів системи кровообігу хворих на СЧВ та надання інтегрованої допомоги для поліпшення якості життя.

В. В. Чемес зі співавторами у статті «Кальцієво-фосфорний обмін та маркери його регулювання у хворих на ревматоїдний артрит із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини: стан і діагностична цінність» констатують, що у хворих на ревматоїдний артрит (РА) із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) або без неї вміст кальцію у сечі достовірно більший, ніж у здорових осіб. Вміст загального кальцію в сироватці крові достовірно більший у здорових осіб. У хворих на РА з остеопорозом вміст вітаміну D менший, ніж у хворих із остеопенією, хворих без порушення МЩКТ і здорових осіб. У хворих на РА артрит із остеопенією та остеопорозом достовірно частіше, ніж у хворих на РА без порушення МЩКТ, фіксували відхилення від референтних значень таких показників, як вміст йонізованого кальцію, загального кальцію, фосфору в сироватці крові та в сечі, а також вітаміну D, що свідчить про те, що зміни цих показників характерні для порушення МЩКТ у хворих на РА і їх слід застосовувати для діагностики.

Завершує рубрику стаття Б. Г. Панаріна та співавторів, у якій вони ознайомлюють із конструкцією тракційного крісла для профілактики уражень хребта й висловлюють думку, що розуміння будови, методик і особливостей використання такої конструкції, в основі якої є коригування порушень у нервовій, кістково-суглобовій системах, та запропоновані методики застосування – важливий складник ефективної профілактики хвороб хребта.

У рубриці «Конференції, конгреси, з'їзди, симпозиуми» Т. І. Негрич і група вчених подали інформацію про їхню участь у 7-му Макмастерському міжнародному оглядовому курсі з внутрішньої медицини (7th McMaster International Review Course in Internal Medicine - MIRCIM), що відбувся 29.09–01.10.2022 р. в м. Краків (Республіка Польща).

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою мовами. Наклад часопису, а також розміщення статей на сайті: <http://lkv.biz/en/>, у тому числі неангломовних статей, перекладених у повному обсязі англійською мовою, уможливить донесення інформації до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо до участі в нашому проєкті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної співпраці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 39–40th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan promoting the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts in solvation of actual, often interdisciplinary, problems of modern medicine.

The "Original research" section includes 11 articles as follows.

G. Fadienko et al. in the article "The Role of Intestinal Microbiota, Endotoxemia and Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease" figured out that the intestinal microbiota imbalance towards an increase of Firmicutes strain leads to the enhanced production of intestinal metabolites, with subsequent initiation of systemic inflammation, which stimulates the accumulation of lipid inclusions in hepatocytes and triggers the increase of liver steatosis and fibrosis severity.

O. Hnateyko et al. performed the retrospective analysis of the congenital malformations spectrum determined antenatally at the Lviv Medical Genetics Center (2018–2020). The authors report that in the first half of pregnancy (up to 22 weeks, Q00–Q07) prevail developmental defects in the central nervous system, while during the second half of pregnancy (after 22 weeks, Q60–Q64) predominate renal and urinary tract defects.

E. Sklyarov et al., having studied the content of prostaglandin E₂ in the blood serum of patients with erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone (EULGDZ) without and with comorbid hypertension, revealed its significantly decreased level in patients with EULGDZ accompanied by hypertension compared to patients with EULGDZ without comorbid hypertension. Such condition leads to the imbalance between the factors of aggression and defense, resulting in gastric erosive-ulcerative defects appearance.

In the article "Soluble Fibrin-Monomeric Complexes and D-Dimers as Indicators of Acute Pancreatitis Severity", S. M. Chooklin et al. acknowledged that the course of acute pancreatitis is accompanied by the increased level of fibrin degradation products, this index correlating with the disease severity, e.g. patient's condition, pancreatic damage and organ dysfunction. Concentration of soluble fibrin-monomer complexes in blood plasma can be recommended as an indicative to predict pulmonary dysfunction in patients with acute pancreatitis.

The article of N. Kuryltsiv et al. is dedicated to the elucidation of the dynamics of clinical signs and the inflammation biomarker neopterin indexes in the blood serum of rabbits with experimental non-infectious autoimmune uveitis. Having investigated this model with varying severity degrees, the authors claim that neopterin biomarker indexes in experimental group rabbits were significantly elevated in comparison with reference indicator on the 3rd, 7th, 10th and 14th days of the experiment ($p < 0.05$). On the 21st day of experiment concentration of neopterin in both groups animals did not differ statistically.

V. Vovk et al. in the article "Colonization of New and Reused Dental Implant Healing Abutments by Oral Microbiota during Implantation Period" documented that biofilm is significantly more likely to form on gingival formers that have been reused than on new ones. Therefore the repeated use of gingival formers during dental implantation practice should be reconsidered.

The role of serine peptidase 1 HTRA gene polymorphisms, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in the treatment of the "wet" form of age-related macular degeneration are reported in the article by N. Malachkova and O. Al-Jarrah. The results confirm the direct role of vascular endothelial growth factor A (rs2010963) and tumor necrosis factor (rs1800629) polymorphisms in the treatment of the above pathology, while the establishment of HTRA serine peptidase 1 gene rs11200638 role requires further investigation.

N. Drobinska et al. in their article, characterizing the diagnostic and predictive value of the Ukrainian fracture risk assessment model (FRAX®) in patients with liver cirrhosis accompanied by impaired bone mineral density made conclusion that this model has certain useful features and can be recommended for detecting or excluding bone mineral density disorders in patients with liver cirrhosis, making it possible the optimization of treatment tactics.

In the article "Circulatory System Organs Comorbid Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Nature and Frequency; Characteristics Depending on Gender, Age and Disease Duration" L. Kobak et al. claim that patients with systemic lupus erythematosus have a number of comorbid lesions in the circulatory system organs. Having studied their nature and frequency, having characterized them depending on gender, age and duration of the disease, the authors report certain signs that should be taken into consideration while screening examination of the circulatory system disorders of patients with systemic lupus erythematosus, providing of integrated care to improve their life quality.

V. Chemes et al. in the article "Calcium-Phosphorus Metabolism and Markers of Its Regulation in Patients with Rheumatoid Arthritis with Violation of Bone Mineral Density: Character and Diagnostic Value" report that in patients with rheumatoid arthritis (RA) with impaired bone mineral density (BMD) or without it, the calcium content in blood serum and urine is significantly higher than in healthy individuals. RA patients with osteoporosis have lower vitamin D content than patients with osteopenia, patients without BMD disorders, and healthy individuals. In patients with RA and osteopenia or osteoporosis, deviations from the reference values of such indexes as the ionized calcium, total calcium, phosphorus contents in serum and urine, as well as vitamin D level were recorded significantly more often than in RA patients without BMD disorders. The above parameters are considered of diagnostic value in patients with RA accompanied by BMD disorders.

The article of B. Panarin et al. introduce the design of a traction chair for the prevention of spinal injuries. The authors claim that understanding the structure, methods and features of traction chair use, based on the correction of nervous and osteoarticular systems disorders, should be considered an important component of effective prevention of spine diseases.

In the section "Medical news in Ukraine and world" T. Negrych and a group of scientists submitted information about their participation in the 7th McMaster International Review Course in Internal Medicine (MIRCIM), which took place from September 29 to October 1, 2022 in Kraków, Republic of Poland.

Accepted for publication are papers in Ukrainian, English, German. The circulation of the Journal, as well as the placement of the articles on its site: <http://lkb.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make it possible to convey the information to all interested persons. We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your articles published on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**



**Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднєв,
І. Е. Кушнір, Т. А. Соломенцева,
В. М. Чернова, В. Ю. Гальчінська**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», м. Харків

Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша хвороба печінки, частота якої невідомо зростає, охоплюючи, за останніми статистичними даними, понад 30,0 % дорослого населення світу [17, 24]. НАЖХП є основним складником метаболічного синдрому, характеризується наростанням тяжкості перебігу, починаючи від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та посилення фіброзу й цирозу печінки. Найчастіше НАЖХП фіксують у країнах Близького Сходу (31,8 %), найрідше – в Африці (13,5 %). У третини хворих на НАЖХП ушкоджуються гепатоцити з подальшим запуском каскаду запальних реакцій, що призводить до появи НАСГ, який поступово трансформується в різні стадії фіброзу печінки (F) – від F0 (відсутність фіброзу) до F4 (цироз печінки) [24]. Поширеність НАСГ становить 1,5–6,5 % серед дорослого населення [23].

НАЖХП і НАСГ асоціюються з великою кількістю метаболічних чинників ризику, таких, як надлишкова маса тіла (НМТ)/ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, переддіабет, гіпертонія та дисліпідемія [6]. Однак НАЖХП не завжди пов'язана з метаболічним синдромом [17], а може бути у людей без ожиріння та інших метаболічних розладів [3, 11]. За результатами метааналізу, близько 40,0 % хворих на НАЖХП не мали ознак ожиріння [23]. Наукові дослідження крайніх років свідчать, що поширеність і тяжкість НАЖХП зростають із віком, а серед людей віком 45–64 роки поширеність хвороби досягає максимальних значень, причому частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок [5].

Патогенез НАЖХП – складний і багатофакторний, із залученням метаболічних порушень та змін кишкової мікробіоти (КМ). Дослідження на тваринах показали, що КМ – потенційно важлива ланка патогенезу НАЖХП [8, 18], яка координує реакції імунної системи та метаболічних процесів. Проте зв'язок кишкового дисбіозу

з тяжкістю НАЖХП у людей вивчено недостатньо. У літературі подибуємо поодинокі дослідження на малих вибірках із залученням гетерогенних популяцій із різноманітними методами оцінки КМ [19]. Крім цього, численні генетичні та епігенетичні чинники, зокрема, особливості харчування, лікарські засоби, можуть призвести до модуляції структури або урізноманітнення КМ, що додатково утруднює оцінку патогенетичної ролі останньої у формуванні НАЖХП [21, 22].

Одним із механізмів впливу КМ на перебіг НАЖХП є продукція ендотоксину – ліпополісахариду зовнішньої частини клітинної мембрани грам-негативних мікроорганізмів [12]. Нагромадження вільного ендотоксину призводить до активації прозапальних шляхів [2, 16], індукує або посилює запальні процеси, у тому числі в печінці та жировій тканині [20], що за тривалого впливу надлишкового ендотоксину провокує хронізацію запалення, а це, як відомо, має тісний зв'язок із патогенезом метаболічно-асоційованих хвороб, у тому числі ожиріння і НАЖХП [13]. Крім цього, через ендотоксемию активуються зірчасті клітини з подальшим запуском апоптозу і формуванням фіброзу печінки [9]. Проте дотепер існують нечисленні й суперечливі судження про вплив порушень КМ на характер і вираженість запальних процесів у тканині печінки, роль мікробних метаболітів у активації стеатозу та фіброзу.

Мета дослідження. З'ясувати роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали й методи дослідження. У дослідження включено 108 хворих на НАЖХП з метаболічними порушеннями, яких обстежено у відділі гастроентерології і терапії та поліклінічному відділі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (середній вік $54,6 \pm 11,7$ року), з них 76 жінок, 32 чоловіки, а також 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Усім хворим на НАЖХП проведено стандартне клінічне, біохімічне та інструментальне обстеження. Додатково оцінювали антропометричні параметри: вимірювали зріст, визначали масу тіла з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), маркери системного запалення (С-реактивний білок (С-РБ), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа)), кишкові метаболіти в сироватці крові та вміст основних філів КМ.

С-реактивний білок у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору реагентів HS-CRP ELISA Kit (DRG International Inc.). Фактор некрозу пухлин-альфа в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору реагентів HS-TNF- α Assquant ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., КНР), концентрацію ендотоксину в сироватці крові – з використанням набору реактивів LAL Chromogenic Endpoint Assay виробництва Hycult Biotech (Нідерланди). Щоб з'ясувати склад КМ на рівні основних філотипів, проводили ідентифікацію загальної бактеріальної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням універсальних праймерів для гена 16S рибосомної рибонуклеїнової кислоти (рРНК) і таксонспецифічних праймерів виробництва Applied Biosystems [1]. ДНК екстрагували з калу фенол-хлороформним методом. Загальну ДНК екстрагували з 200,0 мг калу за допомогою QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Hilden, Німеччина). Концентрацію ДНК в екстрактах вимірювали флуорометром Qubit-3 за допомогою набору реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Fisher Scientific). Для ампліфікації під час дослідження кишкової мікробіоти застосовували систему детекції CFX96Touch (Bio-Rad, США).

Ступінь стеатозу печінки визначали, обчисливши коефіцієнт затухання хвилі та провівши зсувнохвильову еластометрію. Коефіцієнт затухання (КЗ) хвилі від 1,0 до 2,2 дБ/см свідчить про відсутність стеатозу, від 2,2 до 2,3 дБ/см – про стеатоз I ступеня, 2,3–2,9 дБ/см – II ступеня, 2,9–3,5 дБ/см – III ступеня. Коефіцієнт зсувнохвильової еластометрії від 0,0 до 5,8 кПа свідчить про відсутність фіброзу, 5,8–7,0 кПа – про F1, 7,0–9,5 кПа – FII, 9,5–12,5 кПа – FIII, понад 12,5 кПа – F4, цироз печінки.

Статистичну обробку здійснювали за допомогою SPSS 21 для Windows XP з використанням методів описової статистики, t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційного аналізу. Залежність показника від групи досліджували за допомогою критерію У. Краскела – А. Воллеса та коефіцієнта кореляції Е. Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. Наші попередні дослідження показали, що КМ змінювалась у хворих на НАЖХП порівняно з практично здоровими особами. Так, у хворих на НАЖХП суттєво знижувався відносний вміст *Bacteroidetes* і зростав вміст *Firmicutes*. Ці результати свідчать про порушення балансу основних філів КМ, що наочно демонструє індекс *Firmicutes/Bacteroidetes*, який більш ніж у п'ять разів

вищий, ніж у контрольній групі (6,43 та 1,26 відповідно). Характерним для хворих на НАЖХП був також більший вміст *Actinobacteria* [14]. Саме таксономічні зміни у складі КМ призводять до викиду великої кількості кишкових метаболітів, унаслідок чого збільшується проникність кишкового бар'єра з подальшим посиленням ендотоксемії та активацією хронічного запалення в жировій тканині й гепатоцитах.

Результати аналізу залежності основних філів КМ від маркерів системного запалення та ендотоксемії наведені в таблиці. Зіставлення показників прозапальних маркерів і ендотоксину та основних філів КМ показало пряму кореляційну залежність слабкого ступеня оцінюваних показників із вмістом *Firmicutes* та обернену кореляцію С-реактивного білка з вмістом *Bacteroidetes*.

Кореляції основних філів кишкової мікробіоти з маркерами системного запалення та ендотоксемії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (n = 108)

Маркер	<i>Bacteroidetes</i> , %	<i>Firmicutes</i> , %	<i>Actinobacteria</i> , %	Інші, %
С-РБ, мг/л	$r = -0,29$ ($p = 0,0003$)*	$r = 0,24$ ($p = 0,0029$)	$r = 0,06$ ($p = 0,4724$)	$r = -0,11$ ($p = 0,1629$)
ФНП-альфа, пкг/мл	$r = -0,07$ ($p = 0,3801$)	$r = 0,17$ ($p = 0,0350$)*	$r = -0,07$ ($p = 0,4090$)	$r = -0,08$ ($p = 0,3092$)
Ендотоксин, Од/мл	$r = -0,09$ ($p = 0,2501$)	$r = 0,32$ ($p = 0,0380$)*	$r = 0,17$ ($p = 0,2417$)	$r = -0,13$ ($p = 0,1022$)

Примітка. * – взаємозв'язок достовірний.

Вивчено також вплив НМТ на склад КМ, активність запалення та ендотоксемію. Не виявлено кореляційної залежності між відсотковим вмістом основних мікробних філів та показником прозапальних маркерів у хворих на НАЖХП з НМТ й ожирінням, що, очевидно, зумовлене гетерогенною активністю метаболічних процесів. Водночас виявлено пряму кореляційну залежність між нагромадженням ендотоксину та відсотковим вмістом *Firmicutes* як у хворих із НМТ ($r = 0,34$; $p = 0,044$), так і у хворих із ожирінням ($r = 0,38$; $p = 0,029$). Також спостерігалася тенденція до оберненої залежності між ендотоксемією та вмістом *Bacteroidetes*.

Результати дослідження взаємозв'язку маркерів запалення з вмістом бактерій кишок уможливають припущення, що КМ може впливати на виникнення та наростання тяжкості НАЖХП незалежно від ІМТ. Такі ж результати отримали N. O. Fuke et al. [7], які продемонстрували обернену кореляцію відношення *Bacteroidetes/Firmicutes* з ІМТ в осіб на західному раціоні харчування. Описано, що відсотковий вміст філу *Bacteroidetes* був менший більш ніж утричі в осіб із ожирінням порівняно з тими, у кого не було ожиріння. Крім цього, показано, що кількість *Firmicutes* була більша в осіб із ожирінням [7], хоча в інших дослідженнях не підтверджено такий зв'язок [3, 4], що можна пояснити впливом особливостей харчового раціону. За даними іншого дослідження, збільшення кількості *Firmicutes* на 20 % і відповідне зменшення кількості *Bacteroidetes* було пов'язане з підвищенням

калорійності добового харчового раціону на 150 ккал/день, що зумовлює НМТ [15].

Отже, збільшення відношення *Bacteroidetes/Firmicutes*, яке спостерігається за умов рослинної дієти зі збільшеним вмістом клітковини, може призводити до втрати маси тіла за рахунок зменшення кількості калорій [9]. Водночас отримані нами результати можуть свідчити про роль НМТ та ожиріння у формуванні дисбалансу КМ у бік збільшення *Firmicutes*, що сприяє інтенсивнішому утворенню ендотоксину з подальшою активацією запальних реакцій і наростанню тяжкості метаболічно асоційованих станів, зокрема НАЖХП.

Враховуючи ключову патогенетичну роль ендотоксемії у виникненні та підтриманні системного запалення за наявності НАЖХП, ми проаналізували залежність співвідношення основних кишкових філів (*Firmicutes/Bacteroidetes*) від маркерів системного запалення у хворих на НАЖХП з різним показником ендотоксину (рис. 1).

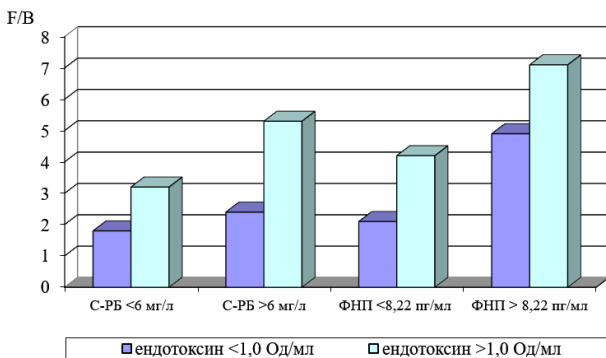


Рис. 1. Залежність співвідношення основних кишкових філів (*Firmicutes/Bacteroidetes*) від маркерів системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різним показником ендотоксину.

У хворих на НАЖХП з підвищенням показників ендотоксину спостерігався глибший дисбаланс КМ. Так, у хворих із високим показником ендотоксину простежувались максимальні значення індексу *Firmicutes/Bacteroidetes*. Підвищення кишкової проникності слизового бар'єра залежало не тільки від змін КМ, а й від системного запалення. Найвищий показник ендотоксемії спостерігали у хворих із високим індексом *Firmicutes/Bacteroidetes* та підвищеною активністю прозапальних маркерів.

Отримані результати можуть свідчити про роль КМ в запуску запальних процесів у печінці через збільшення ендотоксемії внаслідок підвищення проникності епітеліального бар'єра слизової оболонки кишки.

Визначений нами [14] дисбаланс КМ в обстежених хворих є підставою для подальшого аналізу взаємозв'язків між вмістом основних бактеріальних філів і ступенем

стеатозу та фіброзу печінки (рис. 2, 3). Так, у хворих на НАЖХП з різним ступенем жирової інфільтрації печінки виявлено дисбаланс КМ порівняно з групою контролю. Зі зростанням ступеня стеатозу у хворих на НАЖХП підвищувався вміст *Firmicutes*. Найбільший зсув балансу основних філів у бік зменшення відносного вмісту *Bacteroidetes* та підвищення *Firmicutes* фіксували у хворих із стеатозом III ступеня ($p < 0,05$). У хворих із низьким і помірним ступенем стеатозу спостерігалась аналогічна тенденція порушення КМ, але ці зміни не були достовірними. Відносна кількість *Actinobacteria* майже не відрізнялась у жодній групі.

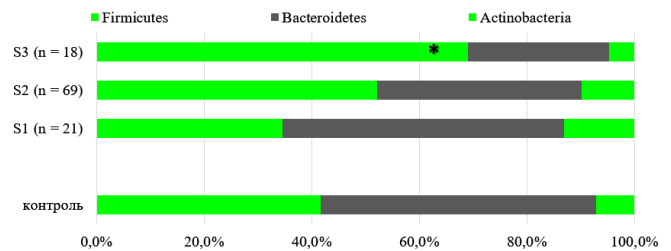


Рис. 2. Склад кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня стеатозу печінки.

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю та хворими зі стеатозом (S) I ступеня.

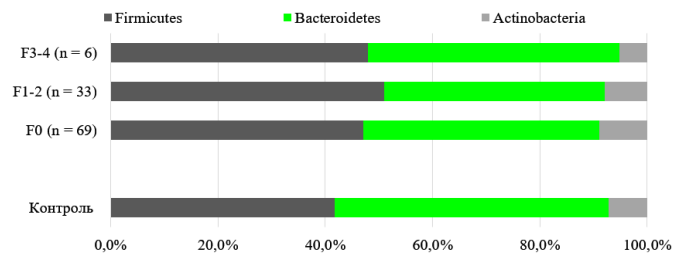


Рис. 3. Склад кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня фіброзу печінки.

Аналіз змін КМ у хворих на НАЖХП залежно від стадії фіброзу печінки не виявив істотних відмінностей як від групи контролю, так і між групами з різними градаціями фіброзу, що може свідчити про те, що до формування фіброзу залучено інші патогенетичні чинники, зокрема, запалення і активність регуляторних молекул.

Висновки. Дисбаланс кишкової мікробіоти в бік збільшення *Firmicutes* призводить до збільшення продукції кишкових метаболітів, із подальшою ініціацією системного запалення, що стимулює нагромадження жиру в гепатоцитах і впливає на наростання тяжкості стеатозу та фіброзоутворення в печінці.

Список літератури

1. Bacchetti De GT, Aldred N, Clare AS, Burgess JG. Improvement of phylum- and class-specific primers for real-time PCR quantification of bacterial taxa. *J Microbiol Methods*. 2011;86:351-356. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.06.010>
2. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016; Mar;63(3):764-775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>

3. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>
4. Candido TLN, Bressan J, Alfenas Rd CG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp*. 2018;35(6):1432-1440. <https://doi.org/10.20960/nh.1792>
5. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519>
6. Eslam M, George J. MAFLD: A holistic view to redefining fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021;74:983-985. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.027>
7. Fuke NO, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 2019;11(10):22-77. <https://doi.org/10.3390/nu11102277>
8. Gart E, Souto Lima E, Schuren F, de Ruiter CGF, Attema J, Verschuren L et al. Diet-Independent Correlations between Bacteria and Dysfunction of Gut, Adipose Tissue, and Liver: A Comprehensive Microbiota Analysis in Feces and Mucosa of the Ileum and Colon in Obese Mice with NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2018;20:1. <https://doi.org/10.3390/ijms20010001>
9. Grabherr F, Grander C, Effenberger M, Adolph TE, Tilg H. Gut dysfunction and non-alcoholic fatty liver diseases. *Front Endocrinology*. 2019;10:611-622. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00611>
10. Hersoug L-G, Møller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev*. 2016;17:297-312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>
11. Jadhav K, Cohen TS. Can You Trust Your Gut? Implicating a Disrupted Intestinal Microbiome in the Progression of NAFLD/NASH. *Front Endocrinol*. 2020;11:592157. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592157>
12. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
13. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl*. 2019;9:10-19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
14. Nikiforova YV, Fadienکو GD, Gridnev AE, Kushnir IE, Solomentseva TA, Chernova VM et al. Features of intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on markers of inflammation and hepatic steatosis. *Wiad Lek*. 2022;75(3):611-618. <https://doi.org/10.36740/WLek202203108>
15. Pang J, Xu W, Zhang X, Wong GL, Chan AW, Chan HY et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;4:175-182. <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
16. Patel PN, Shah RY, Ferguson JF, Reilly MP. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):525-534. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304455>
17. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8263-8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
18. Schneider KM, Mohs A, Kilic K, Candels LS, Elfers C, Bennek E, Schneider LB et al. Intestinal Microbiota Protects against MCD Diet-Induced Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:308. <https://doi.org/10.3390/ijms20020308>
19. Schwenger KJ, Clermont-Dejean N, Allard JP. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: The clinical evidence revised. *JHEP Rep*. 2019;1:214-226. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.004>
20. Shao B, Munford RS, Kitchens R, Varley AW. Hepatic uptake and deacylation of the LPS in bloodborne LPS-lipoprotein complexes. *Innate Immun*. 2012;18:825-833. <https://doi.org/10.1177/1753425912442431>
21. Vallianou N, Liu J, Dalamaga M. What are the key points in the association between the gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease? *Metabol Open*. 2019;1:9-10. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2019.02.003>
22. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8:317-332. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00352-2>
23. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5:739-752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
24. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease -Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. 2016;64:73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

Стаття надійшла до редакції журналу 08.08.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки

Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев, І. Е. Кушнір, Т. А. Соломенцева,
В. М. Чернова, В. Ю. Гальчінська

Вступ. Дотепер існують нечисленні та суперечливі дослідження про вплив порушень кишкової мікробіоти (КМ) на характер запальних процесів у тканині печінки, роль мікробних метаболітів на формування стеатозу та фіброзу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Мета. З'ясувати роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали й методи. Обстежено 108 хворих на НАЖХП, 30 здорових осіб. Оцінювали показники С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин-альфа, ендотоксину імуноферментним методом. Склад основних філотипів КМ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати. Виявлено пряму кореляційну залежність слабкого ступеня між фактором некрозу пухлин-альфа, С-реактивним білком та ендотоксином із вмістом *Firmicutes* (*F*) та обернену кореляційну залежність С-реактивного білка з вмістом *Bacteroidetes* (*B*). Найвищий ступінь ендотоксемії спостерігали у хворих із високим індексом *F/B* та підвищеною активністю прозапальних маркерів. Максимальний зсув балансу основних філів КМ у бік зменшення відносного вмісту *B* та збільшення вмісту *F* зафіксовано у хворих із стеатозом III ступеня ($p < 0,05$). Достовірних змін КМ при різних стадіях фіброзу не виявлено.

Висновки. Дисбаланс кишкової мікробіоти в бік збільшення *Firmicutes* призводить до збільшення продукції кишкових метаболітів, із подальшою ініціацією системного запалення, що стимулює нагромадження жиру в гепатоцитах і впливає на наростання тяжкості стеатозу та фіброзоутворення в печінці.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, запалення, ендотоксемія, стеатоз, фіброз.

The Role of Intestinal Microbiota, Endotoxemia and Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

G. Fadienko, A. Gridnev, I. Kushnir, T. Solomentseva,
V. Chernova, V. Galchinskaya

Introduction. Currently there are few and contradictory data concerning the influence of intestinal microbiota (IM) disturbances on the nature and severity of inflammatory processes in the liver tissue, the role of microbial metabolites in the activation of steatosis and fibrosis processes in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim of the study. To clarify the role of intestinal microbiota, endotoxemia and systemic inflammation in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. 108 patients with NAFLD were examined, control group included 30 people. Detection of CRP and TNF-alpha levels, endotoxin in blood serum was carried out by the immunoenzymatic method. Determination of IM composition at the level of the main phylotypes was carried out by the method of quantitative polymerase chain reaction in real time.

Results. A weak direct correlation between TNF-alpha, CRP and endotoxin with *Firmicutes* content (*F*), and an inverse correlation between CRP with *Bacteroidetes* content (*B*) was revealed.

The dependence of the ratio of main intestinal phyla (*F/B*) on markers of systemic inflammation in NAFLD patients with different levels of endotoxin was evaluated. In patients with NAFLD, as endotoxin concentration increased, a deeper imbalance of IM was observed. In the group of patients with NAFLD with a high level of endotoxin, the maximum values of the *F/B* index were observed. Also, the increase in the intestinal permeability of the mucous barrier depended not only on changes in the IM, but also on systemic inflammation. The highest levels of endotoxemia were observed in patients with a high *F/B* index and increased activity of pro-inflammatory markers.

In patients with NAFLD with varying degrees of fatty infiltration of the liver, an imbalance of IM was detected in comparison with the control group. As the degree of steatosis increased in NAFLD patients, an increase in *Firmicutes* content was observed. The maximum shift in the balance of the main phyla towards a decrease in the relative content of *Bacteroidetes* and an increase in *Firmicutes* was determined in patients with 3rd degree of steatosis ($p < 0.05$). In the group of patients with a low and moderate degree of steatosis, a similar trend of IM disorders was observed, but these changes were insignificant. The relative number of *Actinobacteria* exposed no differences between the examined patients.

The analysis of changes in IM in patients with NAFLD depending on the stage of liver fibrosis revealed no significant differences both from the control group and between groups with different degrees of fibrosis. The obtained data indicate that the imbalance of IM makes a significant contribution to the development of liver steatosis, while other important factors are involved in the formation of fibrosis processes, in particular, inflammation, the activity of intestinal metabolites and regulatory molecules.

Conclusions. The imbalance of the intestinal microbiota towards an increase in *Firmicutes* leads to an increase in the production of intestinal metabolites with subsequent initiation of systemic inflammation, which stimulates the accumulation of fat in hepatocytes, affecting the progression of steatosis and the processes of fibrosis in the liver.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota, inflammation, endotoxemia, steatosis, fibrosis.

Відомості про авторів

1. Фадєєнко Галина Дмитрівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), член-кореспондент НАМНУ, докторка медичних наук, професорка, завідувачка відділу; nit_pr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0881-6541> - А,Е
2. Гріднев Олексій Євгенович; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу; alex.gridnyev@gmail.com
3. Кушнір Інна Ернестівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-59), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; instep04@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1922-7937> - А,Д
4. Соломенцева Тетяна Анатоліївна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-01), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; tsolo.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3039-8016> – D
5. Чернова Валентина Михайлівна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», відділ вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідности з неінфекційними захворюваннями (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-59), кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу; chernova-valenty@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4297-2452> - В
6. Гальчінська Валентина Юріївна; ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», лабораторія імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень (61039, м. Харків, проспект Любові Малої, 2А; +38(057)373-90-32), кандидатка біологічних наук, завідувачка лабораторії; galchinskaya86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0024-131X>



**О. З. Гнатейко, Н. І. Кіцера, Н. В. Гельнер,
М. М. Тенета, З. О. Гнатейко, І.В. Війтович**

ДУ «Інститут спадкової патології
НАМН України», м. Львів

Ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, визначених антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018–2020)

Вступ. Одним із головних напрямів надання медичної допомоги є зниження показників материнської і малюкової смертності, які є «лакмусовим папірцем» стану медичної допомоги. За даними ВООЗ, близько 3,0 % дітей у світі народжуються з природженими вадами розвитку (ПВР). Їхня частка в малюковій смертності становить 35,0–45,0 % [23], тоді як впровадження ефективних, перевірених методик в акушерстві та гінекології могло б зменшити до 2025 р. смертність новонароджених на 71,0 % (у середньому 1,9 млн на рік), на 33,0 % мертвонароджених (у середньому 820 тис. на рік) і на 51,0 % материнську смертність (у середньому 0,16 млн на рік) [9].

Природжені вади розвитку спостерігали здавна. До нашого часу збереглося давньоєгипетське (понад 5 тис. років тому) зображення хворого з хондродисплазією. У вавилонському клинописі (3800–2000 рр. до Р. Х.) є таблиця, у якій подано 62 види ПВР. Вчення про ПВР виокремилася як самостійна наука – тератологія – у 1822 р., коли французький учений Жоффруа Сент-Ілер (G. Saint-Hilaire) застосував експериментальний метод вивчення причин виникнення ПВР [18].

У практичному аспекті важливим є раннє виявлення ПВР, що дає змогу жінці обрати обґрунтоване інформоване рішення щодо тактики ведення вагітності. Саме з цією метою розроблено пренатальні скринінги на ПВР [8, 21]. Виокремлюють декілька етапів неінвазивного пренатального скринінгу. Комбінований скринінг I триместру проводиться у терміні гестації 11–13 тижнів і включає УЗД з оцінкою товщини комірцевого простору, наявності носових кісток та інших маркерів хромосомних патологій, біохімічне дослідження крові на протеїн-А плазми (pregnancy-associated plasma protein-A – PAPP-A) та вільну β-субодиницю хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ). Комбінований скринінг II триместру вагітності включає УЗД на 18–21-му

тижнях і потрійний або квадраттест у терміні від 16 до 20 тижнів вагітності й передбачає визначення α-фетопротеїну (α-ФП), некон'югованого естріолу (Е3), β-ХГЛ та інгібіну А у крові [6]. Інтегральний скринінг поєднує ультразвукові показники й результати обох біохімічних досліджень крові I та II триместрів вагітності. Під час скринінгу крім ультразвукових і біохімічних маркерів береться до уваги також вік жінки. За допомогою комп'ютерної інтегральної оцінки цих показників уже в I триместрі можна діагностувати майже 90% трисомій за 21-ю хромосомою і близько 95 % трисомій за 18-ю і 13-ю хромосомами. Додавання до програми обстеження додаткових ультразвукових ознак, таких, як розмір носових кісток, пульсаційний індекс у веноній протоці, регургітація крові через тристулковий клапан серця, значно збільшує ймовірність виявлення хромосомних аберацій [3, 14].

Вагітним, у яких за результатами неінвазивних тестів виявлено високий ризик народження плода з хромосомними абераціями, рекомендують інвазивну пренатальну діагностику – генетичне дослідження клітин, отриманих під час біопсії ворсин хоріона або амніоцентезу. Основними недоліками інвазивних технологій є ускладнення у вигляді репродуктивних втрат (близько 1 %) і їхня висока вартість [1, 4]. Саме тому науковий світ шукає неінвазивні високоінформативні, чутливі та специфічні предиктори генетичних аномалій плода, які могли б замінити традиційні інвазивні методики, а саме – неінвазивні пренатальні тести (Non Invasive Prenatal Test – NIPT).

Міжнародна федерація гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) наводить такі рекомендації для пренатальної діагностики ПВР.

1. Вік матері не слід використовувати як основний прогностичний чинник високого ризику анеуплоїдій

і вад розвитку плода або як основний критерій для застосування інвазивних методів пренатальної діагностики, оскільки в разі використання віку вагітної як єдиного предиктора анеуплоїдій частота виявлення їх не перевищує 30 %, а хибнопозитивні результати досягають 20 %.

2. Поряд із оцінкою віку для первинного неінвазивного пренатального скринінгу рекомендовано такий діагностичний комплекс: вимірювання товщини комірцевого простору, визначення концентрації вільної β -ХГЛ і PAPP-A, що дає змогу досягти високої точності у виявленні анеуплоїдій плода (понад 92 % з частотою хибнопозитивних результатів близько 5 %).

3. Для підвищення ефективності первинного скринінгу треба вивчати додаткові ультразвукові маркери: візуалізацію і вимір носових кісток, оцінку параметрів кровоплину у венозній протоці та виявлення регургітації в трьохстулковому клапані серця плода, що збільшує до 95 % частоту виявлення аномалій плода за ймовірності хибнопозитивних результатів близько 3 %.

4. Для подальшого поглибленого обстеження вагітних групи підвищеного ризику хромосомних аномалій плода перевагу слід віддавати таким високоінформативним і безпечним дослідженням, як визначення фетальної позаклітинної ДНК (дезоксирибонуклеїнової кислоти) у плазмі крові матері, що дозволяє значно підвищити точність діагностики анеуплоїдій: синдрому Дж. Дауна – до 99 %, синдрому Дж. Х. Едвардса – до 97 % і синдрому К. Патау – до 92 % з мізерно низькою частотою хибнопозитивних результатів (0,2–0,4 %).

Показання для подальших генетичних досліджень визначаються за результатами первинного скринінгу в 11–13 тижнів гестації: за середнього ризику (1:100–1:1000) рекомендується NIPT – аналіз фетальної позаклітинної ДНК (cell-free fetal DNA, cffDNA), а у групі високого ризику 1:100 і менше – інвазивна пренатальна діагностика [6, 23].

Важливим завданням є своєчасна кваліфікована діагностика тих вад розвитку, що коригуються, поєднання зусиль акушерів, неонатологів, дитячих неврологів, педіатрів та інших фахівців для забезпечення народження дитини та надання їй спеціалізованої допомоги з подальшою реабілітацією впродовж життя [5, 10, 20, 22]. Адже, за даними європейського когортного дослідження щодо десятирічного виживання дітей, народжених із вродженими аномаліями у Західній Європі з 2005 по 2014 рік, показники виживання були відносно високими (97,3 %) у віці до 1 року та 90 % – у віці до 10 років зі значними розбіжностями між вадами різного ступеня тяжкості [12].

Оскільки природжені вади розвитку супроводжують людину впродовж усього її життя, а також є основною причиною інвалідності в дитячому, а згодом і в дорослому віці, то актуальність пренатальних досліджень і заходів, спрямованих на профілактику природжених аномалій, не втрачає вагомості.

Мета дослідження. Провести ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, діагностованих

антенатально у Львівському медико-генетичному центрі упродовж 2018–2020 рр.

Матеріали, дизайн і методи дослідження. Збір і аналіз клінічно-епідеміологічних і медико-статистичних даних про пренатально діагностовані випадки ПВР здійснювали ретроспективно за первинною документацією 2018–2020 рр. (форма № 49, затверджена Наказом МОЗ України № 102 від 03.05.1999) на базі Львівського медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів). Дизайн дослідження – описовий, із застосуванням емпіричного методу дослідження. Результати опрацьовано статистично. Для оцінки різниці арифметичних середніх використано *t*-критерій Стьюдента. Нульові гіпотези перевіряли з використанням критерію *t* на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Усього у 2018–2020 рр. оглянуто 11062 вагітних (табл. 1), серед яких ПВР діагностовано у 454 випадках на різних термінах вагітності, що становило 4,1 % і не перевищувало популяційні значення.

Таблиця 1

Частота природжених вад розвитку, діагностованих пренатально, у Львівському медико-генетичному центрі у 2018–2020 рр.

Рік	Кількість вагітних	Кількість природжених вад розвитку плода	%
2018	5007	162	3,2
2019	3843	189	4,9
2020	2212	103	4,7
Усього	11062	454	4,1

Можемо спостерігати зменшення кількості вагітних, які звернулися в медико-генетичний центр, імовірно причиною чого може бути епідемія коронавірусу. Кількість вагітних, які звернулися в медико-генетичний центр у 2020 р. (2212 осіб), зменшилася у 2,3 рази порівняно з 2018 р. (5007 осіб). Проте кількість діагностованих у плода ПВР у 2020 р. істотно не відрізнялася ($p > 0,05$) від значень 2018 р. Хоча кількість ПВР серед цих років була найвищою у 2019 р. (4,9 %), відмінності від інших років були несуттєвими ($p > 0,05$).

У 2018 р. у Львівському медико-генетичному центрі обстежено 5007 вагітних (табл. 1), зокрема, 2857 до 22-го тижня вагітності та 2150 – після 22-го тижня вагітності. Усього у 2018 р. діагностовано 136 (4,8 %) випадків ПВР плода в термін до 22 тижнів вагітності та 26 випадків (1,2 %) у другій половині вагітності. Найчастіше у 2018 р. серед ПВР плода в термін до 22-го тижня вагітності діагностували вади розвитку центральної нервової системи (ЦНС) (Q00–Q07) – 31 випадок (22,8 %) та вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів (Q60–Q64) – 24 випадки (17,6 %). У 17 (12,5 %) виявлено спадкові хвороби скелета – хондродистрофію (табл. 2). Множинні ПВР (Q89.7) зафіксовано у 22 обстежених (16,2 %), а найменше у цьому ж році діагностовано вад розвитку шлунково-травного каналу (ШКК) (Q38–Q45) – 2 випадки (1,5 %).

Частота і спектр природжених вад розвитку, діагностованих пренатально до 22-го тижня вагітності у 2018–2020 рр.

МКХ-10-діагноз	Природжені вади розвитку	2018		2019		2020		<i>p</i>		
		n = 136	%	n = 169	%	n = 95	%	2018/ 2019	2018/ 2020	2019/ 2020
Q00–Q07	Вади розвитку ЦНС	31	22,8	38	22,5	20	21,1	>0,05	>0,05	>0,05
Q20–Q28	Вади розвитку серця і судин	15	11,0	28	16,6	13	13,7	>0,05	>0,05	>0,05
Q35–Q37	Вади розвитку обличчя	9	6,6	11	6,5	9	9,5	>0,05	>0,05	>0,05
Q38–Q45	Вади розвитку ШКК	2	1,5	7	4,1	4	4,2	<0,05	<0,05	>0,05
Q60–Q64	Вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів	24	17,6	30	17,8	16	16,8	>0,05	>0,05	>0,05
Q66–Q70	Вади розвитку кистей і стіп	3	2,2	7	4,1	6	6,3	<0,05	<0,05	>0,05
Q77–Q78	Хондродистрофія	17	12,5	9	5,3	2	2,1	<0,05	<0,05	<0,05
Q79.2–Q79.3	Вади розвитку передньої черевної стінки	13	9,6	5	3,0	-	-	<0,05	<0,05	<0,05
Q89.7	Множинні природжені вади розвитку	22	16,2	34	20,1	25	26,3	>0,05	>0,05	>0,05

Після 22 тижнів вагітності (табл. 3) найчастіше діагностували ПВР нирок і сечовивідних шляхів (Q60–Q64) – 7 випадків (26,9 %), ЦНС (Q00–Q07) – 6 випадків (23,0 %) та серця і судин (Q20–Q28) – 4 випадки (15,4 %). Вади розвитку передньої черевної

стінки (Q79.2–Q79.3) та кистей і стіп (Q66–Q70) траплялися по одному випадку (3,9 %). У цьому терміні вагітності не виявлено жодної вади розвитку ШКК і множинних ПВР.

Таблиця 3

Частота і спектр природжених вад розвитку, діагностованих пренатально після 22-го тижня вагітності у 2018–2020 рр.

МКХ-10-діагноз	Природжені вади розвитку	2018		2019		2020		<i>p</i>		
		n = 26	%	n = 20	%	n = 8	%	2018/ 2019	2018/ 2020	2019/ 2020
Q00–Q07	Вади розвитку ЦНС	6	23,0	4	20,0	1	12,5	>0,05	<0,05	>0,05
Q20–Q28	Вади розвитку серця і судин	4	15,4	4	20,0	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
Q35–Q37	Вади розвитку обличчя	2	7,7	1	5,0	1	12,5	>0,05	>0,05	<0,05
Q38–Q45	Вади розвитку ШКК	0	0	3	15,0	1	12,5	<0,05	<0,05	>0,05
Q60–Q64	Вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів	7	26,9	7	35,0	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
Q66–Q70	Вади розвитку кистей і стіп	1	3,9	1	5,0	1	12,5	<0,05	<0,05	<0,05
Q77–Q78	Хондродистрофія	5	19,2	0	0	0	0	<0,05	<0,05	>0,05
Q79.2–Q79.3	Вади розвитку передньої черевної стінки	1	3,9	0	0	0	0	<0,05	<0,05	>0,05

У 2019 р. у Львівському медико-генетичному центрі обстежено 3843 вагітних (табл. 1), зокрема, 2157 до 22-го тижня вагітності та 1686 – після цього терміну. Усього діагностовано 169 випадків ПВР плода (7,8 %) до 22-го тижня розвитку, що має достовірну різницю порівняно з 2018 р. ($p < 0,05$), та 20 випадків (1,2 %) у другій половині вагітності ($p > 0,05$). Як і у 2018 р., так і у 2019 р. найчастіше серед ПВР плода до 22-го тижня вагітності діагностували вади розвитку ЦНС – 38 випадків (22,5 %). Множинні ПВР, виявлені у 34 випадках (20,1 %), посідали друге місце (табл. 2), на третьому місці опинилися вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів – 30 випадків (17,8 %), найменше було вад розвитку передньої черевної стінки – 5 випадків (3,0 %).

Після 22 тижнів вагітності найчастіше діагностували ПВР нирок і сечовивідних шляхів – 7 випадків (35,0 %), ЦНС – 4 випадки (20,0 %), серця і судин – 4 випадки

(20,0 %). Вади розвитку обличчя (Q35–Q37) та вади розвитку кистей і стіп (Q66–Q70) траплялися по одному випадку (5,0 %). У цьому терміні вагітності не виявлено ПВР передньої черевної стінки, хондродистрофії та множинних природжених вад розвитку, натомість вади органів ШКТ були діагностовані у трьох вагітних (15,0 %) (табл. 3), що пов'язано з тим, що цей вид патології найчастіше діагностується у другій половині вагітності.

Спектр ПВР та деформацій опорно-рухового апарату, діагностованих антенатально, показує перевагу вад розвитку ЦНС до 22-го тижня вагітності у 2018 р. (22,8 %) та у 2019 р. (22,5 %), проте хоча ці показники майже не змінюються у другій половині вагітності (23,0 і 20,0 % відповідно), на першому місці опиняються вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів (26,9 і 35,0 %).

Зазначмо: якщо під час УЗД плода вади розвитку серця і судин були лише на четвертому місці (16,6 %) у 2019 р. та на п'ятому місці (11,0 %) у 2018 р., то після народження дитини їх діагностовано значно частіше.

У 2020 р. у Львівському медико-генетичному центрі обстежено 2212 вагітних (табл. 1), зокрема, 1892 до 22-го тижня вагітності та 320 – після 22-го тижня. Зменшення кількості відвідувань можна пояснити пандемією коронавірусу. Усього діагностовано 95 випадків ПВР плода (5,0 %) у терміні до 22 тижнів вагітності та 8 випадків (2,5 %) – у другій половині вагітності. У 2020 р. кількість обстежень вагітних зменшилася в обох половинах вагітності порівняно з 2018 р., проте пацієнтки у 5,9 рази частіше зверталися в медико-генетичний центр у першій половині вагітності, ніж після 22-го тижня ($p < 0,05$).

У 2020 р. серед ПВР у терміні до 22-го тижня вагітності найчастіше діагностували множинні ПВР – 25 випадків (26,3 %) та вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів – 16 випадків (16,8 %). У 13 вагітних (13,7 %) у плода фіксували ПВР серця і судин (Q20–Q28), а найменше було спадкових хвороб скелета – хондродистрофії – 2 випадки (2,1 %) (табл. 2). Після 22 тижнів вагітності (табл. 3) ПВР діагностували в поодиноких випадках: серця і судин та нирок і сечовивідних шляхів у 2 випадках (25,0 %). У цьому терміні вагітності не виявлено випадків ПВР передньої черевної стінки, хондродистрофії та множинних.

Як зазначають М. Bakker зі співавторами [8], за даними різних реєстрів (США, Індія, деякі країни Європи), зареєстровано 18243 випадки ПВР серцево-судинної системи серед 8 847 081 народження. Медіана загальної поширеності становила 19,1 на 10 000 народжень, але змінювалась втричі між реєстрами різних країн – від 10,1 до 31,0 на 10 000. ПВР серця та судин під час вагітності були виявлені щонайменше у 50 % випадків у одній третині реєстрів. Однак пренатальне виявлення становило від 13 % у Словаччині, що збігається з нашими даними (11,0 % у 2018 р. та 16,6 % у 2019 р.), до 87 % у деяких районах Франції. Стабільно значним було пренатальне виявлення гіпоплазії лівих відділів серця (64 %), найрідше фіксували аномальну легеневу вену (28 %).

У тих країнах, де закон не дозволяє переривання вагітності, зазвичай спостерігається більша поширеність ПВР серця та судин у живонароджених [8].

У 500 жінок Кенії під час планового УЗД діагностовано 15 аномалій плода (3 %), причому найчастіше ПВР голови (1,6 %). Інші аномалії становили ПВР хребта (0,4 %), легень (0,4 %), нирок і сечовивідних шляхів (0,4 %), кісткової системи (0,4 %) [16]. Поширеність

природжених аномалій у країнах, що розвиваються, досліджували на прикладі міста Рабат (Марокко). Серед 43 923 зареєстрованих пологів із січня 2011 р. по червень 2016 р. природжені аномалії зареєстровано в 245 випадках, поширеність становила 5,58 на 1000 народжених.

Аntenатальну діагностику природжених вад розвитку проведено у 28,6 % випадків, решту діагностовано після пологів, із них 19,2 % становили мертвонародження [11], що свідчить про недоступність пренатальної діагностики для багатьох верств населення країн, що розвиваються, на відміну від України та інших країн Європи.

Аналіз результатів пренатального ультразвукового дослідження деформацій кінцівок плода у вагітних проведено в Китаї. Це було ретроспективне дослідження вагітних жінок із високим пренатальним ризиком у багатопрофільному консультативному центрі з січня 2006 р. по грудень 2015 р. Серед 4088 плодів у 144 (3,52 %) діагностовано аномалії кінцівок [19]. Цей показник збігається з нашими (2,2 % у 2018 р. та 4,1 % у 2019 р.). Отже, існує потреба у впровадженні високоякісних навчальних програм, які можуть підвищити ефективність УЗД-обстежень для пренатального виявлення природжених аномалій [10].

Вивчення частоти ПВР дає змогу припустити вплив тератогенів і мутагенів [24], що допоможе уникнути наслідків цього впливу у плануванні подальшої вагітності, проведенні медико-генетичних консультацій у осіб із високим ризиком виникнення ПВР [13, 14]. Проте вичерпні дані про поширеність ПВР в європейських країнах, включаючи Україну, є нечисленними й недостовірними через епідемію коронавірусу, що позначилося на кількості вагітних у цей період [15, 17].

Висновки. У 2018–2020 рр. кількість природжених вад розвитку, діагностованих пренатально в різні терміни вагітності, була вищою у 2019 р. (4,9 %) без істотних відмінностей з іншими роками. У 2019 р. діагностовано 7,8 % випадків природжених вад розвитку плода до 22 тижнів вагітності, істотно більше, ніж у 2018 р. (4,8 %).

Найчастіше серед вад розвитку плода до 22-го тижня вагітності діагностовано вади розвитку центральної нервової системи (21,8 %) у 2018 р., 22,5 % у 2019 р. та 21,1 % – у 2020 р. У другій половині вагітності чільне місце посідали вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів – 26,9, 35,0 і 25,0 % відповідно.

У результаті проведеного ретроспективного аналізу спектра природжених вад розвитку, діагностованих антенатально у Львівському медико-генетичному центрі у 2018–2020 рр., з'ясовано його частоту серед плодів у першій і другій половині вагітності зі зазначенням патології органів та систем.

Список літератури

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ОП, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Кривоустов СП, Заболотько ВМ, Аряєв МЛ, Абатуров ОЄ, Крючко ТО, Бекетова ГВ, Охотнікова ОМ, Крамарьов СО, Петренко ВІ, Левицький АФ, Марушко ЮВ, Марушко ТВ, П'ятницький ЮС, Шадрін ОГ, Муквіч ОМ, Микичак ІВ, Косовська ТП, Лисак ВП, Сороколат ЮВ, Терешенко АВ, Банадига НВ, Беш ЛІВ, Більбот ЮК, Боярська ЛМ, Волосян-

- ко АБ, Гончарь МО, Дудник ВМ, Зубаренко ОВ, Клименко ТМ, Колоскова ОК, Леженко ГО, Овчаренко ЛС, Сенаторова АС, Сміян ОІ, Сорокман ТВ, Стоєва ТВ, Чернишова ОЄ, Цодікова ОА, Бондаренко ТВ, Голяк МВ, Добровольська ЛО, Знак ОР, Єфремова НМ, Карчевич ТС, Лук'яненко ОВ, Луньова АВ, Марченко НМ, Михно СЛ, Писаренко СГ, Покатілова ТМ, Рубанова ЄІ, Сташко ОВ, Шмалько НО, Щербинська КМ, Мозирська ОВ. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни. Здоров'є ребенка. 2018;1:11–21 (Antipkin YG, Volosovets OP, Maidannuk OP, Berezenko VS, Moiseyenko RO, Vygovska OV, Kryvopustov SP, Zabolotko VM, Aryaev ML, Abaturov OE, Kryuchko TO, Beketova GV, Okhotnikova OM, Kramaryov SO, Petrenko VI, Levitskyi AF, Marushko YuV, Marushko TV, Pyatnytskyi YuS, Shadrin OG, Mukvich OM, Mykychak IV, Kosovska TP, Lysak VP, Sorokolat YuV, Tereshchenko AV, Banadiga NV, Besh LV, Bolbot YuK, Boyarska LM, Volosyanko AB, Honchar MO, Dudnyk VM, Zubarenko OV, Klimenko TM, Koloskova OK, Lezhenko GO, Ovcharenko LS, Senatorova AS, Smiyan OI, Sorokman TV, Stoeva TV, Chernyshova OE, Tsodikova OA, Bondarenko TV, Golyak MV, Dobrovolska LO, Znak OR, Yefremova NM, Karchevych TE, Lukyanenko OV, Lunyova AV, Marchenko NM, Mykhno SL, Pisarenko SG, Pokatilova TM, Rubanova EI, Stashko OV, Shmalko NO, Shcherbinska KM, Mozyrska OV. The state of health of children – the future of the country. *Child Health*. 2018;1:11–21) (Ukrainian)
- Головне управління статистики у Львівській області (дата звернення: 15.04.2022) (Main Department of Statistics in Lviv Region (date of application: 15.04.2022). <http://www.lv.ukrstat.gov.ua>
 - Лук'янова ІС, Медведенко ГФ, Журавель ІА, Сопко ЯО. Вроджені вади розвитку: пренатальні та постнатальні аспекти. Мистецтво лікування. 2008;37:24–26 (Lukyanova IS, Medvedenko GF, Zhuravel IA, Sopko YO. Congenital malformations: prenatal and postnatal aspects. *The Art of Treatment*. 2008;37:24–26) (Ukrainian)
 - Нідельчук ОВ, Авраменко ТВ, Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО. Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з пренатально діагностованими вродженими вадами розвитку легенів і грудної клітки у плода. *Health of Woman*. 2018;9(135):54–58 (Nidelchuk OV, Avramenko TV, Gordienko IY, Grebinichenko GO. Analysis of pregnancy and child birth in women with prenatally diagnosed congenital malformations of the lungs and chest in the fetus. *Health of Woman*. 2018;9(135):54–58) (Ukrainian). <https://doi.org/10.15574/HW.2018.135.54>
 - Підвисоцька НІ. Сучасні принципи та проблеми медико-генетичного консультування. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(2):244–247 (Pidvysotska NI. Modern principles and problems of medical and genetic counseling. *Clinical and Experimental Pathology*. 2015;14(2):244–247) (Ukrainian)
 - Савка ТР, Янюта ГС, Головченко ОВ. Рання пренатальна діагностика вроджених вад розвитку (огляд літератури). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):59–62 (Savka TR, Yanyuta GS, Golovchenko OV. Early prenatal diagnosis of congenital malformations (literature review). *Obstetrics. Gynecology. Genetics*. 2017;3(2):59–62) (Ukrainian)
 - Тімоніна МБ, відповідальна за випуск. Населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник. Київ, 2019; 187 с. (Timonina MB, responsible forth issue. *Population of Ukraine for 2018. Demographic year book*. Kyiv. 2019;187 p.) (Ukrainian)
 - Bakker M, Jorieke Bergman J, Krikov S, Amar E, Cocchi G, Cragan J et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028139. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028139>
 - Best practice in maternal-fetal medicine. Figo Working Group On Best Practice. In *Maternal-Fetal Medicine, International Federation of Gynecology and Obstetrics*. 2015;128:80–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011>
 - Ferrier C, Dhombres F, Khoshnood B, Randrianaivo H, Perthuis I, Guilbault L et al. Trends in resource use and effectiveness of ultrasound detection of fetal structural anomalies in France: a multiple registry-based study. *BMJ Open*. 2019; 9(2):e025482. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025482>
 - Forci K, Alam MH, Bouaiti E, Slaoui M, Mdaghri Alaoui A, Thimou Izgua Prevalence of congenital malformations at the "les Orangers" maternity and reproductive health Hospital of Rabat: descriptive study of 470 anomalies. *BMC Pediatr*. 2020;20:272. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02179-6>
 - Glinianaia S, Rankin J, Pierini A, Coi A, Santoro M, Tan J et al. Ten-year survival of children with congenital anomalies: a European cohort study. *Pediatrics*. 2022;149(3):e2021053793. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053793>
 - Groisman B, Liasovich R, Bidondo M, Barbero P, Duarte S, Tellechea A et al. Birth defects surveillance: experiences in Argentina and Colombia. *J Community Genet*. 2019;10(3):385–393. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-00403-6>
 - Heinke D, Nestoridi E, Hernandez-Diaz S, Williams PL, Rich-Edwards JW, Lin AE et al. Risk of stillbirth for fetuses with specific birth Obstet Gynecol. 2020;135(1):133–140. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003614>
 - Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00438-7>
 - Onyambu CK, Tharamba NM. Screening for congenital fetal anomalies in low risk pregnancy: the Kenyatta National Hospital experience. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:180. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1824-z>
 - Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3252–3267. <https://doi.org/10.1002/ppul.25087>
 - Potestas J. Isidore Geoffroy Saint-Hilaire (1805–1861). *Embryo Project Encyclopedia* (2017.02.11).
 - Shi Y, Zhang B, Kong F, Li X. Prenatal limb defects: Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11471. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011471>
 - Spachi OV, Kokorkin OD, Paholchuk OP. Analysis of the main risk factors for congenital malformations of the urinary system in children. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2016;6(1):23–26 (Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.7>
 - Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn*. 2019;39(9):679–692. <https://doi.org/10.1002/pd.5536>
 - Wertelecki W, Ievtushok B, Zymak-Zakutnia N, Kalyinka S, Korzhynskyy Y, Lapchenko S et al. Congenital malformations, Polissya, Chernobyl. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2016;6(1):44–48 (Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.2.20.2016.1>
 - World health statistics 2014. Geneva: WHO, 2014.177 p.

24. Yi L, Liu Z, Deng C, Li X, Wang K, Deng K et al. Epidemiological characteristics of holoprosencephaly in China, 2007-2014: A retrospective study based on the national birth defects surveillance system. 2019;14(6):e0217835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217835>

Стаття надійшла до редакції журналу 10.06.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, визначених антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018–2020)

О. З. Гнатейко, Н. І. Кіцера, Н. В. Гельнер, М. М. Тенета, З. О. Гнатейко, І. В. Війтович

Вступ. Згідно зі статистичними даними ВООЗ, близько 3,0 % дітей у світі народжуються з природженими вадами розвитку (ПВР).

Мета. Провести ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, діагностованих антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018–2020).

Матеріали й методи. Збір і аналіз клініко-епідеміологічних та медико-статистичних даних про випадки ПВР, діагностованих пренатально у 2018–2020 рр., здійснювали з джерел первинної документації (форма № 49), що затверджена Наказом МОЗ України від 03.05.1999 р. № 102, на базі Львівського медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Різницю арифметичних середніх оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Нульові гіпотези перевіряли за допомогою t-критерію на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати. Серед обстежених 11 062 вагітних у 2018–2020 рр. ПВР були діагностовані у 454 випадках, в різні терміни вагітності, що становило 4,1 %. У 2018–2020 рр. кількість ПВР, діагностованих пренатально, була найбільшою у 2019 р. – 4,9 %, проте не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) порівняно з середнім значенням за ці роки – 4,1 % та з 2018 р., де частота була найменшою – 3,2 %. У 2019 р. діагностовано 169 випадків (7,8 %) ПВР у плода в терміні до 22 тижнів вагітності, що має достовірну різницю ($p < 0,05$) порівняно з 2018 р. – 136 (4,8 %). Частота діагностованих ПВР у терміні після 22 тижнів вагітності є достовірно вищою ($p < 0,05$) у 2020 р. – 2,5 % порівняно з іншими роками – 1,2 %.

Висновки. У першій половині вагітності (до 22 тижнів) найчастіше діагностували вади розвитку центральної нервової системи (Q00–Q07), у другій половині вагітності (після 22 тижнів) чільне місце посіли вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів (Q60–Q64).

Ключові слова: природжені вади розвитку, вагітність, ультразвукова діагностика, пренатальний скринінг.

A Retrospective Analysis of the Spectrum of Congenital Malformations Diagnosed Prenatally Based on the Lviv Medical Genetics Center during 2018-2020 yy

O. Hnateiko, N. Kitsera, N. Helner, M. Teneta, Z. Hnateiko, I. Vijtovich

Introduction. According to the WHO, about 3 % of infants worldwide are born with a congenital malformation (CM).

The aim of the study. To conduct a retrospective analysis of the spectrum of congenital malformations diagnosed during pregnancy based on the Lviv Medical Genetics Center during 2018–2020 yy.

Materials and methods. Clinical and epidemiological, as well as medical and statistical data on CM diagnosed prenatally between 2018–2020 were collected from primary source documents (Form No. 49) and then analyzed at the Lviv Medical Genetics Center "Institute of Hereditary Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv. The Student's t-test was used to determine the difference between the arithmetic means. The null hypotheses were tested using a t-test at the significance level of $p \leq 0.05$.

Results. A total of 11062 pregnant women were examined between 2018-2020: CM at different stages of pregnancy were diagnosed in 454 cases, which accounted for 4.1 % of cases and did not exceed the population value. There was a 2.3-fold reduction in the number of pregnant women presented to the Medical Genetics Center in 2020,

probably due to the global coronavirus pandemic – from 5007 women in 2018 to 2212 females in 2020. However, the number of CM diagnosed prenatally in 2020 was not statistically significant ($p > 0.05$) as compared to the average value for these years and 2018.

In 2018, a total of 5007 pregnant women were examined at the Lviv Medical Genetics Center. In 136 (4.8 %) cases, fetal malformations were diagnosed before 22 weeks of gestation, while in 26 (1.2 %) cases, pregnancy was affected by congenital anomaly in its second half.

In 2019, there were examined 3843 pregnant women. In 169 (7.8 %) cases, CM were diagnosed before 22 weeks of gestation, that was statistically significant as compared to 2018 ($p < 0.05$) and in 20 (1.2 %) cases, fetal anomalies were detected in the second half of pregnancy, that was not statistically significant as compared to the previous year ($p > 0.05$).

In 2020, we examined 2212 pregnant women. Reducing the number of visits to our medical center was probably due to the coronavirus pandemic. There were 95 (5.0 %) cases of fetal malformations diagnosed before 22 weeks of gestation and 8 (2.5 %) cases of congenital anomalies detected in the second half of pregnancy.

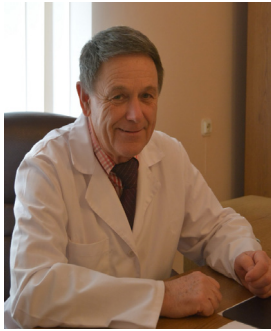
The number of CM diagnosed prenatally was the highest in 2019 - 4.9 %; however, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) in the average values for these years – 4.1 % and 3.2 % in 2020 and 2018, respectively. In 2020, the incidence of congenital malformations diagnosed after 22 weeks of gestation was significantly higher ($p < 0.05$) than in other years – 2.5 % and 1.2 %, respectively.

Conclusions. Between 2018-2020, the incidence of congenital malformations diagnosed at different stages of pregnancy was 4.1 %. Congenital malformations of the nervous system (Q00-Q07) were the most common anomalies diagnosed before 22 weeks of gestation, while after 22 weeks, the most common malformations were congenital malformations of the urinary system (Q60-Q64). Qualified timely diagnosis of correctable developmental deficiencies, as well as team efforts of obstetricians, neonatologists, pediatric neurologists, pediatricians, and other health care professionals to ensure normal childbirth and provide a baby with specialized care, followed by life-time rehabilitation are the main tasks of prenatal medicine.

Keywords: congenital malformations, pregnancy, ultrasound diagnostics, prenatal screening.

Відомості про авторів

1. Гнатейко Олег Зіновійович; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; +38(032)276-54-99); доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; root@ihp.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0587-659X>
2. Кіцера Наталія Іванівна; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М.Лисенка, 31-а; +38(032)276-54-99); докторка медичних наук, професорка, провідна наукова співробітниця відділення епідеміології природженої і спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; nkitsera@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6617-9336>
3. Гельнер Надія Володимирівна; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; +38(032)275-21-31); кандидатка медичних наук, завідувачка медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; nadiyahelner@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5193-1847>
4. Тенета Мар'яна Михайлівна; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; +38(032)275-21-31); молодша наукова співробітниця відділення епідеміології природженої і спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; m.teneta@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8935-9989>
5. Гнатейко Зіновій Олегович; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; +38(032)275-21-31); лікар медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; z.hnateyko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3364-7981>
6. Війтович Ігор Володимирович; ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; +38(032)275-21-31); лікар медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; vijtovych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3480-8748>



**Є. Я. Склярів¹, А. В. Четаїкіна¹,
М. Мбаркі², О. О. Капустинський¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Міністерство охорони здоров'я
Туніської Республіки

Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою

Вступ. Поєднання ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони із гіпертонічною хворобою (ГХ) є важливою проблемою сучасної медицини [6, 9]. Як відомо, у виникненні цих коморбідних уражень важливу роль відіграють як ендогенні, так і екзогенні чинники, зокрема, психоемоційне збудження, хронічний стрес, особливості умов праці [4, 6].

Окрім цього, застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) хворими на ГХ призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту гастродуоденальної зони, ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [7]. За наявності пептичної виразки мукозний вміст простагландину (prostaglandin – PG) E₂ нижчий, ніж у практично здорових осіб [3].

Відомо, що окрім протективного впливу простагландину E₂ на слизову оболонку гастродуоденальної зони цей ейкозаноїд ще й регулює судинний тонус [12]. З одного боку, він володіє судинорозширювальним ефектом, сприяє виведенню натрію, пригнічуючи транспорт останнього у дистальному відділі нефрону, а з іншого, – чинить судинозвужувальну дію [14]. Судинорозширювальна й судинозвужувальна дія залежить від наявності певних субпопуляцій мембранно-асоційованих рецепторів (E-type prostaglandin – EP₁, EP₂, EP₃, EP₄) у судинах [12, 13]. Важливо, що простагландин E₂ бере активну участь у активації усіх чотирьох субпопуляцій рецепторів [11]. Активація рецепторів EP₁ і EP₃ спричинює звуження судин, тоді як активація EP₂ та EP₄ – вазорелаксацію [5, 12], а в кінцевому підсумку – загальний системний ефект простагландину E₂ є гіпотензивним.

Вживання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ), у тому числі й хворими на ГХ, супроводжується пригніченням синтезу простагландинів через гальмування циклооксигенази та, як наслідок,

– підвищенням АТ [10]. Варто згадати також, що хворі на ГХ мають підвищений ризик виникнення уражень гастродуоденальної зони [8].

Як бачимо, ураження гастродуоденальної зони і ГХ належать до хвороб із великою часткою поширення, а в літературі бракує інформації щодо вмісту простагландину E₂ в сироватці крові у хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони без і з коморбідною ГХ.

Мета дослідження. Дослідити вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою.

Матеріали й методи дослідження. Відповідно до Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"», Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Гельсінкської декларації прав людини 2000 р., після підписання добровільної згоди на участь у дослідженні в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією хворих за наявністю ЕВУ гастродуоденальної зони, обстежено 97 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні терапії Комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» або зверталися за консультативною допомогою на кафедру терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

До першої дослідної групи увійшло 20 хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони без коморбідної ГХ (8 жінок (40,00 %) і 12 чоловіків (60,00 %), середній вік 41,32 ± 3,74 року). Обстеження пацієнтів першої групи проведено згідно з Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затверджен-

ня протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". До другої дослідної групи увійшло 30 пацієнтів із ЕВУ гастродуоденальної зони та коморбідною ГХ (7 жінок (23,33 %) і 23 чоловіки (76,67 %), середній вік $44,52 \pm 2,68$ року). Обстеження пацієнтів другої групи проведено згідно з Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"», артеріальну гіпертензію діагностовано відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу з АГ (2012), Глобальних рекомендацій Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (2020) та Європейського товариства з гіпертензії і Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ. До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб (5 жінок і 5 чоловіків, середній вік $24,52 \pm 2,28$ року).

Усім пацієнтам окрім комплексного загальноклінічного обстеження, яке включало збір скарг, анамнез хвороби та життя, повне фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, проводили верифікацію ЕВУ гастродуоденальної зони за допомогою езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС) апаратом Pentax EC-34 JA (Японія). Під час ЕГДФС візуально оцінювали слизову оболонку шлунка та цибулини ДПК, звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонуусу кардіального сфінктера та ворота, гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксу. Гелікобактерійний статус (*Helicobacter pylori*-статус) діагностовано за допомогою stool-test.

Визначення PGE₂ в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору реагентів простагландину E₂ Immunoassay виробництва R&D Systems із побудовою контрольного калібрувального графіка та порівняння показників.

Отримані результати опрацьовано на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel 2010, Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США). На основі кількісних показників обчислено середнє арифметичне (M) та стандартну похибку середнього (m). Результати наведено у вигляді середньої арифметичної і середньої похибки (M±m). Достовірність змін показників визначали за допомогою парного критерію Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ЕГДФС, у всіх пацієнтів (100,00 %) першої групи виявлено гіперемію слизової оболонки шлунка та ДПК. У 25,00 % (5 пацієнтів) діагностовано ЕВУ шлунка, в половині випадків (50,00 %, 10 пацієнтів) – ураження ДПК й ще у 25,00 % (5 пацієнтів) – комбіновані ураження шлунка та ДПК. Характеристику ЕВУ гастродуоденальної зони у хворих обох груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих обох груп

Локалізація ЕВУ	Перша група, n = 20	Друга група, n = 30	p
ЕВУ шлунка, n (%)	5 (25,00 %)	15 (50,00 %)	<0,05
ЕВУ ДПК, n (%)	10 (50,00 %)	5 (16,67 %)	<0,05
ЕВУ шлунка і ДПК, n (%)	5 (25,00 %)	10 (33,33 %)	>0,05

У пацієнтів як першої, так і другої груп однаково відзначали гіперемію слизової оболонки шлунка та ДПК. Водночас у другій групі частіше ($p < 0,05$) фіксували шлункову локалізацію ЕВУ слизової оболонки, а саме – ЕВУ шлунка в половині випадків обстежених (15 хворих). У 16,67 % хворих відзначали ураження ДПК. Комбіновані дефекти шлунка та ДПК спостерігали у 33,33 % (10 хворих).

H. pylori-інфекцію підтверджено у 13 пацієнтів (65,00 %) першої групи та у 22 обстежених (73,33 %) другої групи.

Результати аналізу вмісту простагландину E₂ в сироватці крові, наведені в табл. 2, показали, що порівняно із контрольними значеннями вміст ендogenous простагландину E₂ був достовірно меншим у пацієнтів обох досліджуваних груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

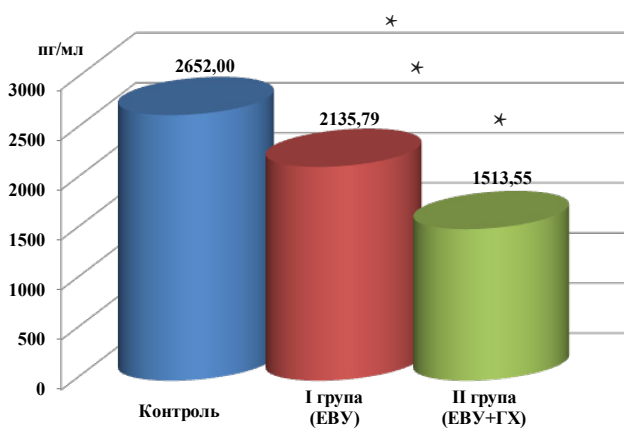
Вміст простагландину E₂ в сироватці крові обстежених пацієнтів

Простагландин	Контрольна група, n = 10	Перша група, n = 20	Друга група, n = 30	p
PGE ₂ , пг/мл	2652,00 ± 46,20	2135,79 ± 80,94	1513,55 ± 92,48	$p_{к,1,2} < 0,05$

Порівняння показників у хворих першої групи, які мали лише ЕВУ слизової оболонки шлунка і ДПК без коморбідної ГХ, з показниками у пацієнтів другої групи із ЕВУ та коморбідною ГХ, засвідчило, що вміст ендogenous простагландину E₂ у хворих першої групи був суттєво більшим і становив $2135,79 \pm 80,94$ пг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих другої групи вміст простагландину E₂ в сироватці крові був суттєво меншим і становив $1513,55 \pm 92,48$ пг/мл (див. рисунок).

Суттєво менший вміст простагландину E₂ у пацієнтів другої групи з ЕВУ та коморбідною ГХ порівняно з аналогічним показником у хворих без неї пояснюють виявлені під час ендоскопічного обстеження відмінності поширення ЕВУ в обох групах пацієнтів. Оскільки через вагомe ослаблення синтезу простагландину E₂ зменшується секреція бікарбонатів і слизу та збільшується кислотоутворення, то порушується рівновага між чинниками агресії й захисту, що призводить до виникнення ЕВУ в антральному від-

ділі шлунка, де зосереджена найбільша кількість рецепторів PG [2].



Вміст простагландину E₂ в сироватці крові обстежених пацієнтів.

Примітка: * - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Водночас не виявлено достовірної різниці вмісту простагландину E₂ у хворих із ЕВУ слизової оболонки ДПК та за поєднання уражень слизової оболонки шлунка й ДПК ($p > 0,05$). Вміст простагландину E₂ більш суттєво зменшувався у хворих із шлунковою локалізацією ЕВУ, ніж за наявності поєднаних вира-

зок ($p < 0,05$). Наявність чи відсутність *H. pylori*-інфекції не впливала на вміст ендogenous простагландину E₂ ($p > 0,05$), що також підтверджено в дослідженні [3].

Зокрема, доведено, що застосування НПЗЛЗ, включаючи селективні блокатори циклооксигенази-2, призводить до пригнічення синтезу простагландину E₂ та I₂ в нирках із наступною затримкою натрію та рідини і подальшим наростанням тяжкості гіпертензії [1]. А тому визначення нових фармакологічних завдань та потенційних мішеней у лікуванні пацієнтів із цим коморбідним ураженням є важливим аспектом профілактики та запобігання ускладненням.

Висновки. Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою є достовірно меншим, ніж у хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без коморбідної гіпертонічної хвороби. Суттєве зменшення вмісту простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту, унаслідок чого виникають ерозивно-виразкові дефекти, здебільшого в шлунку.

Список літератури

1. Бабушкіна АВ. О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии. Український медичний журнал. 2010;5(79):73-79 (Babushkina AV. About the problem of uncontrolled arterial hypertension. Ukrainian Medical Journal. 2010;5(79):73-79) (Russian)
2. Мбаркі М, Склярів ЄЯ. Особливості комплексної дії інгібіторів протонної помпи та ребаміпіду у лікуванні НПЗП-гастропатій. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015;15(4):87-90 (Mbarki M, Sklyarov E. Peculiarities of integrated action of proton pump inhibitors and rebamipide in the therapy of NSAID gastric disease. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2015;15(4):87-90 (Ukrainian)
3. Склярів ОЄ. Прогностичне значення рівня простагландину E₂ у сироватці крові хворих із пептичною виразкою. Acta medica Leopoliensia. 2013;19(4):16-19 (Sklyarova OE. Serum prostaglandin E₂ levels in patients with peptic ulcer disease. Acta Medica Leopoliensia. 2013;19(4):16-19) (Ukrainian)
4. Epstein JA, Rader DJ, Parmacek MS. Perspective: cardiovascular disease in the postgenomic era: lessons learned and challenges ahead. Endocrinology. 2002;143(6):2045-2050. <https://doi.org/10.1210/endo.143.6.8910>
5. Guan Y, Zhang Y, Wu J, Qi Z, Yang G, Dou D et al. Antihypertensive effects of selective prostaglandin E₂ receptor subtype 1 targeting. J Clin Invest. 2007;117(9):2496-2505. <https://doi.org/10.1172/JCI29838>
6. Maljutina NN, Kurnikova IA, Smirnova EN, Luzina SV, Sosnin DYU. Mathematical formula for predicting the phenotype of comorbidity - erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension in railway workers. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;180(8):27-33.
7. Mbarki M, Sklyarova O, Sklyarov E. Ultrastructure of gastric antrum mucosa in patients receiving long-term treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Wiad Lek. 2014;67(2 Pt 2):219-221.
8. Shahin NN, Abdelkader NF, Safar MM. A novel role of irbesartan in gastroprotection against indomethacin-induced gastric injury in rats: Targeting DDAH/ADMA and EGFR/ERK Signaling. Sci Rep. 2018;8:4280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22727-6>
9. Schmidt BM, Durao S, Toews I, Bavuma CM, Hohlfeld A, Nury E, Meerpohl JJ, Kredt T. Screening strategies for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD013212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013212.pub2>
10. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fatzgerald GA. Prostanoids in health and disease. J Lipid Res. 2009;50:S423-428. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800094-JLR200>
11. Xu H, Du S, Fang B, Li C, Jia X, Zheng S et al. SMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(17):8457-8462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902119116>
12. Xu H, Fang B, Du S, Wang S, Li Q, Jia X et al. Endothelial cell prostaglandin E₂ receptor EP4 is essential for blood pressure homeostasis. JCI Insight. 2020;5(13):e138505. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138505>
13. Yang T, Du Y. Distinct roles of central and peripheral prostaglandin E₂ and EP subtypes in blood pressure regulation. Am J Hypertens. 2012;25(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.67>

Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою

Є. Я. Склярів, А. В. Четайкіна, М. Мбаркі, О. О. Капустинський

Вступ. Поєднання ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони з гіпертонічною хворобою (ГХ) є важливою проблемою сучасної медицини. Хворі на ГХ мають підвищений ризик виникнення уражень гастродуоденальної зони через пригнічений синтез простагландинів.

Мета. Дослідити вміст простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою.

Матеріали й методи. Обстежено 20 хворих з ЕВУ гастродуоденальної зони без коморбідної ГХ і 30 хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони та коморбідною ГХ. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, езофагогастродуоденофіброскопію, stool-test для верифікації *H. pylori*-інфекції, визначали вміст простагландину E₂ (PGE₂) в сироватці крові.

Результати. У хворих, які мали лише ЕВУ слизової оболонки шлунка та ДПК без коморбідної ГХ, вміст ендogenous PGE₂ був суттєво більшим і становив 2135,79 ± 80,94 пг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих із ЕВУ та з коморбідною ГХ вміст PGE₂ в сироватці крові був суттєво меншим і становив 1513,55 ± 92,48 пг/мл.

Висновки. Вміст простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою є достовірно меншим, ніж у хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без коморбідної гіпертонічної хвороби. Суттєве зменшення вмісту простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту, унаслідок чого виникають ерозивно-виразкові дефекти, здебільшого в шлунку.

Ключові слова: простагландин E₂, ерозивно-виразкові ураження, гіпертонічна хвороба.

Prostaglandin E₂ in the Blood Serum of Patients with Gastroduodenal Erosive-Ulcerative Lesions with and without Comorbid Hypertension

Ye. Sklyarov, A. Chetaykina, M. Mbarki, O. Kapustinsky

Introduction. The combination of erosive-ulcerative lesions (EUI) of the gastroduodenal zone with hypertension (HT) is a common phenomenon and is a modern medicine's pressing issue. Taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including by patients with HT, is accompanied by prostaglandin synthesis suppression due to cyclooxygenase inhibition and results in an arterial pressure increase. Moreover, it should be mentioned that patients with HT have a higher risk of gastroduodenal lesions.

The aim of the study. To explore the prostaglandin E₂ content in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions without and with comorbid hypertension.

Materials and methods. The research involved 20 patients with gastroduodenal EUI without comorbid HT and 30 patients with gastroduodenal EUI suffering comorbid HT. All patients went through general clinical examinations, esophagogastroduodenofibroscope (EGDFS), and stool tests to verify *H. pylori* infection, with prostaglandin E₂ (PGE₂) content in blood serum being determined.

Results. EGDFS showed that among patients with gastroduodenal EUI without comorbid HT, 25.00 % were diagnosed with gastric EUI; half of the cases (50.00 %) revealed duodenum lesions, and another 25.00 % - combined stomach and duodenum lesions. At the same time, patients with EUI combined with comorbid HT manifested more frequent ($p < 0.05$) gastric localization of mucosal EUI (50.00 %); 16.67 % of patients had the duodenum lesions, while combined stomach and duodenum defects were observed in 33.33 %.

H. pylori infection was confirmed in 13 patients (65.00 %) with EUI without comorbid HT and in 22 examined individuals (73.33 %) with the gastroduodenal zone EUI and comorbid HT.

The endogenous PGE₂ was significantly higher in patients who had only gastric mucosa and duodenum EUI without comorbid HT and amounted to 2135.79 ± 80.94 pg/ml ($p < 0.05$), while patients with EUI and comorbid HT were tested a significantly lower PGE₂ level in blood serum - 1513.55 ± 92.48 pg/ml.

At the same time, the significantly lower PGE₂ level in patients with EUI and comorbid HT compared to the similar indicator in patients without it explains the differences in the EUI distribution in both groups of patients revealed during endoscopic examination. Since a significantly weakened PGE₂ synthesis leads to lower bicarbonate and mucus secretion and more intensive acid production, the balance between the aggression and protection factors is upset, which contributes to the EUI emergence mainly in the stomach's antral part.

The research has exposed no significant difference in PGE₂ content in patients with duodenum mucosa EUI and those with a combination of gastric and duodenum mucosa lesions ($p > 0.05$). Besides, the PGE₂ content was tested significantly lower in patients with EUI gastric localization, than in those with combined ulcers ($p < 0.05$). The presence or absence of *H. pylori* infection also did not affect the endogenous PGE₂ level ($p > 0.05$).

Conclusions. The prostaglandin E₂ content in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions with comorbid hypertension was notably lower than in patients with erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone without comorbid hypertension. Moreover, a significant prostaglandin E₂ decrease in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions with comorbid hypertension upsets the balance between aggression and protection factors, which contributes to the emergence of erosive-ulcerative defects, mostly in the stomach.

Keywords: prostaglandin E₂, erosive ulcerative lesions, hypertension disease.

Відомості про авторів

1. Склярів Євген Якович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-75-07); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79010, м. Львів, вул. Ніжинська, 8; +38(063)443-61-64, +38(032)275-97-00; eugensklyarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9037-0969>
2. Четаїкіна Анна Валеріївна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-75-07); кандидатка медичних наук, доцентка; 79010, м. Львів, вул. Тершаківців, 11; +38(093)734-79-06; ipeople225@icloud.com.
3. Mbarki Maher; République Tunisienne Ministère de la Santé, médecin spécialiste au service Gastro-Entérologie a l'hôpital Régional de Tozeur. +(216) 71-577-000. mbarki-maher@hotmail.fr.
4. Капустинський Олег Олегович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-74-66); кандидат медичних наук, доцент; 79020, м. Львів, вул. Панча, 8; +38(063)392-89-42, oleginnet@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2027-2882>



**С. М. Чуклін¹, Б. Я. Підгірний²,
Р. В. Баріляк²**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту

Вступ. Гострий панкреатит (ГП), який зазвичай асоційований із жовчаними каменями та надмірним вживанням алкоголю, частіше перебігає у легкій формі. Проте у деяких хворих спостерігається помірно тяжкий і тяжкий ГП із місцевими (скупчення перипанкреатичної рідини, псевдокісти, панкрео- або перипанкреонекроз) і системними (дихальна, серцево-судинна, ниркова недостатність) ускладненнями.

Завдяки значним досягненням у галузі фундаментальних досліджень за крайніх десяти років, отримано більше відомостей про патофізіологічні процеси у хворих на ГП. Цитокіни, вільні радикали кисню та нітрогену, Ca^{2+} , стрес ендоплазматичного ретикулуму, нейтрофіли, автофагія, DAMP (damage-associated molecular pattern), металопротеїнази, адипокіни, NF- κ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), молекули адгезії, мітохондріальна дисфункція, ішемія підшлункової залози (ПЗ) були визначені важливими чинниками патогенезу ГП та його системних ускладнень [1]. Гостре запалення ПЗ викликає синдром системної запальної відповіді, який ініціює коагуляцію, знижує антикоагулянтну активність і порушує фібринолітичну систему.

Гемодинамічні порушення виникають на ранніх стадіях ГП і супроводжують усі його періоди. Ішемія ПЗ з вазоспазмом, яка передують некрозним змінам ПЗ на ранній стадії ГП, венозний застій, інтерстиційний набряк, системне запалення і посилене згортання крові, мікротромбози, які супроводжують тяжкий ГП, можуть зіграти ключову роль у виникненні панкреонекрозу й органної дисфункції, порушеннях спланхнічного кровообігу [2]. Локальне й системне запалення, розлади в системі гемостазу є одними з ключових компонентів патогенезу ГП на ранніх його стадіях і тромбогеморагічних ускладнень у подальшому.

Ступінь системних порушень гемостазу у хворих на ГП варіює від субклінічної активації коагуляції, яку можна виявити лише за допомогою чутливих

маркерів активації чинників згортання, до блискавичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами і профузними кровотечами з різних ділянок. Синдром поліорганної дисфункції і ДВЗ є важкими ускладненнями і головними чинниками високої смертності хворих на ГП [3]. Ці ускладнення є результатом мікроциркуляторних порушень і мікросудинного тромбозу, спричинених ушкодженнями ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією [4]. Ранній пік смертності від ГП провокує системна запальна відповідь; система кровообігу перебуває у стані гіперкоагуляції, що може призвести до тромбозу та посилення ГП через ішемію тканин. Тому важливо якомога раніше визначити гіперкоагуляційні процеси у хворих на ГП. Доведено, що цінними маркерами активації коагуляції та фібринолізу є D-димери [5] і розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) [6], що і зумовило напрям цього дослідження.

Мета дослідження. Дослідити динаміку D-димерів і розчинних фібрин-мономерних комплексів у крові хворих на гострий панкреатит залежно від його тяжкості.

Матеріали й методи дослідження. Проведено проспективне дослідження 206 хворих на ГП (61 жінка, 145 чоловіків віком від 18 до 78 років), які лікувалися у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Критерії виключення з дослідження: злоякісні новотвори; перенесені інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу; перенесені операції на ПЗ; вагітність; тяжкі супровідні ураження легень, печінки, нирок; застосування антикоагулянтів або дезагрегантів упродовж трьох місяців до шпиталізації; гіпертригліцеридемійний панкреатит; фульмінантні форми ГП.

Діагноз ГП ґрунтувався на підставі анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Згідно з

міжнародними рекомендаціями, критеріями діагнозу були дві з трьох позитивних ознак: сильний біль у животі; активність сироваткової амілази і/або ліпази щонайменше утричі вище за верхню межу норми; характерні ознаки ГП за результатами трансабдомінальної УСГ, КТ або МРТ. У формулюванні діагнозу використовували сучасні Міжнародні класифікації ГП, прийняті у 2012 р. [7, 8].

Легкий перебіг фіксували за відсутності органної дисфункції, місцевих або системних ускладнень. ГП середньої тяжкості визначали за наявності органної недостатності, яку ліквідували за 48 год (транзитна), або/і локальних чи системних ускладнень без транзитної дисфункції. Критеріями діагностики важкого ГП вважали наявність органної або поліорганної дисфункції, яка тривала понад 48 год (персистивна). Зазвичай у хворих із тяжким і середньої тяжкості панкреатитом діагностували некрозну форму, із легким – інтерстиційну набрякову. За критеріями Міжнародної класифікації, легкий панкреатит верифіковано у 51 (24,75 %) хворого, середньої тяжкості – у 98 (47,58 %), важкий – у 57 (27,67 %) хворих. Спираючись на результати об'єктивного обстеження і лабораторні показники, упродовж перших двох діб від моменту шпиталізації тяжкість панкреатиту визначали за критеріями J. H. Ranson [9]. Для оцінки тяжкості стану хворого використовували пунктову шкалу APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [10]. Для ідентифікації пацієнтів із підвищеним ризиком смерті застосовували шкалу BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis) [11]. Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [12]. Метаболічна дисфункція виявлялася гіперглікемією, яку діагностували за умов концентрації глюкози в крові $>8,0$ ммоль/л. Ці розлади виникли у 79 ушпиталених. Легеневу дисфункцію верифіковано у 60 хворих, серцево-судинну недостатність – у 75 хворих. Розлади функції нирок були у 48 хворих. ГП, ускладнений печінковою дисфункцією, діагностовано у 78 пацієнтів. Для визначення тяжкості ураження ПЗ методом КТ використовували критерії E. Balthazar [13].

Під час обстеження у 66 хворих на ГП визначали тривалість активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), ХІа-залежного фібринолізу, міжнародне нормоване відношення (МНВ), концентрацію фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів, активність антитромбіну III (АТ III). Гематологічні дослідження проводили з використанням діагностичних наборів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія), для часу ХІа-залежного фібринолізу – «Ренам» (Росія), для D-димерів – «Siemens» (Німеччина) на напівавтоматичному коагулометрі Sysmex 560 (Росія). Референтні значення були визначені під час дослідження 11 практично здорових осіб аналогічних статі й віку. Лабораторні показники визначали в динаміці на 1-шу, 3-тю, 7-му і 14-ту добу базисного консервативного лікування.

Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики відповідно до норм Гельсінкської декларації; дослідження виконано з інформованої згоди пацієнтів.

Статистичне обчислення проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M-mean), стандартного відхилення (SD-standard deviation). Різницю між незалежними групами обчислювали за Н. В. Mann – D. R. Whitney, між залежними – за F. Wilcoxon. Використовували також критерій χ^2 E. S. Pearson. Різницю вважали істотною за $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз C. Spearman з обчисленням R, E. S. Pearson з визначенням коефіцієнта кореляції r, дисперсійний (ANOVA - Analysis of Variance) і дискримінантний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. За інформацією з літератури, РФМК є високомолекулярними комплексами фібрину з фібриногеном, а також продуктами його розпаду, виникнення яких характерне для активування системи згортання крові. Досить часто вони є перехідними формами між фібрином і фібриногеном. Мономери фібрину утворюються, коли тромбін розщеплює один чи обидва А або В пептиди фібриногену. На ранніх стадіях тромбозу мономери фібрину досягають стабільності в плазмі крові формуванням розчинних комплексів із фібриногеном і продуктами розпаду фібриногену. Коли процес тромбозу триває, утворюється більше мономерів фібрину і формується більше комплексів. Гранична концентрація в кінцевому підсумку досягається створенням полімерів фібрину, які взаємодіють із фактором XIII із утворенням стабільних згустків. РФМК включають розчинний фібрин і складаються з однієї молекули мономера фібрину і двох молекул фібриногену, продуктів деградації фібрину та фібриногену. Оскільки РФМК можна виявити до появи власне «згустку» крові, вони можуть бути використані як маркер ризику тромбоутворення. Цей біомаркер є ефективнішим індикатором ДВЗ, ніж продукт розпаду фібрину D-димер [14].

У хворих на ГП, яким визначали специфічні показники згортально-протизгортальної системи, концентрація РФМК у плазмі крові була значно підвищена. Якщо у пацієнтів із легким ГП вона на момент шпиталізації перевищувала референтні показники в середньому у 2,59 разу, то у подальшому поступово зростала до 7-ї доби і поверталась до початкових значень до кінця другого тижня (табл. 1). У хворих на ГП середньої тяжкості концентрація РФМК у плазмі крові на час шпиталізації була близькою до концентрації у хворих із легким ГП, потім вона поступово підвищувалася до 7-ї доби і перевищувала початкові показники в 1,36 разу, а на 14-ту добу знижувалася майже до значень у пацієнтів із легким ГП (табл. 1). Концентрація РФМК у хворих із тяжким ГП від моменту шпиталізації була найвищою і залишалася сталою до кінця другого тижня (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів (мг/л) (M ± SD) у плазмі крові хворих на гострий панкреатит

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n = 11)	легкий ГП (n = 10)	ГП середньої тяжкості (n = 10)	тяжкий ГП (n = 13)
1-ша доба	32,09 ± 4,61	83,20 ± 24,31*	98,60 ± 15,52* [△]	167,69 ± 27,20**
3-тя доба		91,70 ± 7,47*	119,60 ± 11,69** [△]	166,08 ± 43,18**
7-ма доба		119,60 ± 21,99 [#] Δ*	134,30 ± 5,36 [#] Δ*	157,30 ± 36,30**
14-та доба		101,70 ± 26,60*	120,70 ± 7,54 [#] △*	161,08 ± 38,01**

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); # – істотність різниці порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з 3-ю добою ($p < 0,05$); △ – істотність різниці порівняно з 7-ю добою ($p < 0,05$); ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$); ◇ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Концентрація РФМК вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеною за шкалами J. H. Ranson ($R = 0,796, p < 0,000001; r = 0,773, p = 0,00004$) і BISAP ($R = 0,628, p < 0,000001; r = 0,654712, p = 0,001279$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R = 0,623, p < 0,0000001; r = 0,627, p < 0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями E. Balthazar ($R = 0,643, p = 0,0017; r = 0,688, p = 0,0006$) (рис. 1).

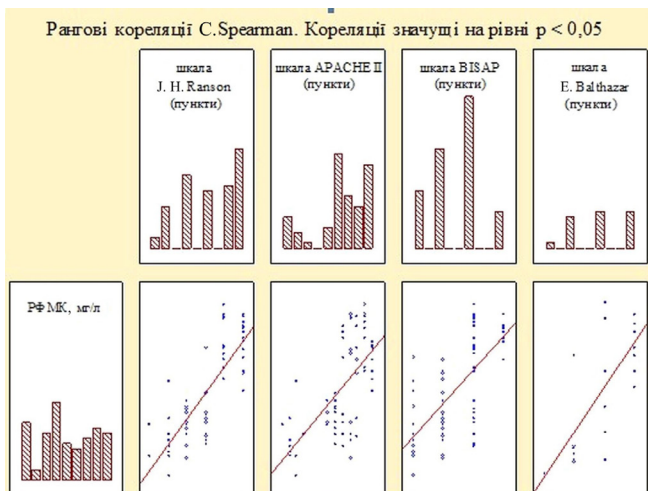


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентрацією розчинних фібрин-мономерних комплексів і тяжкістю перебігу гострого панкреатиту (J. H. Ranson, BISAP), стану хворих (APACHE II) й ураження підшлункової залози (E. Balthazar).

Постійно підвищена концентрація у плазмі крові РФМК підтверджує наявність внутрішньосудинного фібрину або мікротромбоутворення у хворих на ГП, що є одним із чинників виникнення органної дисфункції.

Концентрація у плазмі крові РФМК вірогідно зростала в разі виникнення респіраторної ($F = 46,64, p < 0,00001$), серцево-судинної ($F = 17,37, p = 0,00009$), ниркової ($F = 34,01, p < 0,00001$), метаболічної ($F = 8,44, p = 0,005$) дисфункції та поліорганної недостатності ($F = 31,49, p = 0,00009$).

Визначено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між кількістю РФМК і концентрацією креатиніну ($R = 0,291, p = 0,018; r = 0,345, p = 0,004$) та глюкози ($R = 0,297, p = 0,015; r = 0,297, p = 0,015$) в сироватці крові хворих на ГП.

Кількість РФМК у крові хворих на ГП також значно збільшувалася з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R = 0,801, p < 0,000001; r = 0,822, p < 0,000001$).

Іншим маркером активації згортання крові є D-димери – специфічні продукти деградації фібрину, що входять до складу тромбу. Вони утворюються під час лізису згустку крові під впливом плазміну і деяких неспецифічних фібринолітиків. Концентрація D-димерів у сироватці крові пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що лізується. Цей тест дає змогу зробити висновок про інтенсивність утворення і руйнування фібринових згустків. D-димери і РФМК різняться клінічними значеннями: РФМК вказують на дуже ранню стадію тромбоутворення, тоді як D-димери відображають вторинний фібриноліз після утворення згустку. D-димери є одним із кількох фрагментів, які утворюються, коли плазмін, фермент, що активується внаслідок фібринолізу, розщеплює фібрин для розщеплення згустків. Він складається з двох ковалентно зв'язаних доменів фібрину D, які були зшиті фактором XIII під час утворення згустку. Цей фрагмент утворює унікальні епітопи, на які можуть бути спрямовані моноклональні антитіла в аналізах на D-димер, щоб підтвердити, що каскад коагуляції генерує тромбін [15].

У всіх хворих на ГП від початку шпиталізації відзначено збільшення вмісту D-димерів у плазмі крові. У хворих із легким ГП початкова концентрація D-димерів перевищувала показники здорових осіб у середньому в 38,39 разу і була стабільно високою упродовж двох тижнів (табл. 2). Водночас у хворих із ГП середньої тяжкості показник D-димерів достовірно перевищував концентрацію у здорових осіб і хворих із легким ГП, поступово зростаючи до 14-ї доби (табл. 2). Найвищу концентрацію D-димерів фіксували у хворих із тяжким ГП, що значно перевищувала показники інших груп хворих на ГП і була майже однаковою упродовж двох тижнів (табл. 2).

Таблиця 2
Концентрація D-димерів у плазмі крові хворих на гострий панкреатит, нг/мл (M ± SD)

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n = 11)	легкий ГП (n = 10)	ГП середньої тяжкості (n = 10)	тяжкий ГП (n=13)
1-ша доба	90,55 ± 50,37	3476,30 ± 718,68*	5612,10 ± 337,67*Δ	10849,00 ± 4251,17**
3-тя доба		3644,50 ± 376,39*	5960,50 ± 485,87*Δ	10486,62 ± 5131,49**
7-ма доба		4153,80 ± 250,90Δ*	6425,00 ± 605,81*Δ*	11148,77 ± 4101,20**
14-та доба		3341,69 ± 1529,39*	6839,90 ± 649,13#Δ**Δ	11183,63 ± 5142,50**

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); # – істотність різниці порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з 3-ю добою ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з 7-ю добою ($p < 0,05$); ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Гіперкоагуляційні процеси у хворих на ГП активуються з наростанням тяжкості патологічного процесу і стану хворого. Концентрація D-димерів вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеною за шкалами J. H. Ranson ($R = 0,804, p < 0,000001; r = 0,745, p = 0,000106$) і BISAP ($R = 0,553, p = 0,000001; r = 0,524, p = 0,015$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R = 0,723, p < 0,000001; r = 0,675, p < 0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями E. Balthazar ($R = 0,618, p = 0,003; r = 0,668, p = 0,0009$) (рис. 2).

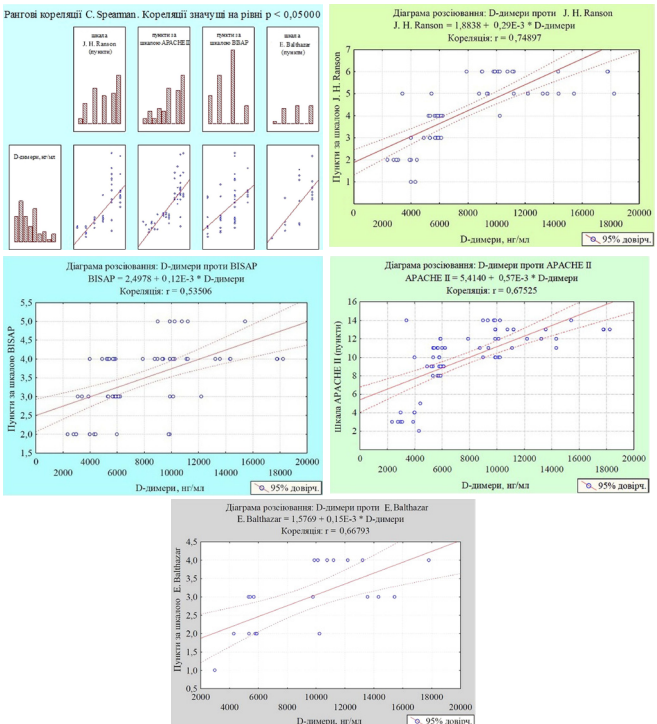


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією D-димерів і тяжкістю перебігу гострого панкреатиту (J. H. Ranson, BISAP), стану хворих (APACHE II) і ураження підшлункової залози (E. Balthazar).

Тяжкість стану хворих на ГП у багатьох випадках спричинена виникненням уже у перші дні органної і поліорганної дисфункції, спровокованої некротичним панкреатитом. Одним із чинників виникнення органної недостатності є мікроциркуляційні порушення із мікротромбоутворенням. Тому D-димери можуть також бути маркером ураження віддалених органів, зокрема серця, легень, нирок, у хворих на ГП.

Концентрація D-димерів у крові хворих на ГП також значно зростала з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R = 0,797, p < 0,000001; r = 0,732, p < 0,000001$). Концентрація D-димерів вірогідно зростала за умов виникнення легеневої ($F = 24,27, p = 0,00001$), серцево-судинної ($F = 20,34, p = 0,00003$), ниркової ($F = 28,46, p < 0,00001$), метаболічної ($F = 6,03, p = 0,017$) дисфункцій, що відображалось у поліорганній недостатності ($F = 24,79, p = 0,00001$) (рис. 3).

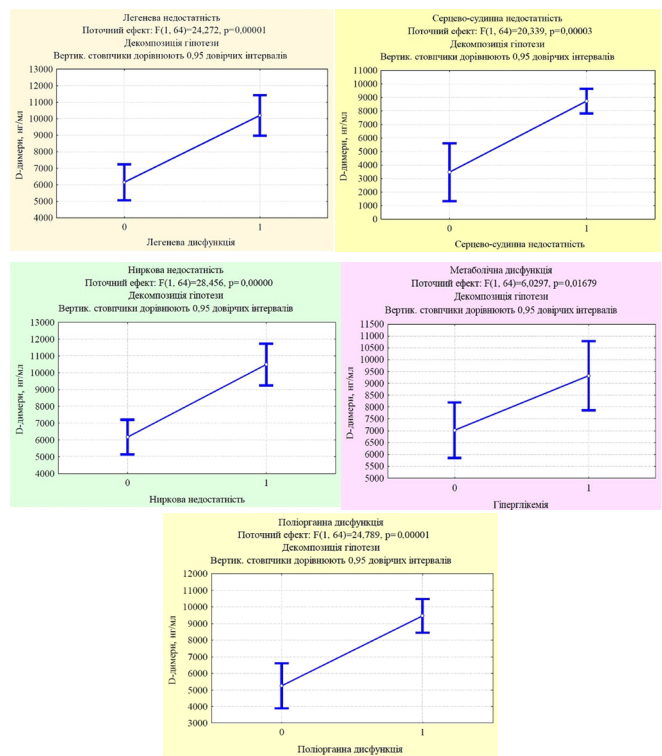


Рис. 3. Залежність концентрації D-димерів від органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит.

Збільшення вмісту D-димерів у хворих на ГП достовірно прямо корелювало з концентрацією креатиніну в сироватці крові ($R = 0,322, p = 0,008456$). Кореляційні зв'язки між концентрацією у плазмі крові РФМК і D-димерів з порушенням функціональної здатності нирок, визначені у хворих на ГП, підтверджують, що в патогенезі гострого ушкодження нирок у хворих на тяжкий ГП важливу роль відіграє пролонгована гіперкоагуляція [16].

Отже, зміни гемостазу у хворих на ГП є одним із чинників тяжкості його перебігу, що зумовлюється мікроциркуляційними порушеннями з мікротромбоутворенням і з подальшим виникненням органної

дисфункції. Вторинна активація фібринолізу щодо активованого згортання призводить до підвищення концентрації продуктів розпаду фібрину/фібриногену, включаючи D-димер, що корелює з тяжкістю ГП. Це підтверджує результати попередніх досліджень [17–19]. Коли фібрин відкладається в мікросудинному руслі, посилюється місцеве й системне запалення за допомогою експресії прозапальних медіаторів. Фібриноген збільшує концентрацію мРНК (матрична рибонуклеїнова кислота) й індукує синтез прозапальних цитокінів ІЛ-6 (інтерлейкін-6) і ФНП- α (фактор некрозу пухлин α) в моноцитах і макрофагах [20]. Такі продукти розпаду фібрину, як D-димери, стимулюють моноцити до вивільнення ІЛ-1 (інтерлейкін-1), ІЛ-6. D-димери і РФМК також можуть індукувати продукцію С-реактивного білка [20].

За допомогою дискримінантного аналізу здійснено спробу визначити параметри гемостазу, які можуть впливати на виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. При цьому ці чинники впливають зазвичай комплексно, а не поодиночі. Визначено, що висока концентрація РФМК у плазмі крові відіграє значну роль у виникненні легеневої дисфункції, а крива ROC (receiver operating characteristic) показала добру точність для прогнозування респіраторної недостатності (рис. 4) з пороговим значенням (cut-off value) 137,50 нг/л. Отже, ці результати також підтверджують, що динамічні зміни гемостазу, зокрема підвищення концентрації РФМК у сироватці крові, можуть бути чинником ризику гострого ушкодження легень у хворих на тяжкий ГП [21]. Чутливість визначення РФМК для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20%, а специфічність – 83,80%, із позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57%.

Навіть за відсутності клінічно значущих тромботичних ускладнень лабораторні дослідження виявляють активацію коагуляції та фібринолізу, пов'язану зі ступенем тяжкості ГП. У разі легкого панкреатиту тромбоз може бути обмежений мікроциркуляцією підшлункової залози. При тяжкому системному запаленні виникає схильність до синдрому ДВЗ з органною недостатністю. Активація фібринолізу внаслідок активованої коагуляції призводить до зростання концентрації продуктів розпаду фібрину/фібриногену, включаючи D-димер, що значно корелює з тяжкістю ушкодження підшлункової залози, нирковою, дихальною, серцево-судинною і метаболічною дисфункцією. Визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів у хворих

на гострий панкреатит також можна використовувати для прогнозування легеневої недостатності.

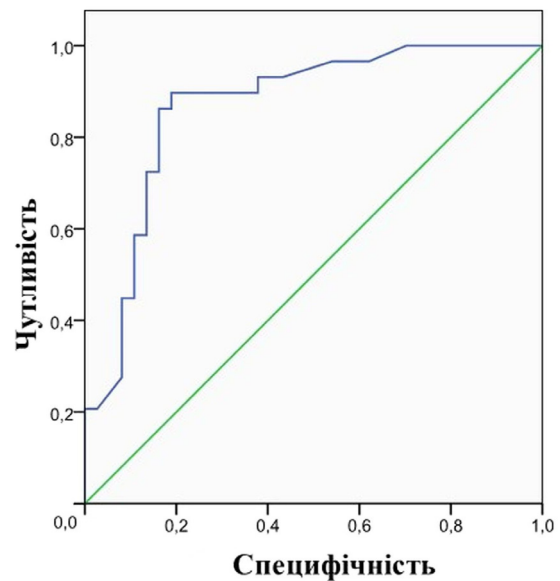


Рис. 4. ROC (receiver operating characteristic) – крива оцінки концентрації у плазмі крові розчинних фібрин-мономерних комплексів у прогнозуванні легеневої недостатності у хворих на гострий панкреатит.

Висновки. Перебіг гострого панкреатиту супроводжується локальним і системним запаленням зі станом гіперкоагуляції у системі гемостазу, вираженість яких асоціюється з тяжкістю патологічного процесу. Для хворих на тяжкий гострий панкреатит характерним є поєднання органної дисфункції з прокоагуляційними змінами (високий вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів і D-димерів). Тяжкість перебігу гострого панкреатиту, визначеного за шкалами J. H. Ranson і BISAP, стану хворого (APACHE II) і органної дисфункції (за шкалою SOFA), а також ураження підшлункової залози (за шкалою E. Balthazar) асоціюється зі збільшенням продуктів деградації фібрину. Чутливість визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів (порогове значення 137,50 мг/л) для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20%, а специфічність – 83,80%, з позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57% відповідно. Вимагають подальшого з'ясування зв'язки між запаленням, кровоплином підшлункової залози, системою згортання крові, ураженням ендотелію та перебігом гострого панкреатиту.

Список літератури

- Zheng Z, Ding Y-X, Qu Y-X, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):69. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4802>
- Zhou J, Ke L, Yang D, Chen Y, Li G, Tong Z et al. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis. *Pancreatol.* 2016;16(6):973-978. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.001>
- Yano T, Taniguchi M, Shirasaka T, Tsuneyoshi I. Effectiveness of soluble recombinant human thrombomodulin in patients with severe acute pancreatitis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(4):320-326. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.42709>
- Tomkötter L, Erbes J, Trepte C, Hinsch A, Dupree A, Bockhorn M et al. The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):248-253. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000440>

5. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
6. Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, Naito S, Yoshida M, Kanazawa K, Mizukami K, Koike T. Soluble fibrin monomer degradation products as a potentially useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis. *Clin Chim Acta* 2007;386:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.07.023>
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
8. Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P, Lévy P, Maravi-Poma E, Petrov MS et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256:875-880. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256f778>
9. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139(1):69-81.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>
11. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57(12):1698-1703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>
12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
13. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174(2):331-336. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>
14. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in comparison to d-dimer in patients with overt and nonovert disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(5):460-465. <https://doi.org/10.1177/1076029615615959>
15. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(Suppl 1):98-103. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
16. Ruan Q, Lu H, Zhu H, Guo Y, Bai Y. A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109978. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109978>
17. Akbal E, Demirci S, Koçak E, Köklü S, Başar O, Tuna Y. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(3):243-246. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835aef51>
18. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(3):259-265. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0414-5>
19. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15648. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015648>
20. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med.* 2011;17(5-6):568-573. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00146>
21. Ding N, Guo C, Song K, Li C, Zhou Y, Yang G, Chai X. Nomogram for the prediction of in-hospital incidence of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2022;363(4):322-332. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.08.009>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.01.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, Р. В. Баріляк

Вступ. Розлади в системі гемостазу є одним із ключових компонентів патогенезу гострого панкреатиту (ГП) уже на ранніх його стадіях, а в подальшому – і тромбогеморагічних ускладнень. Доведено, що цінними маркерами активації коагуляції і фібринолізу є D-димери та розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК).

Мета. Дослідити динаміку D-димерів, розчинних фібрин-мономерних комплексів у крові хворих на гострий панкреатит залежно від тяжкості захворювання.

Матеріали й методи. Проведено проспективне дослідження 206 хворих на ГП. Легкий панкреатит верифіковано у 51 хворого, середньої тяжкості – у 98, тяжкий – у 57. Під час обстеження 66 хворих на ГП у динаміці визначали концентрацію РФМК, D-димерів. Референтні значення фіксували під час дослідження 11 практично здорових осіб.

Результати. У всіх обстежених хворих на ГП збільшувалася концентрація РФМК і D-димерів у крові, особливо за тяжкого перебігу. Вміст РФМК і D-димерів вірогідно прямо корелював із тяжкістю перебігу ГП, тяжкістю стану хворих і органної дисфункції, ступенем ушкодження підшлункової залози. Концентрація

РФМК і D-димерів вірогідно збільшувалася у разі виникнення респіраторної, серцево-судинної, ниркової, метаболічної дисфункції. Чутливість визначення РФМК (порогове значення 137,50 нг/л) для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20 %, специфічність – 83,80 %, із позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57 % відповідно.

Висновки. Перебіг ГП супроводжується збільшенням продуктів деградації фібрину, вираженість яких асоціюється з тяжкістю захворювання, стану хворого та органної дисфункції, а також ураження підшлункової залози. Показник концентрації РФМК можна застосувати для прогнозування легеневої дисфункції у хворих на ГП.

Ключові слова: гострий панкреатит, РФМК, D-димери, органна дисфункція.

Soluble Fibrin-Monomeric Complexes and D-Dimers as Indicators of Acute Pancreatitis Severity

S. Chooklin, B. Pidhirnyi, R. Barylyak

Introduction. Local and systemic inflammation, disorders in the hemostatic system are among the key components of acute pancreatitis (AP) pathogenesis already in its early stages, and in future development of thrombohemorrhagic complications. The degree of systemic hemostatic disorders in AP varies from subclinical activation of coagulation, which can only be detected using sensitive markers of activation of coagulation factors, to fulminant disseminated intravascular coagulation syndrome, characterized by multiple systemic microvascular thrombosis and profuse bleeding from different sites. It has been proven that D-dimers and soluble fibrin-monomeric complexes (SFMK) are valuable markers of coagulation and fibrinolysis activation.

The aim of the study. To study the dynamics of D-dimers, soluble fibrin-monomeric complexes in the blood of patients with acute pancreatitis, depending on the severity of the disease.

Materials and methods. A prospective examination of 206 patients with AP was carried out. According to the criteria of the International Classification, mild pancreatitis was verified in 51 patients, moderate - in 98, severe - in 57. The concentration of SFMK, D-dimers was determined in 66 patients with AP on the first, third, seventh and fourteenth days of conservative treatment. The reference values were estimated in 11 healthy individuals.

Results. The enhanced concentration of SFMK and D-dimers were detected in the blood of all patients under examination. Their content directly correlated with the severity of AP course as determined by the Ranson and BISAP score, the severity of the patient's condition by the APACHE II score and organ dysfunction by the SOFA score, and the degree of damage to the pancreas by the Balthazar criteria. The concentration of SFMK and D-dimers significantly increased with the occurrence of respiratory, cardiovascular, renal, and metabolic dysfunction. A reliable direct correlation was determined between the amount of SFMK and the concentration of creatinine and glucose in the blood of patients with AP. The increase in the level of D-dimers significantly directly correlated with the concentration of creatinine in the blood serum. The sensitivity of SFMK determination (cut-of value 137.50 ng/L) for predicting pulmonary dysfunction was 86.20 %, and the specificity was 83.80 %, with positive and negative predictive values of 80.65 and 88.57 % respectively.

Conclusions. The course of acute pancreatitis is accompanied by local or systemic inflammation, changes in the hemostatic system, severity of which correlating with the severity of the disease. Characteristic feature for patients with severe acute pancreatitis is the combination of systemic inflammation with procoagulant changes. The severity of acute pancreatitis, the severity of patient's condition and organ dysfunction, the severity of pancreatic lesions are associated with an increase of fibrin degradation products. The concentration of soluble fibrin-monomeric complexes can be used to predict pulmonary dysfunction in patients with acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, SFMK, D-dimers, organ dysfunction.

Відомості про авторів

1. Чуклін Сергій Миколайович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); доктор медичних наук, професор; +38(050)989-25-59, chooklin_serge@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>
2. Підгірний Богдан Ярославович; КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», хірургічне відділення № 2 (79010, м. Львів, вул. Юрія Руфа, 4); кандидат медичних наук; +38(067)708-52-82, pidhirnyib@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6926-9257>
3. Бариліак Роман Володимирович; КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», відділення анестезіології і інтенсивної терапії № 1 (79010, м. Львів, вул. Чернігівська, 7); доктор філософії; +38(067)726-54-45, barylyakroman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4382>



**Н. Б. Курильців¹, О. В. Зборовська²,
Л. М. Величко², А. Л. Хирівський¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України»

Динаміка клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним аутоімунним увеїтом, з урахуванням різного ступеня тяжкості

Вступ. Увеїт – запалення судинної оболонки ока, що включає запалення райдужки, циліарного тіла та власне судинної оболонки. Хвороба може уражати також інші внутрішньоочні структури – білкову оболонку, сітківку, кровоносні судини сітківки та зоровий нерв.

Увеїт уражає понад 2 млн людей у всьому світі [9], у розвинених країнах це одна з п'яти причин сліпоти у працездатного населення, що становить близько 10,0% усіх випадків [8, 12, 15, 19, 21]. На відміну від інших хвороб ока, таких, як глаукома або вікова макулярна дегенерація, які зазвичай фіксують у людей похилого віку, увеїт трапляється в усіх вікових групах, часто у людей молодого віку [20, 24, 25].

Увеїт має численні клінічні форми. Відомо понад 60 етіологічних чинників цієї хвороби [10]. Залежно від етіологічних чинників, згідно з міжнародними класифікаціями, клінічно увеїти поділяють на інфекційні, неінфекційні, маскарадний синдром та інші (ідіопатичні) [7, 11, 24, 26].

Діагностика увеїту переважно потребує проведення низки клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, що вимагає значних зусиль і часу. У багатьох випадках потрібно негайно обирати лікування з метою збереження зорових функцій. Надійним помічником у діагностиці внутрішньоочного запалення може бути визначення доступних біомаркерів у біологічних середовищах. За різних типів хвороб виділяються різні специфічні білки, частина з яких може стати біомаркерами.

У 2011 р. робоча група з вивчення біомаркерів Національного інституту здоров'я (National Institute of Health – NIH) оприлюднила визначення поняття «біомаркер». У 2015 р. спільна керівна рада (Food and

Drug Administration - FDA) NIH удосконалила початкове визначення як «показник нормальних біологічних і патогенних процесів або реакція на вплив, або втручання, включаючи терапевтичне лікування» [4, 5]. Ця ж рада виокремила різні типи біомаркерів – молекулярні, гістологічні, рентгенографічні та фізіологічні, а також створила класифікацію із таких основних категорій: діагностичні, прогностичні, моніторингові, біомаркери відповіді, безпеки та ризику. Під час вивчення різних хвороб біомаркери використовують для селекції пацієнтів, створення класифікацій або з'ясування захворювання, прогнозування та моніторингу клінічної відповіді на лікування [23]. Раніше біомаркери мали дослідницький характер, але з часом їх стали застосовувати у клінічній практиці.

Обираючи спосіб виділення біомаркерів із середовищ і тканин для діагностики очних хвороб, слід брати до уваги будову очного аналізатора. Хоча аналіз вологи передньої камери та склистого тіла містить цінну інформацію про внутрішньоочні процеси, вилучення цих середовищ на оці зі запальними змінами створює великий ризик більшої активації запального процесу та виникнення різноманітних ускладнень. Тому альтернативним способом діагностики увеїту може бути аналіз сироватки крові, що потребує докладного вивчення.

Існує багато біомаркерів запалення, але не всі є інформативними. Крім цього, більшість біомаркерів нестійка в біологічних рідинах, оскільки компоненти оксидативного стресу, зміни цитокінового та хемокінового профілю чинять руйнівну дію на них [17, 22]. Тому властивості біомаркера теж не менш важливі для адекватного розуміння запальних про-

цесів. Згідно з результатами багатьох досліджень, одним із показових біомаркерів різних хвороб може бути неоптерин (НП), оскільки він є стабільним метаболітом і визначення його концентрації асоційоване з активацією клітинного імунітету [1, 14, 16]. Важливо й те, що НП легко визначити в сироватці та плазмі крові, в сечі, сльозі, волозі передньої камери, склистому тілі, інших біологічних рідинах і тканинах [2, 13, 18]. За інформацією з різних джерел і проведених досліджень, концентрація НП зазвичай залежить від ступеня активності патологічного процесу. Щобільше, завелика концентрація НП є одним із основних предикторів несприятливого прогнозу [16].

Враховуючи труднощі діагностики увеїтів, що потребує комплексної оцінки клінічної картини, широкого спектра лабораторних аналізів, інструментальних методів дослідження, консультації суміжних спеціалістів, доцільно вивчити показники неоптерину біомаркера запального процесу в оці, що, можливо, зможе слугувати додатковим діагностичним підтвердженням неінфекційного аутоімунного увеїту (НАУ).

Мета дослідження. Дослідити динаміку клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним аутоімунним увеїтом, із урахуванням різного ступеня тяжкості.

Матеріали й методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 30 кроликах породи шиншила одного віку масою 2,5–3,0 кг, які перебували на стандартному раціоні харчування та в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відповідно до загальноприйнятих норм. За два тижні до проведення дослідження тварини перебували на карантині. Під час дослідження (догляд, спостереження, маніпуляції та виведення тварин із експерименту, у тому числі використання наркозу) дотримувались міжнародних правил щодо роботи з експериментальними тваринами згідно зі «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», схваленими III Національним конгресом у Києві в 2007 р., та Гельсінкською декларацією «Правила використання експериментальних тварин у експериментальних дослідженнях» 1964–2000 рр.

Перед початком експерименту в усіх кроликів взяли аналіз сироватки крові для визначення вмісту НП й отримали референтні показники.

Моделювання НАУ у всіх кроликів проводили за допомогою попереднього введення у крайову вену вуха 1,0 мл нормальної стерильної кінської сироватки (АО Біолік, № 505008/21) упродовж 5 днів з інтервалом 24 год з метою сенсibilізації організму. Після цього усіх експериментальних тварин поділили на дві групи (I і II), по 15 тварин у кожній. Через 10 днів після останнього введення сироватки кроликам I групи в обидва ока інтравітреально ввели провокативну дозу нерозчиненої нормальної стерильної кінської сироватки (0,1 мл), кроликам II групи – провокативну дозу розчиненої

фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2 нормальної стерильної кінської сироватки (0,1 мл).

Оцінку клінічних ознак і забір крові на аналіз показників біомаркера НП проводили на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й і 21-й день після введення інтравітреально стерильної кінської сироватки. Клінічні ознаки оцінювали, спираючись на зовнішній огляд, обстеження під час бічного фокального освітлення, огляд у прохідному світлі, пряму офтальмоскопію, вимірювання внутрішньоочного тиску. Для оцінки ступенів тяжкості увеїту застосовували критерії міжнародної стандартизованої номенклатури увеїтів (Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN) [11, 24].

Показники вмісту НП в сироватці крові кроликів визначали в лабораторії імунологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України» методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів для кількісного визначення НП в сироватці крові Rabbit Neopterin ELISA Kit (виробник MyBioSource, Inc, США) згідно з інструкцією. Результати оцінювали фотометрично (мікропланшетний імуноферментний аналізатор StatFax 2100, США).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 10.0. Обчислювали середнє арифметичне (M) і стандартну похибку середнього (m). Достовірною вважали різницю за $p < = 0,05$ (за t-критерієм Стьюдента).

Результати дослідження та їх обговорення. Середній показник НП у кроликів до початку експерименту становив $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л. Його вважали нормою, оскільки в літературних джерелах немає інформації про дослідження НП у здорових кроликів породи шиншила.

Через 24 год після інтравітреального введення стерильної кінської сироватки на обох очах усіх кроликів з'явилися перші клінічні ознаки увеїту – змішана ін'єкція очного яблука, опалесценція вологи передньої камери, в деяких випадках набряк рогівки та клітинна реакція у склистому тілі. На 3-й день на очах усіх кроликів (60 очей) були клінічні ознаки запалення судинної оболонки очного яблука різного ступеня тяжкості. На очах, де інтравітреально вводили провокативну дозу нерозчиненої нормальної стерильної кінської сироватки, НАУ характеризувався середнім і тяжким ступенем запалення. На очах, де інтравітреально вводили провокативну дозу розчиненої сироватки, увеїт характеризувався легким або середнім перебігом.

Клінічні зміни модельованого НАУ у всіх кроликів обох експериментальних груп супроводжувалися суттєвим зростанням показників вмісту НП в сироватці крові з подальшою динамікою зниження (див. таблицю і рис. 1), в усі дні експерименту цей показник статистично значуще відрізнявся від норми ($p < 0,05$).

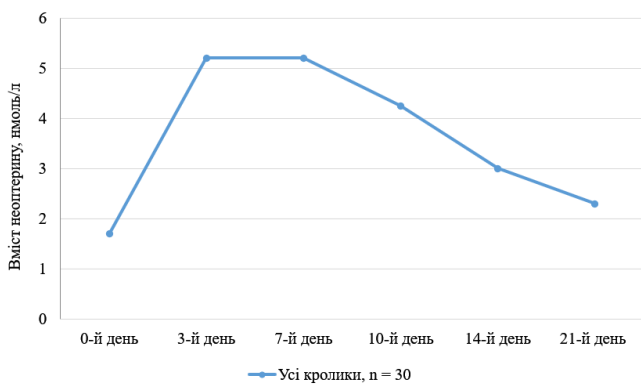


Рис. 1. Динаміка вмісту неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним аутоімунним увеїтом.

На 3-й день після інтравітреального введення стерильної кінської сироватки в усіх експериментальних тварин обох груп спостерігалось значне зростання показників цього біомаркера, який становив $5,20 \pm 0,70$ нмоль/л ($p < 0,05$). На 7-й день від початку експерименту середній показник вмісту НП в сироватці крові зберігався на тому ж рівні – $5,20 \pm 0,80$ нмоль/л ($p < 0,05$), що свідчить про активність запальних змін, які підтверджували й клінічні ознаки НАУ. На 10-й день фіксували незначний регрес клінічних ознак запалення, а саме – зменшення клітинної реакції у волозі передньої камери та склистому тілі. На 10-й день концентрація НП знизилася до $4,25 \pm 1,70$ нмоль/л, що статистично не суттєво порівняно з попередніми днями ($p > 0,05$), але цей показник усе ще значно відрізнявся від референтного ($p < 0,05$). У всіх кроликів клінічні ознаки увеїту з 14-го по 21-й день експерименту виявлялись регресом, на 21-й день лише у 33,0 % кроликів фіксували невиражену перикорнеальну ін'єкцію та поодинокі клітини у волозі передньої камери. Водночас показники вмісту НП в сироватці крові на 14-й день становили $3,00 \pm 0,90$ нмоль/л ($p > 0,05$), на 21-й – $2,30 \pm 0,50$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Якщо проаналізувати динаміку показників НП в сироватці крові кроликів у кожній групі окремо, то результати значуще відрізняються на 3-й, 7-й, 10-й та 14-й день експерименту ($p < 0,05$) та корелюють зі змінами клінічних ознак увеїту (див. таблицю і рис. 2.). У групі, в якій проведено інтравітреальне введення нерозчиненої нормальної стерильної кінської сироватки, у всіх тварин клінічні ознаки свідчили про середній і тяжкий перебіг увеїту, оскільки були виражені перикорнеальна ін'єкція, набрякла рогівка, преципітати на ендотелії, опалесценція у волозі передньої камери, ексудат, вузька зіниця, що мляво реагує на світло, задні синехії, клітинна реакція склистого тіла, очне дно в деталях не офтальмоскопувалось. На 16 очей (53,0 %) фіксували підвищення внутрішньоочного тиску. Такі клінічні ознаки зберігалися і на 7-й та 10-й день експерименту.

Ці патологічні зміни супроводжувались подібною динамікою показників вмісту НП в сироватці крові

експериментальних тварин. На 3-й день показник біомаркера НП у цій групі становив $5,60 \pm 0,70$ нмоль/л, на 7-й – $6,00 \pm 0,20$ нмоль/л, на 10-й – $5,90 \pm 0,40$ нмоль/л відповідно. Починаючи з 14-го дня експерименту спостерігали незначний регрес ознак запалення, тобто зменшення набряку рогівки, клітинної інфільтрації вологи передньої камери та склистого тіла, але зберігались перикорнеальна ін'єкція, більш сформовані преципітати й вузька, млява зіниця, високий внутрішньоочний тиск. Поступово до 21-го дня ще більше затухали клінічні ознаки внутрішньоочного запалення, що виявлялось у розсмоктуванні клітин у передній камері, зменшенні набряку рогівки, у склистому тілі формувалася фіброзна тканина. Паралельно до цих клінічних змін змінювався і показник концентрації НП в сироватці крові кроликів. А саме, на 14-й день він становив $3,80 \pm 0,40$ нмоль/л, на 21-й день – $2,70 \pm 0,30$ нмоль/л.

На 21-й день у 33,0 % кроликів були збережені незначні запальні ознаки, що виявлялось невираженою перикорнеальною ін'єкцією, наявністю преципітатів, задніх синехій і поодиноких клітин у волозі передньої камери. Серед цього відсотка кроликів у одного на одному оці виник бомбаж райдужки, внутрішньоочний тиск пальпаторно відповідав трьом «+».

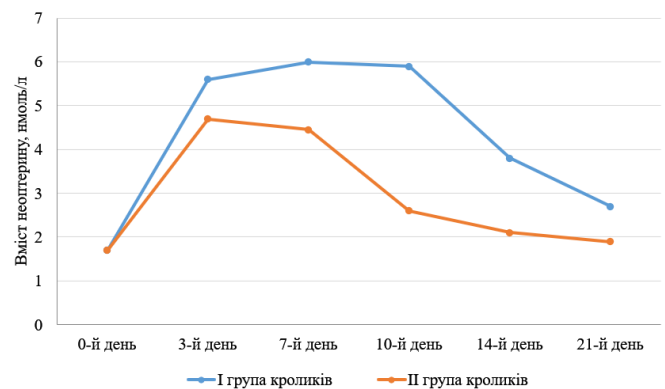


Рис. 2. Динаміка вмісту неоптерину в сироватці крові I і II груп кроликів із експериментальним неінфекційним аутоімунним увеїтом.

Динаміка вмісту неоптерину в сироватці крові I і II груп кроликів із неінфекційним аутоімунним увеїтом, нмоль/л (n, M±m, p)

Дні експерименту	I група (n = 15)	II група (n = 15)
3-й	$5,60 \pm 0,70^\circ$	$4,70 \pm 0,60^{*^\circ}$
7-й	$6,00 \pm 0,20^\circ$	$4,45 \pm 0,30^{*^\circ}$
10-й	$5,90 \pm 0,40^\circ$	$2,60 \pm 0,40^{*^\circ}$
14-й	$3,80 \pm 0,40^\circ$	$2,10 \pm 0,10^{*^\circ}$
21-й	$2,70 \pm 0,30$	$1,90 \pm 0,06^\circ$

Примітки: показники статистичної достовірності: * – $p < 0,05$ порівняно з I групою; ° – $p < 0,05$ порівняно з нормою.

Результати аналізу клінічного перебігу та динаміки показників НП у II групі показано в таблиці та на рис. 2. На 3-й день клінічного обстеження НАУ виник у всіх

тварин, але тільки на восьми очах (27,0 %) експериментальних тварин він був із ознаками середнього ступеня тяжкості, що віддиференційовано згідно з клітинною реакцією вологи передньої камери та склистого тіла [11, 24]. На двох очах (7,0 %) були поодинокі ніжні преципітати й задні синехії. На 22 очах (73,0 %) фіксували незначні запальні зміни судинної оболонки – перикорнеальну або змішану ін'єкцію очного яблука, опалесценцію вологи передньої камери. Лише на трьох очах кроликів (10,0 %) фіксували підвищення внутрішньоочного тиску. Водночас концентрація НП у сироватці крові становила $4,70 \pm 0,60$ нмоль/л. На 7-й день виражених змін клінічних проявів увеїту порівняно з попереднім днем оцінки не зафіксовано, середній показник НП теж майже не змінився і становив $4,45 \pm 0,30$ нмоль/л відповідно. Починаючи з 10-го дня експерименту у II групі показник НП в сироватці крові знизився до $2,60 \pm 0,40$ нмоль/л, що й підтверджувалось послабленням запалення. На 14-й день експерименту тільки на двох очах зберігалися залишкові зміни увеїту, а саме – незначна перикорнеальна ін'єкція, поодинокі клітини у волозі передньої камери та залишкові поодинокі преципітати на ендотелії рогівки. Показник вмісту НП у сироватці крові становив $2,10 \pm 0,10$ нмоль/л. На 21-й день у всіх тварин II групи цей показник відповідав нормі ($1,90 \pm 0,06$ нмоль/л, $p > 0,05$).

Таким чином, у проведеному дослідженні тяжкість перебігу експериментального НАУ визначалася концентрацією введеної інтравітреально нормальної стерильної кінської сироватки. Додатковим підтвердженням наростання тяжкості НАУ слугувала динаміка показника біомаркера запалення НП в сироватці крові кроликів. Хоча за наявності внутрішньоочного запалення порушується гематофтальмічний бар'єр, унаслідок

чого елементи запалення проникають у тканини та рідини очного яблука, це відбувається пізніше, ніж вони з'явилися в сироватці крові [3, 6, 16]. Забір крові та визначення концентрації в ній НП не потребує спеціальних навичок та мінімізує поширення й наростання тяжкості запального процесу. Крім цього, динаміка показників концентрації цього біомаркера свідчить про його стабільність у сироватці крові та асоціюється з імунною відповіддю на запалення. Ймовірно, високі показники НП з'являються ще до появи клінічних ознак запалення, що потребує подальшого вивчення.

Висновки. У результаті моделювання неінфекційного автоімунного увеїту в експерименті на кроликах отримано увеїт різного ступеня тяжкості. Показники біомаркера неоптерину в усіх експериментальних тварин із неінфекційним автоімунним увеїтом були підвищені й статистично значні, порівняно з референтним показником, на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й день експерименту ($p < 0,05$). У I групі експериментальних тварин, де змодельовано увеїт середнього й важкого ступеня, спостерігалось поступове зниження середнього показника неоптерину з $5,60 \pm 0,70$ до $2,70 \pm 0,30$ нмоль/л ($p < 0,05$), у II групі, де змодельовано увеїт легкого ступеня тяжкості, – з $4,70 \pm 0,60$ до $1,90 \pm 0,06$ нмоль/л ($p < 0,05$). Порівняння двох груп оприявило, що показник неоптерину був значуще вищий ($p < 0,05$) у кроликів із увеїтом середнього і важкого перебігу на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й день ($p < 0,05$). На 21-й день експерименту концентрація неоптерину в обох групах статистично не відрізнялась, що свідчило про затухання запальних змін у оці. Визначення показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові може бути критерієм оцінки тяжкості неінфекційного автоімунного увеїту, його перебігу і, ймовірно, прогнозування.

Список літератури

1. Курильців НБ, Зборовська ОВ. Неоптерин – перспективний біомаркер діагностики внутрішньоочного запалення. Офтальмологічний журнал. 2021;3:55–60 (Kuryltsiv NB, Zborovska OV. Neopterin, a promising biomarker for the diagnosis of intraocular inflammation. J Ophthalmol. 2021;3:55-60) (Ukrainian) <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202135560>
2. Михайцева ІМ, Бондаренко НВ, Коломийчук СГ, Курильців НБ. Рівень неоптерину в передньому відділі ока при експериментальному увеїті, обтяженому очною гіпертензією, за умов впливу дипептидукарнозину. Офтальмологічний журнал. 2021;5:64–70 (Miheiceva IM, Bondarenko NV, Kolomijchuk SH, Kuryltsiv NB. The level of neopterin in the anterior segment of the eye in experimental uveitis aggravated by ocular hypertension under the condition of exposure to carnosinedipeptide. J Ophthalmol. 2021;5:64-70) (Ukrainian) <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202156470>
3. Bansal R, Gupta A. Protein biomarkers in uveitis. Front Immunol. 2020;11:1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610428>
4. BEST (Biomarkers, Endpoints and other Tools) Resource: FDANIH Biomarker Working Group; 2021:54 p.
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
6. Cholkar K, Dasari SR, Pal D, Mitra AK. Eye: anatomy, physiology and barriers to drug delivery. Ocular transporters and receptors. Woodhead Publishing. 2013;4:1-36. <https://doi.org/10.1533/9781908818317.1>
7. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2008;16(1):1-2. <https://doi.org/10.1080/09273940801899822>
8. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. Br J Ophthalmol. 2004;88:1159-1162. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.037226>
9. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL et al. The ocular immunology and uveitis foundation preferred practice patterns of uveitis management. Surv Ophthalmol. 2016;61(1):1-17. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.07.001>

10. Hsu YR, Huang JC, Tao Y, Kaburaki T, Lee, Lin TC et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye (Lond)*. 2019;3(1):66-77. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0223-z>
11. Jabs DA, Dick A, Doucette JT, Gupta A, Lightman S, McCluskey P et al. Interobserver agreement among uveitis experts on uveitic diagnoses: the Standard of Uveitis Nomenclature Experience. *Am J Ophthalmol*. 2018;186:19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.028>
12. Krishna U, Ajanaku D, Denniston AK, Gkika T. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems. *Postgrad Med J*. 2017;93:766-773. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-134891>
13. Lohoff M, Mak TW. Roles of interferon-regulatory factors in Thelper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(2):125-135. <https://doi.org/10.1038/nri1552>
14. Muller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 1991;201:1-16. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90019-9](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90019-9)
15. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:487-505. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.008>
16. Murr C, Widner B, Wirleitner D. Fuchs neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3:175-187. <https://doi.org/10.2174/1389200024605082>
17. Ooi KGJ, Galatowicz G, Calder VL, Lightman SL. Cytokines and chemokines in uveitis - is there a correlation with clinical phenotype. *Clin Med Res*. 2006;4(4):294-309. <https://doi.org/10.3121/cm.4.4.294>
18. Pingle SK, Tumane RG, Jawade AA. Neopterin: biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases. *Indian J Occup Environ Med*. 2008;12(3):107-111. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.44690>
19. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):438-445. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.004>
20. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linsen A, Alberts C et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:137-141. <https://doi.org/10.1136/bjo.76.3.137>
21. Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):332-336. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.4.332>
22. Takase H, Sugita S, Taguchi C, Mochizuki M. Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non-infectious uveitis to produce chemokines. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):765-768. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.087353>
23. Tamhane I M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of biomarkers in ocular matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res*. 2019;36(40):39-74. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2569-8>
24. Trusko B, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S et al. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. The SUN Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med*. 2013;52:259-265. <https://doi.org/10.3414/ME12-01-0063>
25. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:2-16. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>
26. Zierhut M, Deuter C, Murray FI. Classification of uveitis - current guidelines. *European Ophthalmic Review*. 2007;77-78. <https://doi.org/10.17925/EOR.2007.00.00.77>

Стаття надійшла до редакції журналу 24.10.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Динаміка клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним автоімунним увеїтом, з урахуванням різного ступеня тяжкості

Н. Б. Курильців, О. В. Зборовська, Л. М. Величко, А. Л. Хирівський

Вступ. Увеїт – запалення райдужки, циліарного тіла та власне судинної оболонки. Надійним помічником у діагностиці увеїту може стати визначення біомаркера неоптерину (НП) в сироватці крові.

Мета. Дослідити динаміку клінічних ознак і показників біомаркера запалення неоптерину в сироватці крові кроликів із експериментальним неінфекційним автоімунним увеїтом, враховуючи різний ступінь його тяжкості.

Матеріали й методи. Експериментальне дослідження проведено на 30 кроликах породи шиншила (I та II групи по 15 тварин у кожній). На очах усіх кроликів змодельовано НАУ (інтравітреальне введення нерозчиненої (I група) та розчиненої (II група) стерильної кінської сироватки. Попередньо проведено загальну сенсibiliзацію цією ж сироваткою, введеною внутрішньовенно.

Результати. В усіх кроликів із посиленням гострого запалення на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й день експерименту показник НП був значно вищим від норми ($p < 0,05$). У I групі тварин, де змодельований НАУ середнього

й тяжкого ступеня, показник НП значно відрізнявся від показника в групі II, де увеїт характеризувався легким перебігом. На 3-й день у I групі тварин він становив $5,60 \pm 0,70$ нмоль/л, у II групі – $4,70 \pm 0,60$ нмоль/л ($p < 0,05$), на 7-й день – $6,00 \pm 0,20$ і $4,45 \pm 0,30$ нмоль/л ($p < 0,05$), на 10-й день – $5,90 \pm 0,40$ і $2,60 \pm 0,40$ нмоль/л ($p < 0,05$), на 14-й день – $3,80 \pm 0,40$ і $2,10 \pm 0,10$ нмоль/л ($p < 0,05$) відповідно. На 21-й день концентрація НП в обох групах статистично не відрізнялася ($2,70 \pm 0,30$ нмоль/л ($p > 0,05$)), що свідчить про затухання запальних змін в оці.

Висновки. Отримано модель неінфекційного автоімунного увеїту різного ступеня тяжкості. Показники біомаркера неоптерину у всіх кроликів були підвищені й статистично значущі порівняно з референтним показником на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й день експерименту ($p < 0,05$). На 21-й день концентрація неоптерину в обох групах статистично не відрізнялась.

Ключові слова: експеримент, неінфекційний автоімунний увеїт, біомаркер неоптерин, сироватка крові.

Dynamics of Clinical Signs and Inflammatory Biomarker Neopterin Level in Blood Serum of Rabbits with Experimental Non-Infectious Autoimmune Uveitis with Respect to Different Degrees of its Severity

N. Kuryltsiv, O. Zborovska, L. Velychko, A. Khyrivskyi

Introduction. Uveitis is an inflammatory condition involving iris, ciliary body and choroid of the eyebulb. Uveitis currently affects about two million people worldwide and is among five leading causes of blindness in the working population. Diagnosis of uveitis requires a number of investigations. As important biomarker in the diagnosis of uveitis can be used the detection of Neopterin (NP) in blood serum, since it is a stable metabolite and its increased level encompass activation of cellular immunity. It should be also noted that NP is present in blood serum and plasma, urine, tears, aqueous humor, vitreous body, other biological fluids and can be easily detected. According to literature data and our own investigations, the concentration of NP usually depends on the degree of activity of the pathological process, and its high concentration of NP is one of the main predictors of an unfavorable prognosis.

The aim of the study. To investigate the dynamics of clinical signs and inflammatory biomarker Neopterin level in blood serum of rabbits with experimental non-infectious autoimmune uveitis (NAU) considering varying degrees of severity.

Materials and methods. The experimental study was conducted on 30 rabbits of the "Chinchilla" breed, which were divided into two main groups (I and II), 15 animals in each. NAU was induced by intravitreal injection of an undiluted normal sterile horse serum to group I rabbits, while group II animals received diluted with the physiological solution serum in the proportion of 1:2. General sensitization was previously carried out with the same serum injected intravenously.

Results. The average level of NP in rabbits before the start of the experiment was 1.7 ± 0.2 nmol/l. It was considered the norm, since there is no information in the literature about the study of NP in healthy rabbits of the "Chinchilla" breed. In the reported research the severity of experimental NAU was estimated due to the concentration of the injected normal sterile horse serum intravitreally. As an additional proof of the development of NAU clinical picture was used the detection of Neopterin concentration in blood serum of rabbits. In both group animals the development of acute inflammation on days 3, 7, 10 and 14 of experiment the NP level was significantly higher compared to control ($p < 0.05$). However, in the I group animals with moderate and severe NAU, the level of NP was significantly higher than that in group II, in which uveitis was characterized by a mild course. Namely, on the 3rd day of experiment NP concentration in the I group animals was 5.60 ± 0.70 nmol/l, in the group II – 4.70 ± 0.60 nmol/l ($p < 0.05$); on day 7th – 6.00 ± 0.20 nmol/l and 4.45 ± 0.30 nmol/l ($p < 0.05$); on day 10th – 5.90 ± 0.40 nmol/l and 2.60 ± 0.40 nmol/l ($p < 0.05$); on the 14th – 3.80 ± 0.40 nmol/l and 2.10 ± 0.10 nmol/l ($p < 0.05$). On the day 21st, the NP concentration in both group animals did not differ statistically – estimated level $2.70 \pm 0,30$ nmol/l, ($p > 0.05$) – which apparently encompass the regression of inflammatory changes in the eye.

Conclusions. A correlation between the severity of experimental non-infectious autoimmune uveitis with concentration of inflammatory biomarker neopterin in blood serum was investigated in rabbits. NP level in all experimental animals was elevated and statistically different in comparison to NP control levels on days 3rd, 7th, 10th and 14th day of experiment. In the group of animals with a more severe course of uveitis, a significantly higher level of NP was noted compared to animals with a milder course of NAU. This observation confirms the immune response to inflammation and the stability of NP biomarker in blood serum. The dynamics of this biomarker levels in rabbits of two experimental groups has a correlation with the dynamics of clinical changes. Detection of the inflammatory biomarker Neopterin in blood serum can be used as a criterion for assesment the severity of non-infectious autoimmune uveitis, its course and, probably, prognosis.

Keywords: experiment, non-infectious autoimmune uveitis, biomarker Neopterin, blood serum.

Відомості про авторів

1. Курильців Надія Багратіонівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра офтальмології ФПДО (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка; +38(067)750-68-86; kuryltsivnb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7633-9663>
2. Зборовська Олександра Володимирівна; ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України», відділ запальної патології ока (65000, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51; +38(048)729-84-35); докторка медичних наук, керівниця відділу запальної патології ока; +38(067)230-55-83; filatoveye@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2906-7367>
3. Величко Людмила Миколаївна; ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України», лабораторія імунологічних досліджень (65000, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51; +38(048)707-24-58); докторка медичних наук, завідувачка лабораторії імунологічних досліджень; +38(098)441-79-28; dokvelichko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8255-8774>
4. Хирівський Адріан Любомирович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра променевої діагностики (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); інтерн 2-го року; +38(093)509-58-70, adrian.lviv98@gmail.com



V. Vovk^{1,2}, M. Panas¹, M. Sobchyshyn³, P. Kriukov²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Medical dentistry centre Bioimplantservice, Lviv

³ Aesthetic dentistry clinic PERFECTDENT, Lviv

Colonization of New and Reused Dental Implant Healing Abutments by Oral Microbiota during Implantation Period

Introduction. Dental implants placement procedure has become an important option in dentistry to replace missing teeth and restore their function and has been commonly used in recent years [21]. Implant healing abutment (IHA) placement is one of the stages of implantation. However, peri-implant diseases such as mucositis and peri-implantitis are still big problems facing implantologists [6].

An exposed dental implant surface is prone to microbial colonization and biofilm formation [1]. Such biofilms are the main source of pathogens for peri-implant disease, they may trigger infection and cause inflammatory destruction of the peri-implant tissue [11].

Oral bacteria are the main components of the oral microbiota and naturally form biofilm communities with each other on the surface under almost any environmental condition or hygienic status of the oral cavity as a natural biotope [5]. Such communities have much more virulent characteristics compared to bacteria in planktonic state, since they are less penetrable by antibodies, neutrophils or antimicrobial factors of the host [14]. Many bacterial species in biofilms exhibit greater tolerance to different environmental factors, such as pH, oxygen, UV radiation, drying etc [7].

Oral cavity is a constantly changing dynamic ecosystem continuously colonized by microorganisms. Development of the oral microbial community involves competition as well as cooperation among colonizers of the hard surface. Changes in the local microenvironment can cause changes of the biofilm microflora, enabling certain species to overgrow, enhance their virulence and eventually become opportunistic pathogens. Dysbiotic biofilms may elevate community virulence, and the resulting community targets specific aspects of host immunity to further disable immune surveillance while promoting an overall inflammatory response [10]. Inflammation and dysbiosis reinforce each other and stimulate the inflammatory tissue destruction, as in the case of bone loss in peri-implantitis [17]. Therefore careful oral hygiene, prevention of the presence of bacteria

in the region alongside with the use of sterile instruments and components to avoid cross-infection between patients are important goals of implantology and essential for long-term implant success [2]. Nevertheless, the reuse of implant healing abutments (IHA) is common in dental practice. It is considered that effective elimination of bacteria, fungus and viruses is accomplished by conventional cleaning and sterilization. But multiple cycles of sterilization could affect the biocompatibility of IHAs surface and could result in microfractures of the temporary components [9]. Therefore, the aim of our study is to analyze and compare the colonization by microbial symbionts of the surface of new and reused dental implant healing abutments in patients undergoing implantation.

The aim of the study. To analyze and compare the colonization of new and reused dental implant healing abutments by oral microbiota in patients during implantation.

Materials and methods. The study began with the selection of patients who gave informed consent to participate in the study according to the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, relevant laws of Ukraine and international acts (Art. 43 of the Law of Ukraine "Basics of the Legislation of Ukraine on Health Care", Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 14.02.2012 No. 110, Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.11.2004 No. 566, Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 751 and No. 1422).

4 groups of 5 randomly selected patients in each were enrolled in this study, 12 women and 8 men, with partial secondary adentia, without significant medical anamnesis, all non smokers and having good oral hygiene. A total of 36 submerged dental implants (implantSwiss) were placed using two stage surgery protocol and were completely buried under mucosa, with an appropriate healing time (3-6 months).

The second stage surgery was considered as a baseline, all 36 implants were surgically exposed and 36 different

healing abutments (3 and 5 mm in height) from the same implant system were placed. Group I included 12 IHAs 3 mm in height reused after proper cleaning and sterilization, Group II – 10 new IHAs 3 mm in height, Group III included 8 reused 5 mm IHAs, Group IV – 6 new 5 mm IHAs used for the first time. After 10 to 14 days sutures were removed and patients were instructed not to brush the surgical area. The only preventative treatment prescribed for patients was mouth rinsing with CHX (0.12 %) 2 times a day for 7 days.

The examination of the oral cavity was performed 2 to 3 weeks after total healing of the mucosa, without any signs of inflammation in the mouth, because the presence of sutures and swelling could determine an uncontrolled deposition of plaque and, therefore, led to biased results. We used Mira2Tone tablets to color formed on healing abutments biofilm. Each tablet was ground and dissolved in 0.9% NaCl, then established suspension was injected using sterile syringes into the oral cavity of each patient until all healing abutments were stained enough.

At this stage we evaluated the level of plaque formation on the IHAs surface: only cervical part of healing abutment covered with biofilm (fig. 1,a); $\frac{1}{3}$ of the surface covered with biofilm (fig. 1,b); more than $\frac{1}{2}$ of the surface covered with biofilm (fig. 1,c).

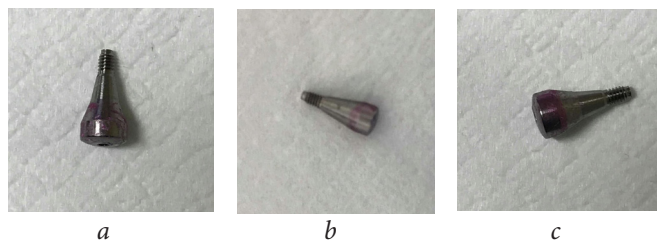


Fig. 1. a – Cervical part of healing abutment is covered with biofilm; b – $\frac{1}{3}$ of the healing abutment surface is covered with biofilm; c – more than $\frac{1}{2}$ of the healing abutment surface is covered with biofilm.

Microbiological examination was performed using the classical cultural method, which allows to analyze quantitative indicators of colonization by microorganisms - symbionts of the oral cavity. To prevent material contamination by environmental microflora a sterile excavator was used aseptically. 1.0 ml sample of the biological substrate from the IHA placed in transport media was streaked during one hour after the material sampling on the following growth media: 5 % sheep blood agar, meat peptone agar, selective salt egg agar, Mitis-Salivarius agar and placed in 37° C incubator for 24 hours, after what cultured bacterial colonies were counted (fig. 2, 3).

Aerobic bacteria belonging to a precise genus were determined on the basis of morphological characteristics, culture properties, and due to establishment of biochemical properties [8]. The colonization rate was estimated at the colony level.

Statistical calculation of the results was performed using personal computer and software package for statistical data analysis for biomedical research "Instat" (GraphPad Software Inc.). The results were obtained in the form of the average value of the studied parameter (M), the standard

error (deviation) of the studied parameter (m) and the reliability index (p).

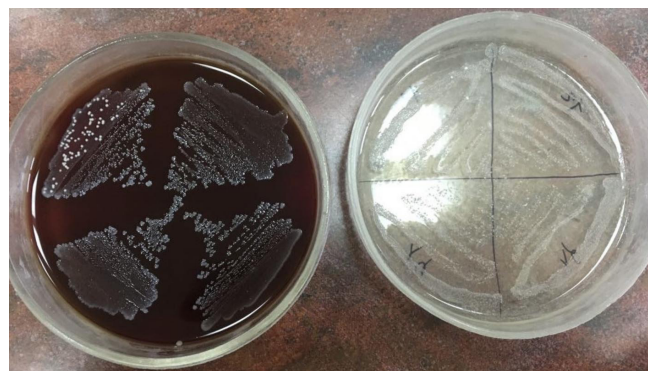


Fig. 2. Microorganisms growing on 5 % sheep blood agar, meat peptone agar

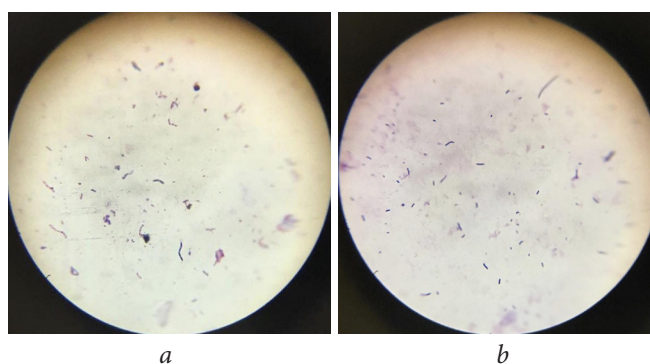


Fig. 3. Streptobacillus (a), Streptococcus, Gram+ monococcus (b), light microscope view, magnification x630.

Results and discussion. All 36 dental implant healing abutments were contaminated with biofilm. 38.9 % of all IHAs were covered with plaque only in cervical area, 30.6 % - $\frac{1}{3}$ of the surface and more than $\frac{1}{2}$ of the surface each. However, some differences were observed in groups under investigation. In particular, group I included 25 % of IHAs covered with biofilm in the cervical area, 41.7 % - $\frac{1}{3}$ of the surface and 33.4 % IHAs were covered with biofilm more than $\frac{1}{2}$ of the surface. Group II included 50 %, 30 % and 20 % respectively. 25 % of IHAs from group III patients exposed plaque only in the cervical area and on $\frac{1}{3}$ of the surface, while in 50 % of abutments $\frac{1}{2}$ or more of the surface was covered with plaque. In group IV patients 66.7 % of the abutments were contaminated only in the cervical region, 16.7 % – on $\frac{1}{3}$ of the surface, and 16.7 % – on half or more of the IHAs surface.

Dental implant healing abutments with formed dental plaque on which corresponded to the condition of the oral cavity treated as "satisfactory hygiene" (the plaque was found on $\frac{1}{3}$ of the abutment surface after the staining) were enrolled in the microbiological study.

The obtained results confirmed the oral hygiene of our patients as satisfactory, since no aerobic gram-negative microbiota (in particular, enterobacteria) was detected in the material under investigation, and the existing Staphylococci did not show lecithinase activity or other signs of virulence.

Obviously, the greater formation of dental plaque on the higher healing abutments led to the formation of more significant microbiological indicators.

While studying the microbial spectrum of biofilm formed on IHAs from different groups, the following features were established (table): *Streptococcus spp* were the leading factors of contamination in all groups, in group III - 98.13 ± 0.32 CFU/ml, in group I - 97.30 ± 0.32 CFU/ml. Group II showed the lowest level of detected in biofilm microorganisms: *Staphylococcus epidermidis* - 25.60 ± 0.42 CFU/ml, in Group IV (5mm IHAs). Reuse of healing abutments led to an increase of staphylococcus population level in spite of its height - 57.80 ± 0.56 and 65.60 ± 0.64 CFU/ml ($p < 0.05$). *Streptobacillus spp* in Group I were detected 44.20 ± 0.61 CFU/ml, Group III - 53.30 ± 0.69 CFU/ml compared to Group II and IV - 26.70 ± 0.69 and 35.50 ± 0.79 CFU/ml - a significant increase of the indicated parameters (by 1.65 and 1.5 times).

Quantitative evaluation of gram+ monococci showed a more intensive formation of dental plaque on the reused abutments, although these differences were not reliably significant (table).

Population levels of groups of microorganisms found in dental plaque from new and reused healing abutments

Genus of microorganism	I group (research) n = 12 10 ³ CFU/ml	II group (control) n = 10 10 ³ CFU/ml	III group (research) n = 8 10 ³ CFU/ml	IV group (control) n = 6 10 ³ CFU/ml
<i>Streptococcus spp</i>	97.30 ± 0.32	94.40 ± 0.69	98.13 ± 0.32	95.80 ± 0.52
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$57.80 \pm 0.56^*$	25.60 ± 0.42	$65.60 \pm 0.64^*$	46.00 ± 0.80
<i>Streptobacillus spp</i>	$44.20 \pm 0.61^*$	26.70 ± 0.69	$53.30 \pm 0.69^*$	35.50 ± 0.79
Gram+ monococcus	19.50 ± 0.58	17.20 ± 0.41	20.30 ± 0.48	17.50 ± 0.24

Note.* – indicators of groups significantly different from each other ($p < 0.05$).

The implant healing abutments are important temporary components of implantology systems: they are essential for soft tissue conditioning since they provide a scaffold for tissue growth [20] and are used to improve aesthetic result of implantation. IHA is exposed to a unique combination of conditions, with one part supragingival and exposed to the oral cavity microbiota, and the other part – subgingival, being in contact with soft tissue. Reuse of dental implant

healing abutments is common in clinical practice, primarily for economic reasons [19]. The purpose of this study was to compare the features of biofilm formation on new and reused IHAs. We hypothesize that reusable IHAs would have lower corrosion resistance and higher level of surface degradation compared to new IHAs, and that these changes could potentially affect the colonization of the surface by microorganisms [12, 15], as it is known that biofilm formation on implant surface is controlled not only by growth conditions, but also, by the nature of the colonized surface. In addition, several studies have indicated that a combination of mechanical and chemical cleansing is ineffective in complete removal of biological debris and biofilm from abutments [4, 18], the other retrieval study showed the presence of viable bacteria [3] and organic carbon [13] attached to IHA surface post-sterilization. Moreover, procedures used for routine sterilization cannot inactivate prions as they can survive autoclaving even at high temperatures [16].

Further studies are needed to compare the aspects of biofilm formation on single-use and reused implant healing abutments.

Conclusions. The obtained data demonstrated that the plaque formation was statistically higher on the reused IHAs compared to the new ones despite no differences in prescribed oral hygiene. Microbiological analysis showed the highest level of contamination in group III (reused 5mm IHAs), and the lowest in group II (new 3mm IHAs). Group I (reused 3mm IHAs) was less contaminated than Group IV (reused 5mm IHAs), but more contaminated than group II (new 5mm IHAs). Retention of oral cavity microorganisms to hard surface, in particular of healing abutment, depends on the characteristics of this surface. Repeated cycles of cleaning, sterilization and use of IHA changes their surface characteristics, which could affect the initiation of biofilm formation, primary colonization and adhesion of microorganisms. Streptococci – the most important components of the oral microbiota – were detected in higher population levels compared to other microorganisms of the oral microbiota, but the differences in their colonization of new and reused healing abutments were insignificant, unlike Staphylococci, which do not belong to the specific microbiota of oral cavity, but demonstrate much stronger effect on colonization and adhesion to the artificial material. Filamentous bacteria and streptobacilli are more actively involved in biofilm formation on the changed surface due to their specific morphology. Excessive colonization leads to co-aggregation of pathogenic microorganisms, which can cause mucositis or peri-implantitis and, as a result, loss of the implant. Therefore the practice of reusing healing abutments between patients should be reconsidered.

References

1. Belibasakis GN, Charalampakis G, Bostanci N, Stadlinger B. Peri-implant infections of oral Adv Exp Med Biol. 2015;830:69-84. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11038-7_4
2. Bressan E, Tessarolo F, Sbricoli L, Caola I, Nollo G, DiFiore A. Effect of chlorhexidine in preventing plaque biofilm on healing abutment: a crossover controlled study. Implant 2014;23(1):64-68. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000018>

3. Cakan U, Delilbasi C, Er S, Kivanc M. Is it safe to reuse dental implant healing abutments sterilized and serviced by dealers of dental implant manufacturers? An in vitro sterility. *Implant Dent*. 2015;24(2):174-179. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000198>
4. Charalampakis G, Ramberg P, Dahlén G, Berglundh T, Abrahamsson I. Effect of cleansing of biofilm formed on titanium discs. *Clin Oral Implants* 2015;26(8):931-936. <https://doi.org/10.1111/clr.12397>
5. Etxeberria M, López-Jiménez L, Merlos A, Escuin T, Viñas M. Bacterial adhesion efficiency on implant abutments: A comparative study. *Int* 2013;16:235-242.
6. Grössner-Schreiber B, Griepentrog M, Haustein I, Müller WD, Lange KP, Briedigkeit H et al. Plaque formation on surface modified dental implants. An invitro study. *Clin Oral Implants* 2001;12(6):543-551. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.120601.x>
7. Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, Maeda N. Bacterial interactions in dental biofilm development. *J Dent* 2009;88(11):982-990. <https://doi.org/10.1177/0022034509346811>
8. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA et al. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9th ed. Baltimore (MD): Williams&Wilkins; 1994:1599.
9. Jain SS, Schramm STJ, Siddiqui DA, Huo W, Palmer KL, Wilson TG Jr et al. Effects of multiple implantations of titanium healing abutments: Surface characteristics and microbial colonization. *Dent* 2020;36(9):e279-e291. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.05.016>
10. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol* 2015;21(3):172-183. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>
11. Paquette DW, Brodala N, Williams RC. Risk factors for endosseous dental implant failure. *Dent Clin North* 2006;50(3):361-374. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.05.002>
12. Rodrigues DC, Valderrama P, Wilson TG, Palmer K, Thomas A, Sridhar S et al. Titanium corrosion mechanisms in the oral environment: a retrieval study. *Materials (Basel)*. 2013;6(11):5258-5274. <https://doi.org/10.3390/ma6115258>
13. Sánchez-Garcés MA, Jorba M, Ciurana J, Vinas M, Vinuesa MT. Is the re-use of sterilized implant abutments safe enough? (Implant abutment safety). *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2019;24(5):e583-e587. <https://doi.org/10.4317/medoral.22967>
14. Schaudinn C, Gorur A, Keller D, Sedghizadeh PP, Costerton JW. Periodontitis: an archetypical biofilm disease. *J Am Dent* 2009;140(8):978-986. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0307>
15. Sridhar S, Wilson TG Jr, Palmer KL, Valderrama P, Mathew MT, Prasad S et al. In vitro investigation of the effect of oral bacteria in the surface oxidation of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 2:e562-575.
16. Sushma B, Gugwad S, Pavaskar R, Malik SA. Prions in dentistry: A need to be concerned and known. *J Oral Maxillofac* 2016;20:111-114. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.180961>
17. Toncheva KD. Biofilm in dentistry. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2015;616.31-74:615.46
18. Vezeau PJ, Keller JC, Wightman JP. Reuse of healing abutments: an in vitro model of plasma cleaning and common sterilization techniques. *Implant* 2000;9(3):236-246. <https://doi.org/10.1097/00008505-200009030-00009>
19. Wadhvani C, Schonnenbaum TR, Audia F, Chung KH. In-vitro study of the contamination remaining on used healing abutments after cleaning and sterilizing in dental practice. *Clin Implant Dent Relat* 2016;18(6):1069-1074. <https://doi.org/10.1111/cid.12385>
20. Wheelis SE, Wilson TG Jr, Valderrama P, Rodrigues DC. Surface characterization of titanium implant healing abutments before and after placement. *Clin Implant Dent Relat* 2018;20(2):180-190. <https://doi.org/10.1111/cid.12566>
21. Wifaq M, Ali Al-Wattar, Warkaa M, Al-Wattar, Afya Sahib Diab Al-Radha. Microbiological and cytological response to dental implant healing abutment. *J Int Den Med Res*. 2017;10(3):891-898.

The article was received by the journal on 27.09.2022

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Colonization of New and Reused Dental Implant Healing Abutments by Oral Microbiota during Implantation Period

V. Vovk, M. Panas, M. Sobchshyn, P. Kriukov

Introduction. Reuse of implant healing abutments is common in dental practice, mainly due to economical reasons.

The aim of the study. To analyze and compare the colonization of new and reused dental implant healing abutments by oral microbiota in patients subjected to dental implantation.

Materials and methods. 4 groups, 20 patients, 36 healing abutments were examined using clinical and microbiological methods.

Results. Clinical and microbiological analysis showed that biofilm formation was statistically higher on the reused IHAs compared to the new ones.

Conclusions. The practice of administration of the reused healing abutments between patients should be reconsidered.

Keywords: dental implant, healing abutment, biofilm, bacteria, peri-implantitis, mucositis, reuse.

Колонізація представниками мікробіоти порожнини рота нових і використовуваних повторно формувачів ясен після проведення дентальної імплантації

В. Ю. Вовк, М. А. Панас, М. Р. Собчишин, П. С. Крюков

Вступ. Процедура дентальної імплантації останнім часом стала дуже популярною і щораз частіше застосовується у практиці лікаря-стоматолога. Проте асоційовані з нею патологічні стани, такі як перимукозит і періімплантит, досі становлять велику проблему, з якою стикаються імплантологи. Повторне використання формувачів ясен є поширеним явищем у стоматологічній практиці, переважно через економічні причини, проте це може бути небезпечно.

Мета. З'ясувати й порівняти колонізацію представниками мікробіоти порожнини рота нових і повторно використовуваних формувачів ясен після проведення дентальної імплантації.

Матеріали й методи. У дослідженні брали участь чотири групи по п'ять випадково відібраних пацієнтів у кожній, усього 36 формувачів ясен 3 і 5 мм заввишки. Аналіз утворення нальоту на формувачах проведено клінічно, за допомогою таблеток для забарвлення нальоту. Матеріалом для мікробіологічного дослідження слугували формувачі ясен і сформована на них біоплівка. Мікроорганізми були ідентифіковані відповідно до класифікаційних даних, запропонованих у дев'ятому виданні посібника Bergey. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу даних для біомедичних досліджень InStat (GraphPad Software Inc.).

Результати. Клінічний і мікробіологічний аналіз показав, що біоплівка утворювалася інтенсивніше на формувачах ясен пацієнтів, які використано повторно, ніж на нових.

Висновки. Варто переглянути повторне використання формувачів ясен у пацієнтів під час імплантації у практиці лікаря-стоматолога.

Ключові слова: дентальний імплантат, формувач ясен, біофільм, бактерії, періімплантит, перимукозит, повторне використання.

Information about the authors

1. Vovk Volodymyr; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery (69 Pekarska str., Lviv, 79010; +38 (032) 276-97-63); Doctor of Philosophy (PhD), Associate Professor; Medical dentistry centre Bioimplantservice, (8 Dontsova str., Lviv, 79010; +38 (032) 275 09 91); Doctor surgeon and orthopedist ; 148/5 Ivana Franka str., Lviv, 79011; + 38 067 100 30 87; dr. vovk1987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0568-3966>
2. Panas Marta; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Microbiology Department (69 Pekarska str., Lviv, 79010); Associate Professor of the Microbiology Department; 12 Zelena str., Lviv, 79005, +380989438783 ; panas.marta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3302-6974>
3. Sobchyshyn Mariya; Aesthetic dentistry clinic (1B Terchakovtsiv str., Lviv, 79005); General dentist; 60 Shevchenka str., Lviv, 79039, +380991399429; marysobchyshyn@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0003-1044-0360>
4. Kriukov Petro; Medical dentistry centre Bioimplantservice (8 Dontsova Street, Lviv, 79010; +38 (032) 275 09 91); Doctor orthopedist ; 30/14 Malogoloskivska str., Lviv, 79066; petrokryukov@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0002-0304-5402>



Н. В. Малачкова, О. М. М. Аль-Джаррах
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Роль поліморфізмів генів HTRA серинової пептидази 1, фактора росту ендотелію судин, фактора некрозу пухлин у лікуванні «вологої» форми вікової макулярної дегенерації

Вступ. Вікова макулярна дегенерація (ВМД), що уражає переважно населення середнього і старечого віку та призводить до незворотної сліпоти й втрати працездатності, є пріоритетною проблемою громадського здоров'я. З огляду на старіння європейської популяції ця проблема набуває щораз більшого значення – ризик ураження центральної частини сітківки зростає з віком, а отже, збільшується кількість хворих на ВМД [44]. До чинників, які є основою клітинного старіння і розглядаються як біологічні тригери ВМД, належать: порушення регуляції проліферації судин, дерегуляції позаклітинного матриксу, ланцюгова реакція прозапальних медіаторів, ушкодження мітохондрій з витоком мітохондріального вмісту, а також нагромадження активних форм кисню високореактивними клітинами сітківки [31]. Метаболізм ліпідів, оксидативний стрес і феномен клітинного старіння розглядаються як провокативні чинники, проте саме генетична дерегуляція цих процесів становить 46,0–71,0 % ризику виникнення захворювання [10].

Нещодавні дослідження геномних асоціацій успішно виявили множинні однонуклеотидні поліморфізми (ОНП), пов'язані зі сприйнятливістю до ВМД. Зокрема, поліморфізм гена HTRA серинової пептидази 1 (HTRA serine peptidase 1 - HTRA1) у промоторній ділянці (rs11200638 - 625 G > A), що впливає на силу експресії однойменного білка [29, 30]. Надмірна експресія гена може змінити цілісність мембрани К. Бруха, призвівши до інвазії хоріоїдальних капілярів через позаклітинний матрикс, що й відбувається за наявності «вологої» форми ВМД [28].

Неоваскуляризація зв'язана з регуляторами ангіогенезу, зокрема, фактором росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF A). Ген VEGF A кодує родину глікопротеїнів, основна функція яких – утворення кровоносних судин *denovo* (стимулюють васкулогенез,

як у випадку ембріонального розвитку, та ангіогенез (утворення нових кровоносних судин із уже наявних судин)) через активацію клітинних сигнальних шляхів [34]. Фактор росту викликає проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин судин і є ключовим медіатором як для фізіологічного, так і для патологічного ангіогенезу [26]. Окрім цього, VEGF бере участь у пов'язаному із системою комплементу регуляторному контурі запальної відповіді, що в разі патологічного перебігу призводить до виникнення специфічних для ВМД утворень – друз [34].

Висока насиченість ділянки макули судинами, а отже, й медіаторами запалення, привертає увагу до регулятора запальної відповіді першого порядку – фактора некрозу пухлин (tumor necrosis factor – TNF, TNF- α). Як відомо, TNF- α є цитокином із надшироким спектром функціональних властивостей, що варіюють від класичного шляху альтерації, запалення та програмованої клітинної загибелі (апоптозу) до менш традиційних міжклітинних зв'язків і комунікації в сигнальних шляхах. Мембранозв'язаний протеїн-попередник TNF- α (mTNF- α) може переходити в розчинну форму і поширюватись в організмі, зокрема, проникати в ділянку сітківки [33]. У такій формі TNF- α має надважливе значення для внутрішньоочної імунної реакції, яку називають «девіацією імунітету, пов'язаною з передньою камерою», і для авторегуляції апоптозу внутрішньоочних клітин [23].

Основна стратегія лікування «вологої» форми ВМД передбачає введення препаратів для інгібування VEGF A [10]. Однак одним із небагатьох недоліків подібного високоспецифічного методу є його висока залежність від генетичного субстрату.

Мета дослідження. Визначити роль поліморфізмів генів HTRA serine peptidase 1, vascular endothelial

growth factor A, tumor necrosis factor у лікуванні «волової» форми вікової макулярної дегенерації.

Матеріали й методи дослідження. До групи дослідження увійшли 162 особи із підтвердженням діагнозом «волової» форми ВМД, що раніше ніколи не отримували інгібітор VEGF A або не отримували anti-VEGF A упродовж чотирьох місяців і довше до початку дослідження, тоді як до групи порівняння увійшли 105 осіб, що не мали офтальмологічних хвороб у анамнезі. Під час дослідження дотримувались етичних принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) [42]. Кожний учасник підписав інформовану згоду на проведення дослідження. Наукова робота погоджена Комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова згідно з Протоколом № 6 від 17.09.2020 р.

Усіх хворих обстежували відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 117 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Офтальмологія"» від 15.03.2007 р. Характерні структурні зміни ока для визначення діагнозу волової ВМД виявляли за допомогою оптичного когерентного томографа (SOCT Corneal Optopol, Польща) з можливістю ангиографії у режимі з увімкненим параметром ILM-RPE (internal limiting membrane-retinal pigmented epithelium – пігментний епітелій внутрішньої межевої мембрани сітківки).

Пріоритетними для дослідження були такі ділянки оптичної когерентної томографії (ОКТ): ОКТ 2 – внутрішня верхня ділянка (innersuperior); ОКТ 3 – центральна ділянка, макула (fovea); ОКТ 4 – внутрішня нижня ділянка (inner inferior); ОКТ 7 – внутрішня назальна ділянка (inner nasal); ОКТ 8 – внутрішня скронева ділянка (inner temporal). Умовами верифікації форми ВМД як «волога» стали: хоріоїдальна неоваскуляризація крізь мембрану К. Бруха, неоваскуляризація між нею та пігментним епітелієм, неоваскуляризація в субретинальному просторі. Пацієнти отримували інтравітреальні ін'єкції Eyelea із 50,0 мкл розчину, що еквівалентно 2,0 мг афліберцепту, кратністю застосування 1 раз на місяць.

Матеріал для екстракції ДНК отримували методом букального зішкробу, екстрагентом виступав реактив Chelex ® 100 Bio-Rad за застосування стандартного протоколу. Полімеразну ланцюгову реакцію у режимі реального часу (ПЛР РЧ) для виявлення одонуклеотидних поліморфізмів виконували на термоциклері-ампліфікаторі Bio-Rad CFX96 (BioRad, США) за допомогою пакета реагентів («Літех», РФ) згідно з інструкцією за замовчуванням.

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували із застосуванням програмних пакетів Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) та SPSS 23.0. Статистичну обробку кількісних показників (гострота зору, товщина сітківки) здійснювали за допомогою середнього значення досліджуваного параметра (M) та його середньоквадратичної похибки ($\pm m$). Перевірку на нормальність розподілу кількісних показників у вибірках проводили

за критерієм S. Shapiro – M. Wilks та критерієм узгодженості А. М. Колмогорова – М. В. Смирнова з побудовою кривої К. Ф. Гауса та визначення показника p . За значень критеріїв С. С. Шапіро – М. Б. Вілка $p > 0,20$ і А. М. Колмогорова – М. В. Смирнова $p > 0,05$ показники вважали нормально розподіленими. Прогностичну значущість мутантних генотипів у виникненні резистентності до anti-VEGF A лікування з'ясували за допомогою показників відносного ризику (RR) та χ^2 , використовуючи таблиці 2x2. За $p < 0,05$ результати вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення. НТРА1. З метою визначення прогностичної значущості кожного окремого генотипу досліджуваного rs11200638 гена НТРА1 у виникненні в пацієнта резистентності до anti-VEGF A лікування обчислювали показники відносного ризику (RR) та χ^2 (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення відносного ризику резистентності до афліберцепту за наявності генотипу rs11200638 гена НТРА serine peptidase 1

Критерій	Генотипи	RR		χ^2	p
		знач.	95% CI		
1	2	3	4	5	6
Після першої ін'єкції					
Гострота зору	GA	1,02	0,637–1,6	0,007	>0,05
	AA	1,4	0,8–2,5	1,345	>0,05
ОКТ 2	GA	0,98	0,68–1,4	0,018	>0,05
	AA	1,17	0,74–1,85	0,411	>0,05
ОКТ 3	GA	1,04	0,77–1,4	0,058	>0,05
	AA	1,07	0,7–1,62	0,104	>0,05
ОКТ 4	GA	0,97	0,72–1,3	0,042	>0,05
	AA	0,9	0,57–1,4	0,232	>0,05
ОКТ 7	GA	0,83	0,64–1,07	1,862	>0,05
	AA	0,76	0,496–1,18	1,713	>0,05
ОКТ 8	GA	0,77	0,58–1,015	3,122	>0,05
	AA	0,7	0,46–1,16	2,127	>0,05
Після останньої ін'єкції					
Гострота зору	GA	1,077	0,55–2,096	0,049	>0,05
	AA	2	0,95–4,19	3,362	>0,05
ОКТ 2	GA	1,067	0,68–1,66	0,083	>0,05
	AA	0,89	0,447–1,7	0,115	>0,05

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
ОКТ 3	GA	1,4	0,957–2,06	3,445	>0,05
	AA	1,2	0,7–2,057	0,424	>0,05
ОКТ 4	GA	1,2	0,77–1,9	0,73	>0,05
	AA	1,06	0,55–2,04	0,029	>0,05
ОКТ 7	GA	1,12	0,75–1,68	0,333	>0,05
	AA	1	0,55–1,8	0,00	>0,05
ОКТ 8	GA	1,11	0,7–1,69	0,238	>0,05
	AA	1,16	0,65–2,056	0,244	>0,05

Примітки: Ділянки оптичної когерентної томографії: ОКТ 2 – внутрішня верхня ділянка (inner superior); ОКТ 3 – центральна ділянка, макула (fovea); ОКТ 4 – внутрішня нижня ділянка (inner inferior); ОКТ 7 – внутрішня назальна ділянка (inner nasal); ОКТ 8 – внутрішня скронева ділянка (inner temporal).

За результатами статистичного аналізу статистичного значущого впливу генотипів GG, GA та AA поліморфізму rs11200638 на виникнення резистентності до anti-VEGF А лікування не виявлено ($p > 0,05$). Як продемонстровано в табл. 1, в усіх досліджуваних параметрах результати виявились невірними, що потребує подальших досліджень.

VEGF А. Досліджуючи прогностичну значущість поліморфізму rs2010963 гена VEGF А у виникненні резистентності до anti-VEGF А лікування, отримали вірогідні результати, що продемонстровано в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення відносного ризику резистентності до афліберцепту за наявності генотипу rs2010963 гена vascular endothelial growth factor А

Критерій	Генотипи	RR		χ^2	p
		знач.	95% CI		
1	2	3	4	5	6
Після першої ін'єкції					
Гострота зору	GC	1,01	0,656–1,88	0,003	>0,05
	CC	1,64	1,02–2,64	3,62	>0,05
ОКТ 2	GC	1,37	0,95–1,996	2,861	>0,05
	CC	2,5	1,83–3,5	21,29	<0,001
ОКТ 3	GC	1,38	1,02–1,88	4,45	<0,05
	CC	2,15	1,6–2,8	18,24	<0,001

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6
ОКТ 4	GC	1,23	0,9–1,656	1,79	>0,05
	CC	1,6	1,18–2,256	6,351	<0,05
ОКТ 7	GC	1,25	0,93–1,68	2,26	>0,05
	CC	1,99	1,5–2,58	15,926	<0,001
ОКТ 8	GC	1,17	0,856–1,6	0,986	>0,05
	CC	1,95	1,478–2,57	13,792	<0,001
Після останньої ін'єкції					
Гострота зору	GC	1,37	0,7–2,67	0,881	>0,05
	CC	3,9	2,13–7,1	19,24	<0,001
ОКТ 2	GC	2,7	1,556–4,8	14,107	<0,001
	CC	6,1	3,66–10,27	51,29	<0,001
ОКТ 3	GC	2,09	1,4–3,09	15,321	<0,001
	CC	3,47	2,45–4,9	35,888	<0,001
ОКТ 4	GC	2,9	1,7–5,03	18,92	<0,001
	CC	4,9	2,9–8,29	35,822	<0,001
ОКТ 7	GC	2,06	1,3–3,24	10,871	0,001
	CC	3,8	2,5–5,75	33,608	<0,001
ОКТ 8	GC	2,6	1,6–4,12	19,539	<0,001
	CC	4,23	2,7–6,556	36,842	<0,001

Примітка. Див. примітки до табл. 1.

Після першої ін'єкції статистично значущі результати фіксували у носіїв генотипу CC ($p < 0,05$), що вказує на найбільший ризик наявності резистентності до афліберцепту, принаймні, на перших етапах лікування. Зокрема, найбільший відносний ризик спостерігали у ділянці макули у пацієнтів із гомозиготним варіантом за мінорним алелем цей показник становив 2,15 рази ($RR = 2,15$; 95% CI 1,6–2,8). Водночас високі показники χ^2 у носіїв генотипу CC незалежно від зони ОКТ ($p < 0,05$), імовірно, свідчать про вплив rs2010963 гена VEGF А на всі обрані в дослідженні ділянки сітківки та дозволяє впевненіше використовувати його як прогностичний чинник резистентності до афліберцепту.

Після останньої ін'єкції вірогідну прогностичну значущість rs2010963 гена VEGF А на резистентність до лікування спостерігали в обох мутантних геноти-

пах незалежно від досліджуваного параметра органа зору ($p < 0,001$). Виняток становили лише результати RR у випадку оцінки гостроти зору в носіїв гетерозиготи ($p > 0,05$), що можна пояснити відсутністю впливу цього алельного варіанта на її поліпшення. Серед носіїв генотипу GC найвищі значення відносного ризику спостерігали, аналізуючи ділянки ОКТ 2 (RR = 2,7; 95% CI 1,556–4,8), ОКТ 4 (RR = 2,9; 95% CI 1,7–5,03) та ОКТ 8 (RR = 2,6; 95% CI 1,6–4,12). Водночас у пацієнтів – носіїв гомозигот за мінорним алелем найбільші показники RR також були зареєстровані в цих ділянках, проте значно переважали результати у гетерозиготних пацієнтів.

Отже, отримані результати, імовірно, свідчать про першочерговий вплив rs2010963 саме на ці ділянки сітківки, а пересічні показники відносного ризику та χ^2 серед усіх досліджуваних ділянок вказують на виражений ступінь асоціації цього поліморфізму з резистентністю до афліберцепту.

TNF. Завдяки визначенню відносного ризику серед даних ОКТ також з'ясовано статистично значущий вплив генотипів GA й AA поліморфізму rs1800629 на резистентність пацієнтів до VEGF-лікування ($p < 0,05$), що продемонстровано в табл. 3.

Таблиця 3

Результати визначення відносного ризику резистентності до афліберцепту за наявності генотипу rs1800629 гена tumor necrosis factor

Критерій	Генотипи	RR		χ^2	p
		знач.	95% CI		
1	2	3	4	5	6
Після першої ін'єкції					
Гострота зору	GA	1,5	0,93–2,5	3,071	>0,05
	AA	2,18	1,089–4,4	3,896	<0,05
ОКТ 2	GA	1,78	1,167–2,7	8,775	<0,01
	AA	2,1	1,175–3,8	4,61	<0,05
ОКТ 3	GA	1,7	1,193–2,45	10,86	0,001
	AA	2,23	1,446–3,4	7,7	<0,01
ОКТ 4	GA	1,7	1,182–2,5	10,091	0,001
	AA	2,6	1,75–3,8	11,8	0,001
ОКТ 7	GA	1,4	1,019–1,9	5,027	<0,05
	AA	1,88	1,264–2,8	5,508	<0,05
ОКТ 8	GA	1,77	1,218–2,56	11,5	0,001
	AA	2,078	1,26–3,4	5,476	<0,05
Після останньої ін'єкції					
Гострота зору	GA	1,5	0,77–3,03	1,531	>0,05
	AA	4,2	2–8,98	12,596	<0,001

1	2	3	4	5	6
ОКТ 2	GA	1,37	0,84–2,2	1,715	>0,05
	AA	2,7	1,567–4,7	8,814	<0,01
ОКТ 3	GA	1,3	0,9–1,9	2,503	>0,05
	AA	2,13	1,395–3,3	7,1	<0,01
ОКТ 4	GA	1,87	1,1–3,18	6,382	<0,05
	AA	3,77	2,17–6,58	15,728	<0,001
ОКТ 7	GA	1,5	0,99–2,4	4,148	<0,05
	AA	2,9	1,77–4,7	11,457	0,001
ОКТ 8	GA	1,9	1,17–3,175	7,893	<0,01
	AA	3,1	1,7–5,59	10,605	0,001

Примітка. Див. примітки до табл. 1.

Найбільший вплив гетерозиготного варіанта на резистентність до лікування після першої ін'єкції спостерігали у ділянках ОКТ 2 (RR = 1,78; 95% CI 1,1–3,18) і ОКТ 8 (RR = 1,77; 95% CI 1,218–2,56), а високі значення χ^2 (8,775 ($p < 0,01$) і 11,5 ($p = 0,001$)) відповідно свідчили про вірогідний зв'язок між цим алельним варіантом і резистентністю цих ділянок сітківки до дії афліберцепту. При цьому після останньої ін'єкції найвищі значення RR були зареєстровані у ділянках ОКТ 4 (RR = 1,77; 95% CI 1,218–2,56) і ОКТ 8 (RR = 1,9; 95% CI 1,17–3,175), що свідчить про найбільший ризик неефективного лікування препаратами anti-VEGF А за наявності rs1800629 GA саме у цих ділянках, тоді як в ОКТ 2 та ОКТ 3 результати виявилися невірогідними ($p > 0,05$), що потребує подальших досліджень.

Водночас усі значення відносного ризику серед генотипу AA були статистично значущими ($p < 0,05$) і вищими, ніж показники у пацієнтів із гетерозиготою та диким типом поліморфізму. Наприклад, у ділянці ОКТ 4 відносний ризик резистентності до лікування після першої ін'єкції становив 2,6 разу (RR = 2,6; 95% CI 1,75–3,8), а в ділянці жовтої плями – 2,23 разу (RR = 2,23; 95% CI 1,446–3,4). Однак після останньої ін'єкції найвищі значення RR спостерігали в ділянках ОКТ 4 (RR = 3,77; 95% CI 2,17–6,58) і ОКТ 8 (RR = 3,1; 95% CI 1,7–5,59), що, зважаючи на показники χ^2 (15,728 ($p < 0,001$) і 10,605 ($p = 0,001$)) відповідно, вказує на виражену прогностичну значущість генотипу AA і резистентності хворих з ВМД до дії препаратів anti-VEGF А у цих ділянках сітківки.

Проте, аналізуючи вплив алельних варіантів на гостроту зору, вірогідність результатів виявили лише у випадку оцінки генотипу AA ($p < 0,001$), за наявності якого відносний ризик резистентності зростає у 2,18

разу (RR = 2,18; 95% CI 1,089–4,4) після першої ін'єкції та в 4,2 разу (RR = 4,2; 95% CI 2–8,98) після завершення лікування. Водночас у пацієнтів із генотипом GA результати були невірогідні ($p > 0,05$).

Сучасні дослідження визначають судинну дисфункцію хороїдальної оболонки сітківки як критичний пункт у патогенезі ВМД [14]. Тому вивчення механізмів регуляції ангиогенезу та впливу на них перебуває у фокусі науково-дослідних груп. Наприклад, після публікації двох успішно завершених клінічних випробувань anti-VEGF A лікування у 2006 р. використання цього методу значно поширилося, а журнал "Science" навіть вніс цей тип біологічного лікування до списку десяти найважливіших наукових проривів року [2]. Наразі anti-VEGF A є пріоритетним методом лікування. Так, у 2016 р. понад 690 000 учасників програми Medicare Part B отримали майже 3 млн інтравітреальних ін'єкцій проти VEGF A [3]. Загальний механізм дії anti-VEGF A лікарських засобів полягає у блокуванні VEGF A.

Окремо розглядаючи клінічний вплив інгібіторів VEGF A на «вологої» форми вікової макулярної дегенерації, можна зробити висновок про дію переважно через зменшення проникності судин, а не через пригнічення біологічного чинника – це залишає простір для варіабельності результатів лікування [36]. При цьому широка доступність anti-VEGF A лікування суттєво змінила поширеність «вологої» ВМД і дала змогу впливати на неї, хоча результати досліджень за оцінкою ефективності за реальних умов значно відрізнялися від проведених раніше клінічних випробувань [34]. Певна варіабельність у результатах лікування «вологої» форми ВМД перебуває під невивченим впливом генетичних поліморфізмів. Так, генетичний профіль, імовірно, робить свій внесок у варіативність терапевтичної відповіді. За іншою інформацією, до 20,0 % пацієнтів після повного курсу лікування далі втрачають зір, хоч і застосовують комбіновані терапевтичні схеми антагоністів VEGF A. Це дає змогу припустити регуляторний вплив інших факторів, зокрема однонуклеотидних поліморфізмів [14], які прямо (ген VEGF A (rs2010963)) або опосередковано (гени HTRA1 (rs11200638) і TNF (rs1800629)) пов'язані з патогенезом ВМД.

HTRA1 (rs11200638). Ген HTRA1 міститься на 10-й хромосомі, у локусі 10q26.13 та кодує однойменний протеїн, який через інгібування TGF- β здатен модулювати ангиогенез, створюючи опосередкований вплив на ефективність anti-VEGF A. Подібні закономірності виявлено у популяціях північного Китаю, Індії, Ізраїлю та Польщі [29]. Різні генотипи HTRA1 були пов'язані з варіабельними результатами лікування, а пацієнти з алелем ризику мали здебільшого гіршу реакцію на лікування та потребували меншої кількості ін'єкцій для досягнення результатів [24]. Зокрема, повідомляється, що поліморфізм rs11200638 (також відомий як 625A/G) може призвести до змін транскрипційної активності й впливати на нормальну активність білків, які змінюють чутливість до таких препаратів,

як ранізумаб, бевацизумаб [29]. Також гірший візуальний результат спостерігали після лікування ранібізумабом або бевацизумабом саме у хворих із мутантним типом промотору HTRA1 [11, 46].

Дослідники відзначали неоднорідність результатів лікування навіть за умови цього поліморфізму – інколи не виявляли відмінностей у розподілі поліморфізму між позитивними та негативними респондентами, хоча носіння генотипу ризику частіше траплялося у тих, хто показував гірший результат [9]. Деякі дослідження вказували на варіабельну відповідь пацієнтів із ВМД на anti-VEGF A лікування за наявності HTRA1 -625A/G, при цьому вчені вагалися щодо специфічності цього впливу, беручи до уваги також форму захворювання, супутні хвороби та особливості застосовуваних лікарських засобів [11, 46]. Наше дослідження також не виявило статистично значущих фармакогенетичних асоціацій між поліморфізмом rs11200638 у гені HTRA1 і відповіддю на лікування афліберцептом, що залишає наукову дискусію стосовно цього питання відкритою.

VEGF A (rs2010963). Ген VEGF A входить до генної мережі PDGF/VEGF з великою кількістю про- і антиангіогенних чинників. Кодуюча ділянка розташовується у локусі 6p21.1, а в разі активації продукує білкову полімерну структуру завдовжки 232 амінокислоти з молекулярною масою 27042 Да [17]. VEGF A кодує гепаринзв'язувальний білок – VEGF, який існує у вигляді гомодимеру з дисульфідним зв'язком. Його функцією є активація проліферації та міграції ендотеліальних клітин судин – одна з основних ланок патогенезу «вологої» ВМД [27, 37]. А поліморфізм rs2010963 (також відомий як +405G/C), розташований у 5'-нетрансльованій ділянці гена, підвищує синтез VEGF, результатом чого є неоваскуляризація у сітківці. При цьому утворена стінка судин більш крихка, що зрештою призводить до крововиливів та різкої втрати зору [5].

На вплив VEGF A +405G/C на виникнення «вологої» форми ВМД у європейській популяції вперше вказали К. Janik-Papis із колегами, які виявили асоціацію ОНП із виникненням хвороби (OR 2.90, 95% CI 1,89–4,48) [22]. С. Huang зі співавторами не виявили статистично значущого зв'язку між поліморфізмом гена VEGF A та виникненням неоваскуляризації у сітківці. Водночас автори зауважили більшу схильність (на 54,0 %) до тяжких форм ВМД у пацієнтів європеїдної раси з генотипом CC, залишаючи відкритим дискусійне питання про вплив поліморфізму rs2010963 на виникнення та перебіг ВМД [20].

У контексті впливу ОНП на резистентність до лікування сучасні дослідження також мають контрверсійні результати. Наприклад, І. Nabibi зі співавторами вказують на гіршу відповідь на лікування афліберцептом серед пацієнтів із мутантним генотипом поліморфізму +405G/C порівняно з пацієнтами з диким типом, тоді як D. Imai з колегами не знайшли статистично значущої різниці у лікуванні пацієнтів залежно від генотипу rs2010963 [18, 21]. У нашому дослідженні результати

вказують на виражений вплив поліморфізму на резистентність до застосування афліберцепту як у представників гетерозиготного генотипу, так і у хворих із мутантним генотипом CC ($p < 0,05$). Причиною цього явища може бути виникнення фармакодинамічної толерантності до anti-VEGF A лікування, описаної в дослідженні S. Binder [4]. Учений з'ясував, що резистентність до лікування виникає через підвищену експресію VEGF A і/або його рецепторів, що й відбувається за наявності поліморфізму rs2010963. Проте неоднозначність результатів досліджень може вказувати на наявність інших патогенетичних механізмів резистентності до афліберцепту, що потребує подальших досліджень [18, 21]. Окрім цього, досі є дискусійною «зона залежності» виявленого впливу, яку ми спостерігали, аналізуючи результати. Ця особливість не була описана в інших працях, тому може бути темою для подальших наукових напрацювань.

TNF (rs1800629). Ген TNF міститься на короткому плечі 6-ї хромосоми у локусі 6p21.33 в ділянці, що кодує III клас основного комплексу гістосумісності, та має довжину 2772 азотисті основи [12, 16]. Продукт гена – TNF- α – виробляють макрофаги у відповідь на інфекцію та запальне подразнення [33]. Він здатен взаємодіяти зі специфічними рецепторами TNFR1 і TNFR2, які є сайтами зв'язування для активації імунних клітин з метою поширити запалення [13, 15, 40]. Поліморфізм rs1800629 (також відомий як G-308A) локалізований у промоторній ділянці гена TNF перед ініціатором транскрипції, на 308 нуклеотиді [1]. У цьому положенні аденін змінюється на гуанозин, що призводить до зростання активності прозапального маркера TNF- α [45]. Як наслідок, ген TNF є пов'язаним із цілим спектром запальних і аутоімунних захворювань [25, 32, 38]. Окрім цього, на прикладі російської популяції V. Chernykh зі співавторами продемонстрували зв'язок G-308A з виникненням ВМД [8]. Інші вчені заперечують асоціацію між ОНП rs1800629 та виникненням «вологої» форми ВМД серед представників китайської та іранської популяцій [6, 39]. Отримані результати досліджень можна пов'язати з етнічними відмінностями.

Описуючи зв'язок TNF та ВМД, вчені беруть за основу здатність макрофагів посилювати окиснювальне ушкодження, ангіогенез і запалення, завдяки чому

модуляція експресії гена TNF потенційно може мати терапевтичне значення в контексті хвороби [35]. Автори також зазначають, що TNF- α може індукувати експресію VEGF з пігментного епітелію сітківки, відіграючи потенційну роль у anti-VEGF A лікуванні [35]. Інші науковці стверджують, що ін'єкції anti-VEGF A лікарських засобів знижують експресію TNF- α у сітківці у хворих із «вологою» формою ВМД [19]. Оскільки цей різновид лікування призводить до інгібування утворених цитокинів, зокрема TNF- α , можна припустити, що механізм є ефективним унаслідок дії на поліморфізми VEGF A і TNF.

Існують гіпотези щодо впливу поліморфізму G-308A на механізм резистентності до anti-VEGF A лікування. Вони полягають у тому, що TNF- α діє на «цитокіновий каскад», який відіграє важливу роль у виникненні запального процесу [13]. Унаслідок цього дія anti-VEGF A лікування є недостатньою для створення суттєвого ефекту [41]. В. Busbee зі співавторами показали інший імовірний механізм, що лежить в основі виникнення резистентності до anti-VEGF A лікування, однак це твердження потребує створення практичного підґрунтя [7]. Згідно з ним відбуваються структурні ушкодження стінок судин унаслідок хронічного запалення в результаті хоріоїдної неоваскуляризації. Це призводить до тривалої ексудації разом із аномальною проникністю судинної стінки, що не піддається впливу anti-VEGF A лікування [43].

Висновки. За результатами дослідження визначено статистично значущий вплив поліморфізмів vascular endothelial growth factor A (rs2010963) і tumor necrosis factor (rs1800629) у виникненні резистентності до афліберцепту ($p < 0,05$), що пов'язано насамперед із патогенетичним впливом на систему ангіогенезу в організмі, зокрема в очах. Водночас розбіжність показників RR і 95% CI у різних ділянках сітківки вказує на нерівнозначний вплив мутантних генотипів цих одонуклеотидних поліморфізмів на різні ділянки сітківки. Попри контрверсійність результатів досліджень щодо впливу rs11200638 гена HTRA serine peptidase 1 на гіршу відповідь у випадку anti-vascular endothelial growth factor A лікування, достовірних результатів, аналізуючи роль цього генотипу, не виявлено ($p > 0,05$), що може бути темою для подальших наукових досліджень.

Список літератури

1. Ahmed R, Sharif D, Jaf M, Amin DM. Effect of TNF- α -308G/A (rs1800629) promoter POLYMORPHISM on the serum level of TNF- α among iraqi patients with generalized Vitiligo. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:825-835. <https://doi.org/10.2147/CCID.S272970>
2. American Association for the Advancement of Science. The Runners-Up. Science. 2006;314:1850-1855. <https://doi.org/10.1126/science.314.5807.1850a>
3. Bauml CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden. Am J Manag Care. 2020;26(5 Suppl):S103-S111. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.43435>
4. Binder S. Loss of reactivity intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis and tolerance? Br J Ophthalmol. 2012;96(1):1-2. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301236>
5. Blasiak J, Watala C, Tuuminen R, Kivinen N, Koskela A, Uusitalo-Järvinen H et al. Expression Of VEGFA-regulating miRNAs and mortality wet J Cell Mol Med. 2019;23(12):8464-8471. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14731>
6. Bonyadi MHJ, Bonyadi M, Ahmadi H, Fotuhi N, Shoeibi N, Saadat S et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in advanced non-exudative age-related macular degeneration. J Ophthalmic Vis Res. 2015;10(2):155-159. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.163781>

7. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.014>
8. Chernykh V, Shevchenko A, Kononov V, Prokofiev V, Eremina A, Trunov A. TNF- α gene polymorphisms: association with age-related macular degeneration in Russian population. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(1):25-29.
9. Cruz-Gonzalez F, Cabrillo-Estevez L, Rivero-Gutierrez V, Sanchez-Jara A, DeJuan-Marcos L, Gonzalez-Sarmiento R. Influence of CFH, HTRA1 and ARMS2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet age-related macular degeneration in a Spanish population. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(9):1304-1309.
10. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2022;9(1):62-79. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009>
11. Díaz-Villamarín X, Blánquez-Martínez D, Pozo-Agundo A, Pérez-Gutiérrez AM, Muñoz-Ávila JJ, Antúnez-Rodríguez A et al. Genetic variants affecting anti-vegf drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: a systematic review and meta-analysis. *Genes (Basel)*. 2020;11(1335):1-13. <https://doi.org/10.3390/genes11111335>
12. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springer Plus*. 2016;5(1508):1-7. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3197-y>
13. Falvo JV, Tsytsykova AV, Goldfeld AE. Transcriptional control of the TNF gene. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:27-60. <https://doi.org/10.1159/000289196>
14. Farnoodian M, Wang S, Dietz J, Nickells RW, Sorenson CM, Sheibani N. Negative regulators of angiogenesis: Important targets for treatment of exudative AMD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(15):1763-1780. <https://doi.org/10.1042/CS20170066>
15. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015(610813):1-18. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
16. GeneCards - the human gene database. TNF gene - geneCards; 2005. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNF>.
17. GeneCards - the human gene database. VEGFA gene - geneCards; 2005. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VEGFA>.
18. Habibi I, Kort F, Sfar I, Chebil A, Bouraoui R, Abdallah TB et al. Effect of Risk Alleles in CFH, C3, and VEGF A on the response to intravitreal bevacizumab in Tunisian patients with neovascular age-related macular degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):465-470. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111801>
19. Hachana S, Fontaine O, Sapiéha P, Lesk M, Couture R, Vaucher E. The effects of anti-VEGF and kinin B1 receptor blockade on retinal inflammation in laser-induced choroidal neovascularization. *Br J Pharmacol*. 2020;177(9):1949-1966. <https://doi.org/10.1111/bph.14962>
20. Huang C, Xu Y, Li X, Wang W. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Mol Vis*. 2013;19:1211-1221.
21. Imai D, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Awata T, Inoue S et al. CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2010;3(2):53-59. <https://doi.org/10.1007/s12177-010-9055-1>
22. Janik-Papis K, Zaras M, Krzyzanowska A, Wozniak K, Blasiak J, Szaflik J et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Polish population. *Exp Mol Pathol*. 2009;87(3):234-238. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.09.005>
23. Jiang Q, Li Z, Tao T, Duan R, Wang X, Su W. TNF- α in uveitis: from bench to clinic. *Front Pharmacol*. 2021;12(740057):1-13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740057>
24. Kang HK, Yoon MH, Lee DH, Chin HS. Pharmacogenetic influence of LOC387715/HTRA1 on the efficacy of bevacizumab treatment for age-related macular degeneration in a Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(6):414-422. <https://doi.org/10.3341/kjo.2012.26.6.414>
25. Khaloo P, Qahremani R, Rabizadeh S, Omidi M, Rajab A, Heidari F et al. Nitric oxide and TNF- α are correlates of diabetic retinopathy independent of hs-CRP and HbA1c. *Endocrine*. 2020;69:536-541. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02353-x>
26. Lin F, Wang P, Chuang Y, Wang J, Wong VHY, Bui BV et al. Gene therapy intervention in neovascular eye disease: a recent update. *Mol Ther*. 2020;28(10):2120-2138. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.029>
27. Liu B, Wei J, Li M, Jiang J, Zhang H, Yang L et al. Association of common genetic variants in VEGFA with biliary atresia susceptibility in North western Han Chinese. *Gene*. 2017;628:87-92. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.027>
28. Lotery A, Trump D. Progress in defining the molecular biology of age related macular degeneration. *Hum Genet*. 2007;122(3-4):219-236. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0406-3>
29. Mohamad NA, Ramachandran V, Isa HM, Chan YM, Ngah NF, Ching SM et al. Association of HTRA1 and ARMS2 gene polymorphisms with response to intravitreal ranibizumab among neovascular age-related macular degenerative subjects. *Hum Genomics*. 2019;13(13):1-12. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0197-3>
30. Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H et al. ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of the elderly Japanese population. *Eye*. 2010;24:1078-1084. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.215>
31. Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD). *Cells*. 2021;10(2483):1-16. <https://doi.org/10.3390/cells10092483>
32. Passan S, Goyal S, Bhat MA, Singh D, Vanita V. Association of TNF- α gene alterations (c.-238G>A, c.-308G>A, c.-857C>T, c.-863C>A) with primary glaucoma in north Indian cohort. *Gene*. 2019;709:25-35. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.035>
33. Pinci F, Gaidt MM, Jung C, Kuut G, Jackson MA, Bauernfried S, Hornung V. C-tag TNF: A reporter system to study TNF shedding. *J Biol Chem*. 2020;295(52):18065-18075. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015248>
34. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurengi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8242):1-40. <https://doi.org/10.3390/ijms211218242>

35. Rinsky B, Hagbi-Levi S, Elbaz-Hayoun S, Grunin M, Chowers I. Characterizing the effect of supplements on the phenotype of cultured macrophages from patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2017;23:889-899. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.018>
36. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(29-30):513-520. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>
37. Stefano JE, Bird J, Kyazike J, Cheng AW, Boudanova E, Dwyer M et al. High-affinity VEGF antagonists by oligomerization of a minimal sequence VEGF-binding domain. *Bioconjug Chem.* 2012;23(12):2354-2364. <https://doi.org/10.1021/bc300301m>
38. Stepp MA, Menko AS. Immune responses to injury and their links to eye disease. *Transl Res.* 2021;236:52-71. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.005>
39. Wan L, Lin H, Tsai Y, Lee C, Tsai F et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in age-related macular degeneration. *Retina.* 2010;30(10):1595-1600. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181dc58a6>
40. Wei X, Chen Y, Wu L, Cui L, Hu D, Zeng X. Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. *Sci Rep.* 2016;6(19099):1-8. <https://doi.org/10.1038/srep19099>
41. Woo HJ, Yu C, Kumar K, Gold B, Reifman J. Genotype distribution-based inference of collective effects in genome-wide association studies: in sights to age-related macular degeneration disease mechanism. *BMC Genomics.* 2016;17(695):1-20. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2871-3>
42. World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2018; WMA declaration of Helsinki. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
43. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1857-1867. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97653>
44. Zacks DN, Kocab AJ, Choi JJ, Gregory-Ksander MS, Cano M, Hand JT. Cell death in AMD: the rationale for targeting fas. *J Clin Med.* 2022;11(592):1-14. <https://doi.org/10.3390/jcm11030592>
45. Zhang Y, Cao Y, Xin L, Gao N, Liu B, Li Y. Association between rs1800629 polymorphism in tumor necrosis factor- α gene and dilated cardiomyopathy susceptibility. *Medicine.* 2018;97(50):e13386. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013386>
46. Zhou Y, Chen C, Wang Y, Tong Y, Fang X, Li L et al. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology.* 2017;17(97):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0487-2>

Стаття надійшла до редакції журналу 13.12.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Роль поліморфізмів генів HTRA серинової пептидази 1, фактора росту ендотелію судин, фактора некрозу пухлин у лікуванні «вологої» форми вікової макулярної дегенерації

Н. В. Малачкова, О. М. М. Аль-Джаррах

Вступ. Мультифакторіальність вікової макулярної дегенерації (ВМД) погіршує клінічну ефективність сучасних методів лікування, однак дослідження поліморфізмів перспективне для вдосконалення та розробки ефективніших стратегій лікування.

Мета. Визначити роль поліморфізмів генів HtrA серинової пептидази 1 (HTRA serine peptidase 1 - HTRA1), фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF A), фактора некрозу пухлин (tumor necrosis factor – TNF) у лікуванні «вологої» форми вікової макулярної дегенерації.

Матеріали й методи. Обстежено 162 особи з діагнозом «вологої» форми ВМД, які отримували anti-VEGF A лікування упродовж шести місяців і яким виконували оптичну когерентну томографію (ОКТ), полімеразну ланцюгову реакцію у режимі реального часу. Для статистичного аналізу отриманих результатів застосовували набір програмних пакетів Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) та SPSS 23.0.

Результати. Найбільшу прогностичну значущість у пацієнтів як із генотипом TC, так і з CC rs2010963 гена VEGF A зареєстровано в результаті аналізу ділянки ОКТ 2, ОКТ 4 та ОКТ 8, що свідчить про виражений вплив поліморфізму на виникнення резистентності до anti-VEGF A лікування. Аналізуючи rs1800629 ген TNF, найбільшу прогностичну значущість для генотипу GA фіксували в ділянках ОКТ 4 і ОКТ 8, а для генотипу AA – у ділянках ОКТ 4, ОКТ 8. Оцінюючи ОНП rs11200638 гена HTRA1, статистично значущих результатів не виявили ($p > 0,05$).

Висновки. Результати дослідження свідчать про безпосередній вплив поліморфізмів vascular endothelial growth factor A (rs2010963) і tumor necrosis factor (rs1800629) на лікування, проте вивчення цього впливу за наявності rs11200638 гена HTRA serine peptidase 1 потребує подальших досліджень.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, афліберцепт, ген, поліморфізм, HTRA1, VEGF A, TNF.

The Role of HTRA Serine Peptidase 1, Vascular Endothelial Growth Factor A, Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms in the Treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration

N. Malachkova, O. M. M. Al-Jarrah

Introduction. Age-related macular degeneration (AMD) of the retina is still considered the leading cause of vision loss in the elderly. The multifactoriality of the disease impairs the clinical effectiveness of modern AMD treatment methods. However, the study of single-nucleotide polymorphisms, in particular, of the HTRA serine peptidase 1 (HTRA1), vascular endothelial growth factor A (VEGF A) and tumor necrosis factor (TNF) genes is a promising link on the way to improve and develop more effective treatment strategies of the disease.

The aim of the study. To investigate the role of HTRA 1, VEGF A and TNF gene polymorphisms in the treatment of wet age-related macular degeneration.

Materials and methods. 162 people with diagnosed wet AMD took part in the investigation. They received anti-VEGF A therapy in the form of injections of aflibercept monthly for half a year. Structural changes of the eyes were studied using optical coherence tomography (OCT); polymerase chain reaction (PCR) studies were performed using a Bio-Rad CFX 96 apparatus (BioRad, USA) using a reagent package (Lytech, Russia). Statistical analysis of the obtained results was performed using a set of software packages Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and SPSS 23.0.

Results. It was revealed that the best prognostic significance in patients with the TC rs2010963 genotype of the VEGFA gene was registered during the analysis of OCT 2 (RR = 2.7; 95% CI 1.556 – 4.8), OCT 4 (RR = 2.9; 95% CI 1.7 – 5.03) and OCT 8 (RR = 2.6; 95% CI 1.6 – 4.12) sections, while in patients with the CC genotype these indicators in the OCT 2 section were: RR = 6.1; 95% CI 3.66 – 10.27; in OCT zone 4 RR=4.9; 95% CI 2.9 – 8.29, and in the OCT section 8: RR = 4.23; 95% CI 2.7 – 6.556, which indicates a more pronounced influence of the CC genotype. When analyzing rs1800629 of the TNF gene, the best prognostic significance of the GA genotype was established in the OCT 4 (RR = 1.77; 95% CI 1.218 – 2.56) and OCT 8 (RR=1.9; 95% CI 1.17 – 3.175) areas ($p < 0.05$), with the AA genotype in OCT 4 (RR = 3.77; 95% CI 2.17 – 6.58), OCT 8 (RR = 3.1; 95% CI 1.7 – 5.59) zones and when evaluating changes in visual acuity of patients with wet AMD (RR = 4.2; 95% CI 2 – 8.98). No statistically significant results were found in the evaluation of the HTRA1 gene rs11200638 ($p > 0.05$).

Conclusions. The data obtained in our study indicate a direct influence of the vascular endothelial growth factor A (rs2010963) and tumor necrosis factor (rs1800629) polymorphisms on the emergence of resistance to aflibercept. However, the study of this influence in the presence of the HTRA serine peptidase 1 gene rs11200638 requires further research.

Keywords: age-related macular degeneration, aflibercept, gene, polymorphism, HTRA1, VEGFA, TNF.

Відомості про авторів

1. Малачкова Наталія Валентинівна; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; +38(0432)57-03-60); кандидатка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри; +38(067)452-75-40, malachkovanataliia@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7899-379X>
2. Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; +38(0432)57-03-60); аспірант кафедри; +38(063)160-37-74) dr.osama.aljarrah@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9174-9508>



**N. Drobinska, O. Abrahamovych,
M. Abrahamovych, S. Tolopko, S. Guta,
R. Ivanochko**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Peculiarities of the Ukrainian Model of Fracture Risk Assessment (FRAX®) Among Patients with liver Cirrhosis Accompanied by Impaired Bone Mineral Density: Its Diagnostic and Prognostic Value

Introduction. Among the polymorbid lesions, patients with liver cirrhosis (LC) often have impaired bone mineral density (IBMD) [1, 8–10, 13, 21], the most severe manifestation of which is osteoporosis. However low-energy fractures are known to occur not only in the presence of osteoporosis, but also in case of osteopenia, and sometimes in case of normal bone mineral density (BMD). Diagnosis of bone lesions usually requires expensive and not always available laboratory and instrumental examinations.

For decades, scientists around the world have been working on solving this problem, elucidating etiological and pathogenetic mechanisms, researching cause-and-effect relationships, searching for improved and generally available methods of diagnosis, and, accordingly, prevention and treatment, which are extremely important economic and social elements in modern global health care system.

Among the factors causing bone fractures, several main ones have been figured out, which are the basis of the Fracture Risk Assessment (FRAX®) tool. Today, this is one of the most accessible risk assessment methods for the 10-year expectancy of fractures. This method can be used both with the use of BMD data or based only on patient anamnesis, namely gender, age, presence of fractures in the past, confirmed rheumatoid arthritis, possible secondary osteoporosis, use of glucocorticoids, bad habits (smoking, alcohol abuse), parental femur fracture, height and body weight (body mass index, BMI) [11].

Depending on the country of use and the system of providing medical care, there are certain differences in the thresholds according to the FRAX® model, which make it possible to immediately prescribe treatment, indicate the need of bones additional examination, or exclude necessity of both [4, 12]. Ukraine has implemented its own model of the FRAX® tool since 2016 [19], but the age-specific evaluation thresholds for Ukraine were first developed and launched only in 2019 [18].

Despite certain global achievements in the study of bone diseases, the problem of osteoporotic fractures and evaluation thresholds for intervention in patients with LC remains obscure so far; similarly, the Ukrainian FRAX® model was never used in patients with LC in Ukraine. This option determined the purpose of our study.

The aim of the study. To find out the peculiarities of the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment, its diagnostic and predictive value for its implementation in patients with liver cirrhosis accompanied with impaired bone mineral density.

Materials and methods. After signing voluntary consent to participate in the study, in compliance with the Helsinki Declaration of Human Rights and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, 90 patients with LC [17] of various etiologies were randomly assigned, among whom the majority (61.11 %) were patients with alcoholic LC.

27 of these participants were women and 63 – men at the age from 18 to 66 years (27 young adults (18–44 years old), 53 – middle-aged (45–59 years old) and 10 – elderly (60–74 years old)). All of them were receiving inpatient treatment at the Lviv Regional Hepatological Center (Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital") in 2016–2020.

The bone tissue condition was examined using calcaneal quantitative ultrasound (CQUS) [2] ("Sonost-2000" device). T-score was indicated, and if its value was < -1.0 standard deviation (SD), IBMD was diagnosed, or IBMD was excluded if T-score was ≥ -1.0 SD. If the T-score was within -1.0 and -2.5 SD, osteopenia was diagnosed, and if T-score was ≤ -2.5 SD, osteoporosis was detected [22].

Based on the obtained results, the patients were stratified into an experimental group (EG) (patients with IBMD

– 72 (80.00 %)), which was divided into two subgroups – EG A (patients with osteopenia – 46 (63.89 %)) and EG B (patients with osteoporosis – 26 (36.11 %)), and into the comparison group (CG) (patients with BMD within the normal range – 18 (20.00 %)) according to the bone tissue condition.

Examining the features of the Ukrainian FRAX® model and its diagnostic characteristics for bone disorders, an adapted online calculator [<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=uk#notes>] was used to obtain the percentage value of the 10-year probability of major osteoporotic fractures.

The following risk factors were analysed: gender (female and male), age (young (18–44 years old), middle-aged (45–59 years old) and elderly (60–74 years old)), presence of fractures in the anamnesis, diagnosed rheumatoid arthritis, possible secondary osteoporosis (this risk factor is inherent in all the examined participants due to liver damage), use of glucocorticoids at a dosage of 5.0 mg per day or more in terms of prednisolone for more than three months, femur fractures among parents, smoking, alcohol abuse (3 units or more per day), height (tall (170.0 cm or more for women; 175.0 cm or more for men), medium (155.0–169.0 cm for women and 160.0–174.0 cm for men), short (less than 155.0 cm for women and less than 160.0 cm for men)), body weight (BMI 18.5–24.9 kg/m² – normal, BMI 25.0–29.9 kg/m² – overweight). All investigated parameters were marked with "yes" or "no" signs.

To determine evaluation thresholds, the recommendations of V. Povoroznyuk and co-researchers [18] were used, which were based on the percentage values of the probability of osteoporotic fractures according to the age of the patients, without taking into account BMD (if the examinee was younger than 40 years old, the obtained values were estimated in correspondance to a 40-year-old person).

Due to the patients' age three thresholds were established: upper threshold, the percentage values above which make it possible to prescribe antiosteoporosis treatment without conducting additional examinations; intermediate values of fracture risk, which require additional investigation of bones state and the fracture risk reassessment; lower threshold, the percentage values below which do not entail an additional examination of BMD and, correspondingly, treatment (table 1) [18].

Table 1

The evaluation thresholds of the 10-year probability of osteoporotic fractures according to the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment for making a decision about the prescription of treatment or the necessity of additional bones examination

Age, years	Lower threshold, %	Upper threshold, %
1	2	3
40	2.40	6.60
45	2.70	7.30
50	3.10	8.10
55	3.50	9.10

Table 1 (continued)

1	2	3
60	4.00	10.00
65	4.40	11.00
70	5.00	12.00
75	6.00	13.00
80	6.70	13.00
85	6.90	13.00
90	6.00	12.00

Notes: Values above the upper threshold require the prescription of treatment; intermediate values of fracture risk including values of upper and lower thresholds are prerequisite for additional examination of BMD; values below the lower threshold do not require further examination or treatment.

The research was conducted in two stages. At the *first stage*, the features of the criteria (risk factors), which are used to calculate the cumulative percentage of the 10-year fracture probability (*first step*), and evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model (*second step*) among patients with LC with bone disorders were explored.

For this purpose, the incidence of features in groups were established. Their share of the total number of patients with LC was defined. Significant differences between groups were detected by R. Fisher's exact test calculating ($p < 0.050$) [16]. Stochastic associations between features and IBMD or its manifestations were investigated with the help of J. Yule's coefficient of association (YCA) and / or contingency coefficient (CC). A stochastic association was considered substantial if YCA was ≥ 0.50 or ≤ -0.50 and CC was ≥ 0.30 or ≤ -0.30 . A positive value of the coefficients indicated a direct association, and a negative value – a negative one [7, 23].

At the *second stage*, the risk factors of osteoporotic fractures and the evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model, which have certain peculiarities (have statistically significant difference, or a substantial direct stochastic association with a certain bone disorder), are selected to determine diagnostic characteristics (the diagnostic value (sensitivity and specificity), predictive value (positive and negative predictive values), likelihood ratio (positive and negative likelihood ratios)) (*first step*) [6, 15], and the most valuable (simultaneously confirmed by R. Fisher's exact test ($p < 0.050$) and have a substantial direct stochastic association with certain IBMD (YCA ≥ 0.50 and/or CC ≥ 0.30) – to determine the post-test probability of certain bone disorders among all patients with LC (*second step*) [15, 20]. The post-test probability was calculated on the basis of the pre-test probability (prevalence) of bone disorders (obtained using CQUS) and the likelihood ratio (obtained at the previous step of the study). The selected values of the pre-test probability of IBMD were 80.00 %, osteopenia – 51.11 %, osteoporosis – 28.89 %.

The obtained results are depicted using E. Bayes' theorem nomogram [3, 14], which is an advanced version of

T. Fagan’s nomogram [5] for a quick assessment of the applied test result, which indicates disease prevalence, likelihood ratio, test sensitivity and specificity.

Statistical processing of the research results was executed on a personal computer using the Microsoft Excel program and the Real Statistics Resource Pack add-in [24].

Results and discussion. The results of the *first stage*, dedicated to discovering the peculiarities of the fracture probability risk factors [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=uk#notes]. and the evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model [18], are shown in table 2.

Table 2

Characteristics of gender, age, previous fractures and other risk factors of fractures, evaluation thresholds according to the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment among patients with liver cirrhosis with impaired bone mineral density (including osteopenia and osteoporosis) and normal bone mineral density

Features	Total number of cases (n, %) N=90		Frequency of cases in the studied groups (n, %)								The result of R. Fisher’s exact test (p) and J. Yule’s coefficient of association (YCA)							
			EG (IBMD)						CG (normal BMD) N=18		EG (IBMD) – CG (normal BMD)		EGA (osteopenia) – CG (normal BMD)		EG B (osteoporosis) – CG (normal BMD)		EGA (osteopenia) – EG B (osteoporosis)	
			Total (IBMD) N=72		EGA (osteopenia) N=46		EG B (osteoporosis) N=26						p ₁	YCA ₁	p ₂	YCA ₂	p ₃	YCA ₃
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p	YCA	p ₁	YCA ₁	p ₂	YCA ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Female	27	30.00	22	81.48	14	51.85	8	29.63	5	18.52	1.000	0.07	1.000	0.06	1.000	0.07	1.000	-0.01
Male	63	70.00	50	79.37	32	50.79	18	28.57	13	20.63	1.000	-0.07	1.000	-0.06	1.000	-0.07	1.000	0.01
Young adults (18–44 years old)	27	30.00	22	81.48	16	59.26	6	22.22	5	18.52	1.000	0.07	0.769	0.16	0.738	-0.12	0.425	0.28
Middle-aged adults (45–59 years old)	53	58.89	42	79.25	25	47.17	17	32.08	17	32.08	1.000	-0.06	0.781	-0.14	1.000	0.09	0.458	-0.23
Elderly (60–74 years old)	10	11.11	8	80.00	5	50.00	3	30.00	2	20.00	1.000	0.00	1.000	-0.01	1.000	0.02	1.000	-0.03
Previous fractures	24	26.67	23	95.83	10	41.67	13	54.17	1	4.17	0.034*	0.78^	0.159	0.65^	0.002*	0.89^	0.019*	-0.57^
Rheumatoid arthritis	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-
Secondary osteoporosis	90	100.00	72	80.00	46	51.11	26	28.89	18	20.00	-	-	-	-	-	-	-	-
Use of glucocorticoids	6	6.67	5	83.33	2	33.33	3	50.00	1	16.67	1.000	0.12	3.000	-0.13	0.634	0.38	0.344	-0.48
Smoking	28	31.11	23	82.14	12	42.86	11	39.29	5	17.86	1.000	0.10	1.000	-0.04	0.361	0.31	0.192	-0.35
Alcohol abuse	77	85.56	62	80.52	40	51.95	22	28.57	15	19.48	0.719	0.11	0.703	0.14	1.000	0.05	1.000	0.10
Femur fractures among parents	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-
Tall height (170.0 cm or more for women; 175.0 cm or more for men)	31	34.44	23	74.19	15	48.39	8	25.81	8	25.81	0.407	-0.26	0.399	-0.25	0.525	-0.29	1.000	0.04
Medium height (155.0–169.0 cm for women and 160.0–174.0 cm for men)	53	58.89	45	84.91	28	52.83	17	32.08	8	15.09	0.188	0.35	0.272	0.32	0.222	0.40	0.802	-0.10
Short height (less than 155.0 cm for women and less than 160.0 cm for men)	6	6.67	4	66.67	3	50.00	1	16.67	2	33.33	0.595	-0.36	0.615	-0.28	0.558	-0.52^	1.000	0.27
Normal body weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²)	46	51.11	41	89.13	25	54.35	16	34.78	5	10.87	0.035*	0.55^	0.093	0.51^	0.036*	0.61^	0.625	-0.15
Overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²)	44	48.89	31	70.45	21	47.73	10	22.73	13	29.55	0.035*	-0.55^	0.093	-0.51^	0.036*	-0.61^	0.625	0.15

Table 2 (continued)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
Evolution thresholds	Values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model	14	15.56	13	92.86	4	28.57	9	64.29	1	7.14	0.286	0.58 [^]	1.000	0.24	0.031*	0.80 [^]	0.010*	-0.70 [^]
	Intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model	62	68.89	53	85.48	37	59.68	m	25.81	9	14.52	0.085	0.47	0.028*	0.61 [^]	0.542	0.23	0.100	0.44
	Values below the lower evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model	14	15.56	6	42.86	5	35.71	1	7.14	8	57.14	0.001*	-0.80 [^]	0.005*	-0.74 [^]	0.002*	-0.90 [^]	0.408	0.51 [^]

Notes: N – the total number of patients; n – the incident of the studied characteristic; % – relative frequency of cases and its percentage share in each group; p – the value of R. Fisher's exact test (EG and CG); p_1 – the value of R. Fisher's exact test (EG A and CG); p_2 – the value of R. Fisher's exact test (EG B and CG); p_3 – the value of R. Fisher's exact test (EG A and EG B); * – statistically significant difference between the frequency of cases in groups ($p < 0.050$); YCA – the value of J. Yule's coefficient of association to confirm the stochastic association between the feature and IBMD; YCA_1 – the value of J. Yule's coefficient of association to confirm the stochastic association between the feature and osteopenia; YCA_2 – the value of J. Yule's coefficient of association to confirm the stochastic association between the feature and osteoporosis; YCA_3 – the value of J. Yule's coefficient of association to confirm the stochastic association between the feature and osteoporosis in case of its negative value; [^] – a substantial direct stochastic association between the feature and a certain bone disorder ($YCA \geq 0.50$ or ≤ -0.50).

According to the results of the *first step*, there were 27 (30.00 %) women, 22 (81.48 %) of whom had IBMD, among all examined patients with LC. 14 (51.85 %) women had osteopenia, 8 (29.63 %) – osteoporosis, 5 (18.52 %) women's BMD was within the normal range. However, men predominated in the number of examined patients (63 (70.00 %) patients), 50 (79.37 %) of which had IBMD. 32 (50.79%) men had osteopenia, 18 (28.57%) – osteoporosis, and 13 (20.63%) men's BMD was within the normal range. The number of females and males did not statistically significantly differ among groups ($p > 0.050$), and the stochastic association between bone disorders and gender was not substantial ($YCA < 0.50$ and > -0.5).

The analysis of age showed that the majority of patients with LC were middle-aged (53 (58.89 %)), a bit less – young (27 (30.00 %)), the least – elderly (10 (11.11 %)). Among young patients IBMD was detected in 22 (81.48 %) of them, 16 (59.26 %) of whom had osteopenia, and 6 (22.22 %) had osteoporosis. 5 (18, 52 %) young patients had BMD within the normal range. 42 (79.25 %) middle-aged patients had IBMD (25 (47.17 %) – osteopenia; 17 (32.08 %) – osteoporosis), and 17 (32.08 %) participants had normal BMD. Among the elderly, the frequency of bone disorders was eight (80.00 %) cases (five (50.00 %) and three (30.00 %), respectively), and there was no IBMD in only two (20.00 %) cases. There was no significant difference between groups ($p > 0.050$) or substantial stochastic association between age and IBMD manifestations ($YCA < 0.50$ and > -0.5).

24 (26.67 %) patients with LC happened to have fractures in anamnesis. 23 (95.83%) of them had IBMD (10 (41.67 %) – osteopenia; 13 (54.17 %) – osteoporosis) and 1

(4.17%) – did not. There was a statistically significant difference in the frequency of cases in EG and CG ($p = 0.034$), as well as in EG B and CG ($p = 0.002$), and EG A and EG B ($p = 0.019$). Substantial direct stochastic association between the presence of previous fractures in the anamnesis and all the manifestations of IBMD (including osteopenia and osteoporosis) was found (EG and CG: $YCA = 0.78$; EG A and CG: $YCA = 0.65$; EG B and CG: $YCA = 0.89$). Comparing osteopenia and osteoporosis shows that previous fractures have association with osteoporosis (EG A and EG B: $YCA = -0.57$).

Any patient with LC has not been detected to have rheumatoid arthritis. On the other hand, due to liver damage, the probability of secondary osteoporosis is inherent in all (100.00 %) patients with LC.

Six (6.67 %) patients with LC were treated with glucocorticoids at a dosage of 5.0 mg per day or more at the time of examination, five (83.33 %) of them had IBMD (two (33.33 %) – osteopenia; three (50.00 %) – osteoporosis) and one (16.67 %) had BMD within the normal range. Neither statistically significant difference nor substantial stochastic association with the manifestations of IBMD was recorded ($p > 0.050$; $YCA < 0.50$ and > -0.5).

Smoking was a bad habit of 28 (31.11 %) patients with LC, 23 (82.14 %) of whom had IBMD (12 (42.86 %) – osteopenia; 11 (39.29%) – osteoporosis) and 5 (17.86%) – BMD within the normal range. There was no statistically significant difference between groups ($p > 0.050$) or substantial stochastic association of smoking with IBMD manifestations recorded ($YCA < 0.50$ and > -0.5).

Alcohol was a risk factor for 77 (85.56 %) patients with LC. 62 (80.52%) of them had IBMD (40 (51.95 %)

– osteopenia; 22 (28.57 %) – osteoporosis) and 15 (19.48 %) did not have bone disorders. There was no statistically significant difference between groups and no substantial stochastic association between excessive alcohol consumption and any manifestation of bone disorders ($p > 0.050$; YCA < 0.50 and > 0.5) recorded.

While studying the frequency of femur fractures among parents of patients with LC, not a single case was recorded.

31 (34.44 %) patients with LC were tall. 23 (74.19 %) of them had IBMD, in particular osteopenia – 15 (48.39 %) and osteoporosis – 8 (25.81 %), and 8 (25.81 %) had BMD within the normal range. Medium height was most frequently recorded among patients with LC (53 (58.89 %) cases). 45 (84.91 %) of them were detected to have IBMD (28 (52.83 %) – osteopenia; 17 (32.08 %) – osteoporosis), 8 (15.09 %) patients with LC of medium height had normal BMD. Among patients with LC, only six (6.67 %) were of short stature. Four (66.67 %) of them had IBMD (three (50.00 %) – osteopenia, one (16.67 %) – osteoporosis) and two (33.33 %) had normal BMD. In no case was the height statistically significantly different between the groups ($p > 0.050$), and only between osteoporosis and short height was a substantial negative stochastic association (YCA = -0.52).

When examining body weight, 46 (51.11 %) patients with LC were found to have normal body weight and 44 (48.89 %) were overweight. 41 (89.13 %) patients with IBMD (25 (54.35 %) patients with osteopenia and 16 (34.78 %) – with osteoporosis) and 5 (10.87 %) patients without IBMD were detected to have normal weight. On the contrary, 31 (70.45 %) patients with IBMD were overweight (21 (47.73 %) of them with osteopenia and 10 (22.73 %) – with osteoporosis) and 13 (29.55 %) – with BMD within the normal range. At the same time, the frequency of having normal body weight was statistically significantly different in EG and CG ($p = 0.035$) and in EG B and CG ($p = 0.036$). Substantial direct stochastic association between having normal body weight and bone disorders was found (EG and CG: YCA = 0.55; EG A and CG: YCA = 0.51; EG B and CG: YCA = 0.61). Overweight, which was also statistically significantly different in EG and CG ($p = 0.035$) and in EG B and CG ($p = 0.036$), was characterized by a substantial negative stochastic association with IBMD and its manifestations (EG and CG: YCA = -0.55; EG A and CG: YCA = -0.51; EG B and CG: YCA = -0.61), indicating that this feature is inherent in patients without bone disorders.

The *second step of the first stage* of the study showed the following results: the values above the upper evaluation threshold were observed in 14 (15.56 %) patients with LC. Among them, 13 (92.86 %) had IBMD (4 (28.57 %) – osteopenia; 9 (64.29 %) – osteoporosis) and only 1 (7.14 %) had no bone disorders. There was a statistically significant difference in the frequency of cases in EG B and CG ($p = 0.031$) and in EG A and EG B ($p < 0.010$). Substantial stochastic association between values above the upper evaluation threshold and IBMD (EG and CG: YCA = 0.58), and osteoporosis in particular, was recorded (EG B and CG: YCA = 0.80; EG A and EG B: YCA = -0.70).

The intermediate values of fracture risk were indicated in 62 (68.89 %) patients with LC. 53 (85.48 %) of them had bone disorders, and most frequently they were patients with osteopenia (37 (59.68 %)). Osteoporosis was present in 16 (25.81 %) patients, and the smallest number of examined patients with intermediate values of fracture risk was found in CG (9 (14.52 %)). Only the frequency of cases in EG A and CG was statistically significantly different ($p = 0.028$), and a substantial direct stochastic association was recorded only between intermediate values of fracture risk and osteopenia (EG A and CG: YCA = 0.61).

The values below the lower evaluation threshold were recorded for 14 (15.56 %) patients with LC. IBMD was present in six (42.86 %), while osteopenia was observed in five (35.71 %). The values below the lower evaluation threshold were recorded least often for patients with osteoporosis (one case (7.14 %)), and most often for patients without IBMD (eight (57.14 %)). A statistically significant difference between EG and CG ($p = 0.001$), as well as EG A and CG ($p = 0.005$), and EG B and CG ($p = 0.002$) was noted. The values below the lower evaluation threshold are characterized by substantial negative stochastic association with all manifestations of IBMD (EG and CG: YCA = -0.80; EG A and CG: YCA = -0.74; EG B and CG: YCA = -0.90), suggesting that the values below the lower evaluation threshold most likely indicate BMD to be within the normal range.

So, the risk factors for osteoporotic fractures in patients with LC were detected with frequency of 0.00–100.00 %, and the evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model – with a frequency of 15.56–68.89 %. None of the patients had a history of confirmed rheumatoid arthritis and a femur fracture among their parents, but due to the presence of liver damage, all patients with LC had risk of secondary osteoporosis (100.00 %), most of them had intermediate values of fracture risk (68.89 %), and the rest – with the same frequency had values both above upper and below lower evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model.

Although patients with bone disorders were more predisposed to osteoporotic fractures due to mentioned risk factors, significant differences were found between the frequency of previous fractures in patients with IBMD and normal BMD, osteoporosis and normal BMD, and osteopenia and osteoporosis; between the frequency of cases of normal body weight, as well as overweight in LC patients with IBMD and normal BMD, and osteoporosis and normal BMD. The evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model also differed significantly: values above the upper evaluation threshold – in patients with osteoporosis and normal BMD, and in patients with osteopenia and osteoporosis; intermediate values of fracture risk – in patients with osteopenia and normal BMD; values below the lower evaluation threshold – in patients with all manifestations of IBMD and normal BMD.

Bone disorders had a substantial direct stochastic association in the following cases: IBMD in general – with the presence of previous fractures in the anamnesis, normal

body weight and values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model; osteopenia – with the presence of previous fractures in the anamnesis, normal body weight and intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model; osteoporosis – with the presence of previous fractures in the anamnesis, normal body weight and values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model.

In addition, all manifestations of bone disorders were detected to have substantial negative stochastic association with overweight and values below the lower evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model, as well as osteoporosis with short height. As a result, BMD can be suggested to be within the normal range.

The results of the *second stage* of the study are shown in the table 3.

Table 3

Diagnostic characteristics of fracture risk factors and evaluation thresholds according to the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment in patients with liver cirrhosis with impaired bone mineral density including osteopenia and osteoporosis

Features		Studied groups	TP	FN	FP	TN	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-	DA, %	p_1	p_2	YCA	CC
Fracture risk factors	Previous fractures	EG	23	49	1	17	31.94	94.44	95.83	25.76	5.75	0.72	44.44	0.034*	0.019*	0.78^	0.24
		EG A	10	36			21.74		90.91	32.08	3.91	0.83	42.19	0.159		0.65^	0.19
		EG B	13	13			50.00		92.86	56.67	9.00	0.53	68.18	0.002*		0.89^	0.47^
	Normal body weight (BMI 18.5–24.9 kg/m ²)	EG	41	31	5	13	56.94	72.22	89.13	29.55	2.05	0.60	60.00	0.035*	0.625	0.55^	0.23
		EG A	25	21			54.35		83.33	38.24	1.96	0.63	59.38	0.093		0.51^	0.24
		EG B	16	10			61.54		76.19	56.52	2.22	0.53	65.91	0.036*		0.61^	0.33^
	Overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m ²)	EG	31	41	13	5	43.06	27.78	70.45	10.87	0.60	2.05	40.00	0.035*	0.625	-0.55	-0.23
		EG A	21	25			45.65		61.76	16.67	0.63	1.96	40.63	0.093		-0.51	-0.24
		EG B	10	16			38.46		43.48	23.81	0.53	2.22	34.09	0.036*		-0.61	-0.33
Evaluation thresholds	Values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model Intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model	EG	13	59	1	17	18.06	94.44	92.86	22.37	3.25	0.87	33.33	0.286	0.010*	0.58^	0.14
		EG A	4	42			8.70		80.00	28.81	1.57	0.97	32.81	1.000		0.24	0.05
		EG B	9	17			34.62		90.00	50.00	6.23	0.69	59.09	0.031*		0.80^	0.34^
	Values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model Intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model	EG	53	19	9	9	73.61	50.00	85.48	32.14	1.47	0.53	68.89	0.085	0.100	0.47	0.20
		EG A	37	9			80.43		80.43	50.00	1.61	0.39	71.88	0.028*		0.61^	0.30^
		EG B	16	10			61.54		64.00	47.37	1.23	0.77	56.82	0.542		0.23	0.11
	Values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model	EG	6	66	8	10	8.33	55.56	42.86	13.16	0.19	1.65	17.78	0.001*	0.408	-0.80	-0.40
		EG A	5	41			10.87		38.46	19.61	0.24	1.60	23.44	0.005*		-0.74	-0.38
		EG B	1	25			3.85		11.11	28.57	0.09	1.73	25.00	0.002*		-0.90	-0.49

Notes: TP – true positive test results; FN – false negative test results; FP – false positive test results; TN – true negative test results; Se – sensitivity; Sp – specificity; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; LR+ – positive likelihood ratio; LR- – negative likelihood ratio; DA – diagnostic accuracy; p_1 – the value of R. Fisher’s exact test if studied groups compared with the comparison group (EG and CG; EG A and CG; EG B and CG); p_2 – the value of R. Fisher’s exact test if comparing EG A with EG B; * – statistically significant difference between the frequency of cases in groups ($p < 0.050$); YCA – the value of J. Yule’s coefficient of association to confirm the stochastic association between the studied feature and a certain bone disorder; CC – the value of the contingency coefficient to confirm the stochastic association between the studied feature and a certain bone disorder; ^ – a substantial direct stochastic association between the studied feature and a certain bone disorder ($YCA \geq 0.50$ or $CC \geq 0.30$).

The first step of the second stage. There were more cases of fracture in the anamnesis of patients with IBMD than in patients without IBMD (EG and CG: $p = 0.034$), and more often in patients with osteoporosis than in patients with normal BMD or osteopenia (EG B and CG: $p = 0.010$; EG A and EG B: $p = 0.019$), and significant direct stochastic association was observed with IBMD overall ($YCA = 0.58$) including osteopenia ($YCA = 0.65$; $CC = 0.19$) and osteoporosis ($YCA = 0.89$; $CC = 0.47$). Therefore, diagnostic test indicators were studied for IBMD including osteopenia and osteoporosis. Sensitivity of previous fractures for IBMD is 31.94%, for osteopenia – 21.74 %,

for osteoporosis – 50.00 %; specificity – 94.44 % for each of the manifestations of IBMD. Positive predictive value of the factor for IBMD is 95.83 %, for osteopenia – 90.91 %, for osteoporosis – 92.86 %, and negative predictive values are 25.76 %, 32.08 %, and 56.67 %, respectively. Positive likelihood ratio for IBMD corresponds to 5.75, for osteopenia – 3.91, for osteoporosis – 9.00; negative likelihood ratio for IBMD is 0.72, for osteopenia – 0.83, and for osteoporosis – 0.53.

Normal body weight was significantly more common for patients with IBMD, including patients with osteoporosis, than for patients with normal BMD (EG and CG:

$p = 0.035$; EG A and CG: $p = 0.036$), and has substantial direct stochastic association with IBMD (YCA = 0.55), including osteoporosis (YCA = 0.61; CC = 0.33). Sensitivity of the factor for IBMD is 56.94 %, for osteoporosis – 61.54 %; specificity – 72.22 % for both. Positive predictive value of normal body weight for IBMD is 89.13 %, for osteoporosis it is 76.19 %, and negative predictive values are 29.55 % and 56.52 %, respectively. Positive likelihood ratio for IBMD corresponds to 2.05, for osteoporosis – 2.22; negative likelihood ratio for IBMD is 0.60 and for osteoporosis – 0.53.

Overweight, on the contrary, was significantly more often recorded in patients with BMD within normal range than in patients with IBMD, including osteoporosis (EG and CG: $p = 0.035$; EG A and CG: $p = 0.036$), and the stochastic association was substantial but negative for all manifestations of bone disorders (EG and CG: YCA = -0.55; EG A and CG: YCA = -0.51; EG B and CG: YCA = -0.61, CC = -0.33), which indicates that this feature most likely denotes normal BMD rather than IBMD manifestations.

The analysis of evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model confirmed that values above the upper threshold are significantly more often observed in patients with osteoporosis than in patients with normal BMD and osteopenia (EG B and CG: $p = 0.031$; EG A and EG B: $p < 0.010$), and substantial direct stochastic association exists between the upper threshold and IBMD (YCA = 0.58), including osteoporosis (YCA = 0.80; CC = 0.34). The sensitivity of values above the upper evaluation threshold for IBMD is 18.06 %, for osteopenia – 8.70 %, for osteoporosis – 34.62 %; specificity – 94.44 % for each of the manifestations of bone disorders. Predictive value indicators are following: positive predictive value for IBMD – 92.86 %, for osteopenia – 80.00 %, for osteoporosis – 90.00 %; negative predictive values are 22.37 %, 28.81 % and 50.00 %, respectively. Positive likelihood ratio for IBMD is 3.25, for osteopenia – 1.57, for osteoporosis – 6.23; negative likelihood ratios are 0.87, 0.97 and 0.69, respectively.

According to the Ukrainian FRAX® model, patients with osteopenia significantly more often had intermediate values of fracture risk than patients with normal BMD (EG A and CG: $p = 0.028$), and there was substantial direct stochastic association only with osteopenia (EG A and CG: YCA = 0.61; CC = 0.30), therefore, the value of intermediate values of fracture risk is significant only for osteopenia. Sensitivity of intermediate values of fracture risk for osteopenia reaches 80.43 %; specificity – 50.00 %; positive predictive value – 80.43 %; negative predictive value – 50.00 %; positive likelihood ratio is 1.61; negative likelihood ratio is 0.39.

Values below the lower evaluation threshold were significantly more frequently elicited among patients without IBMD than among patients with bone disorders (EG and CG: $p = 0.001$; EG A and CG: $p = 0.005$; EG B and CG: $p = 0.002$), and substantial stochastic association was negative with all manifestations of IBMD (EG and CG: YCA = -0.80; CC = -0.40; EG A and CG: YCA =

-0.74; CC = -0.38; EG B and CG: YCA = -0.90; CC = -0.49). Sensitivity for IBMD is 8.33 %, for osteopenia – 10.87 %, for osteoporosis – 3.85 %; and specificity is 55.56 % for each of the manifestations of IBMD. Positive predictive value for IBMD is 42.86 %, for osteopenia – 38.46 %, for osteoporosis – 11.11 %; negative predictive values are 13.16 %, 19.61 % and 28.57 %, respectively. Positive likelihood ratio for IBMD is 0.19, for osteopenia – 0.24, for osteoporosis – 0.09; negative likelihood ratios are 1.65, 1.60, and 1.73, respectively. The obtained results of diagnostic characteristics of values below the lower evaluation threshold for each of the IBMD manifestations are very low, but the significant differences with a margin of error of 0.10–0.20 % and the presence of a very strong negative stochastic association with all bone disorders suggest that values below the lower evaluation threshold are most likely typical for BMD within normal range.

To determine the post-test probability of bone disorders in the second step of the second stage, markers were selected which were simultaneously confirmed by several criteria of statistical reliability. Among the risk factors for fractures and the evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model, the most valuable markers are following: the presence of previous fractures in the anamnesis – for IBMD in general and osteoporosis in particular, normal body weight – for IBMD in general and osteoporosis in particular, values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model – for osteoporosis, intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model – for osteopenia.

If a patient with LC has 80.00 % probability of IBMD and 28.89 % probability of osteoporosis before the test, then if there are previous fractures in anamnesis, the post-test probability of IBMD reaches 95.83 % (positive likelihood ratio is 5.75), and of osteoporosis – 78.52 % (positive likelihood ratio is 9.00). If there is no previous fractures in patient's anamnesis, the post-test probability of IBMD will still remain rather high and will be 74.24 % (negative likelihood ratio is 0.72), while the post-test probability of osteoporosis will be only 17.70 % (negative likelihood ratio is 0.53) (fig. 1, 2).

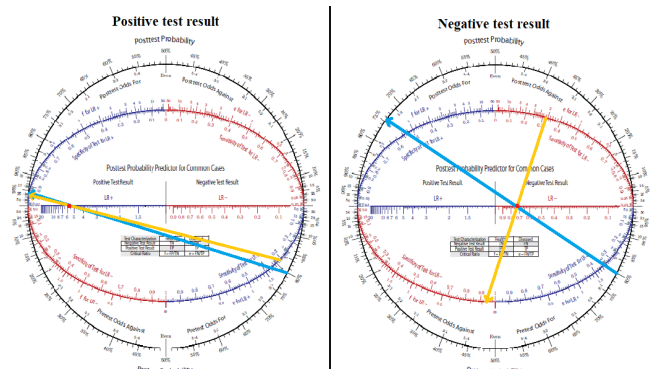


Fig. 1. The post-test probability of impaired bone mineral density in the presence and absence of previous fractures in the anamnesis.

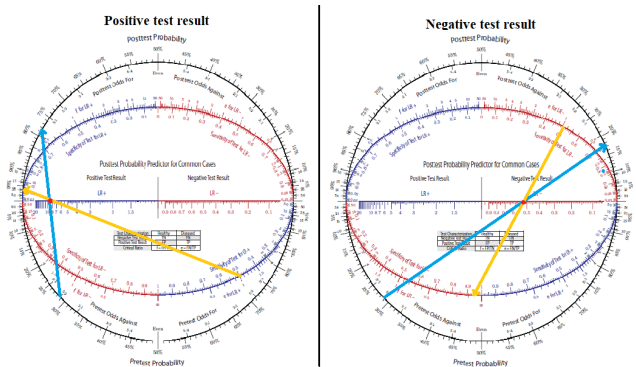


Fig. 2. The post-test probability of osteoporosis in the presence and absence of previous fractures in the anamnesis.

Notes: → – sensitivity and specificity of the test; → – post-test probability of IBMD in case of 80.00 % IBMD prevalence (fig. 1), and post-test probability of osteoporosis in case of 28.89 % osteoporosis prevalence (fig. 2).

If the pre-test probability of IBMD is 80.00 %, and positive and negative likelihood ratios are 2.05 and 0.60, respectively, then the probability of IBMD in a patient with LC who has normal body weight will be equal to 89.13 %, and in the absence of normal body weight, the probability of IBMD will be 70.45 % (fig. 3). For osteoporosis, normal body weight has positive likelihood ratio of 2.22, and negative likelihood ratio of 0.53. Therefore, if the pre-test probability of osteoporosis in patients with LC has a value of 28.89 %, then in the presence of normal body weight, the probability of this diagnosis will be 47.37 %, and in the absence of normal body weight, the probability of osteoporosis will be equal to 17.79 % (fig. 4).

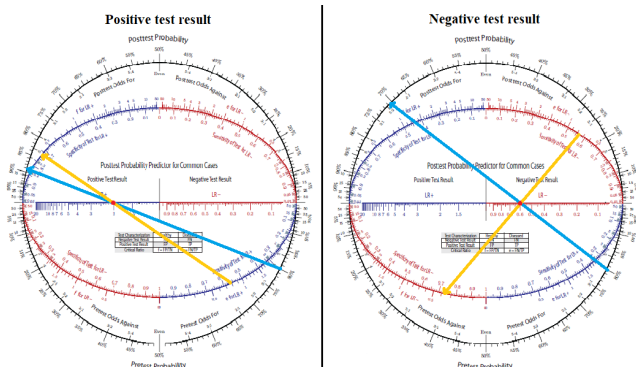


Fig. 3. The post-test probability of impaired bone mineral density in the presence and absence of normal body weight.

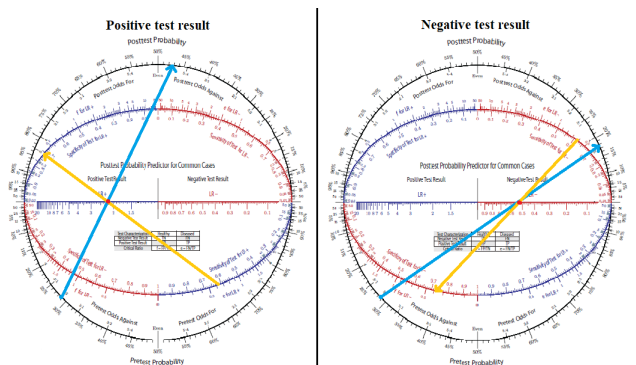


Fig. 4. The post-test probability of osteoporosis in presence and absence of normal body weight.

Notes: → – sensitivity and specificity of the test; → – post-test probability of IBMD in case of 80.00 % IBMD prevalence (fig. 3), and post-test probability of osteoporosis in case of 28.89 % osteoporosis prevalence (fig. 4).

If the value of the obtained test result is above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model, there will be 71.68 % probability of osteoporosis (positive likelihood ratio is 6.23), and if the value above the upper evaluation threshold is not recorded, then the probability of osteoporosis will be quite low and will be 21.95 % (negative likelihood ratio is 0.69) (fig. 5).

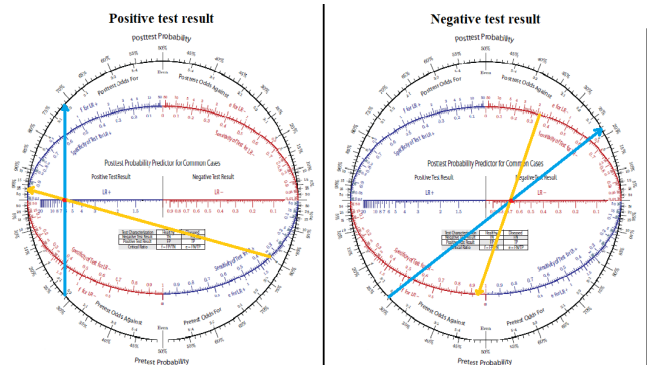


Fig. 5. The post-test probability of osteoporosis in the presence and absence of values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment.

Notes: → – sensitivity and specificity of the test; → – post-test probability of osteoporosis in case of 28.89 % osteoporosis prevalence.

The pre-test probability of osteopenia in patients with LC according to the results of CQUS is 51.11 %. If positive likelihood ratio for intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model is known to be 1.61, then in case of intermediate values of fracture risk detection in patient with LC, the probability of osteopenia will be 62.71 %. Negative likelihood ratio (0.39) indicates that if there have been no intermediate values of fracture risk recorded, the post-test probability of osteopenia is much lower than before the test, and is equal to 29.03 % (fig. 6).

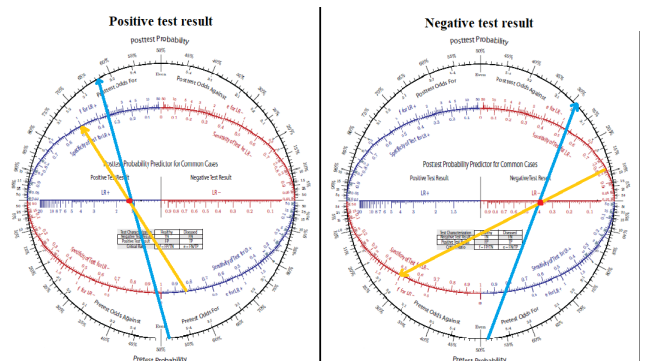


Fig. 6. The post-test probability of osteopenia in the presence and absence of intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment

Notes: → – sensitivity and specificity of the test; → – post-test probability of osteopenia in case of 51.11 % osteopenia prevalence.

So, the discovered fracture risk factors and evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model are mainly single-vector markers, i.e. those that either confirm the diagnosis if they are detected, or deny it if they are absent.

Valuable for confirming IBMD in general are the highly specific previous fractures and the medium specific normal body weight of a patient with LC. To eliminate osteopenia, medium-specific intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model are valuable. For osteoporosis, highly specific previous fractures, weakly sensitive but medium-specific normal body weight, and highly specific values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model are valuable, which, if present, are most likely to confirm the diagnosis of osteoporosis. Overweight, and especially the values below the lower evaluation threshold, is most likely characteristic of BMD within normal range.

Conclusions. The use of the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment (FRAX®) for patients with liver cirrhosis accompanied with impaired bone mineral density has certain peculiarities and value. In particular, presence of previous fractures in the anamnesis will most likely confirm impaired bone mineral density in general and osteoporosis in particular.

The presence of normal body weight might indicate impaired bone mineral density, while its absence indicate the absence of osteoporosis. The presence of values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model will make it possible to correctly diagnose osteoporosis and prescribe the appropriate treatment. Intermediate values of fracture risk, which require additional examination of the bones state, deny the diagnosis of osteopenia, if absent.

References

1. Abrahamovych MO, Farmaha ML. Treatment of the liver cirrhosis: modern principles, considering syntropic co- and mulAbrahamovych MO, Farmaha ML. Treatment of the liver cirrhosis: modern principles, considering syntropic co- and multimorbid lesions of other organs and systems of organs. Lviv Clinical Bulletin. 2013;2(2):37-45). (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2013.02.037>
2. Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray Osteodensitometry, and dual-energy X-ray Absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Lviv Clinical Bulletin. 2017;1(17):32-37). (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
3. Abushouk AI. Evolution of Fagan's Nomogram; a Commentary. Emerg (Tehran). 2016;4(3):114-115.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2359-81. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
5. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975; 293:257. <https://doi.org/10.1056/NEJM197507312930513>
6. Gadetska S, Dubnitskiy V, Khodyrev A. Specialized programmable calculator for laboratory test clinical informativeness estimate. Adv Inf Syst. 2020;4(2):80-4. <https://doi.org/10.20998/2522-9052.2020.2.12>. (Ukrainian) <https://doi.org/10.20998/2522-9052.2020.2.12>
7. Gamma Coefficient (Goodman and Kruskal's Gamma) & Yule's Q [Internet]. <https://www.statisticshowto.com/gamma-coefficient-goodman-kruskal/>
8. Gokcan H, Akdogan M, Demir SO, Kacar S, Cam P, Kaplan M et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients. Hepatol Forum. 2020;2:48-52. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0007>
9. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. Liver Int. 2018;38(5):776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
10. Jeong H, Kim D. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(17):4270. <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
11. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School. 2007. Available from: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
12. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
13. Khadim M, Mubashir W, Irshad A, Hospital S, Khan RY. Prevalence of Osteoporosis in Liver Cirrhosis. Asian J Multidiscip Stud. 2019;7(9):2348-7186.
14. Marasco J, Beach P, Doerfler R, Roschier L. Doc, What Are My Chances? UMAP Journal. 2011;32:279-98.
15. Mandell BF. Understanding medical tests and test results. MSD Manual Professional Version; 2021; Modified 2022:1-5. <https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/understanding-medical-tests-and-test-results>
16. McDonald JH. Book: Biological Statistics (McDonald). Open Education Resource (OER) LibreTexts Project (<https://LibreTexts.org>) 2022:270. [https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Book%3A_Biological_Statistics_\(McDonald\)](https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Book%3A_Biological_Statistics_(McDonald))
17. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 271 dated 13.06.2005 "On approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "Gastroenterology". <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0271282-05#Text> (Ukrainian)
18. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA et al. Ukrainian FRAX: criteria for diagnostics and treatment of osteoporosis. Pain Joints Spine 2019;9(4):9-16.
19. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. Ukrainian Version of FRAX: from Creation to Validation. Bol', sustavy, pozvonočnik. 2016;(3):5-14. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000>. (Ukrainian).

20. Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding the properties of diagnostic tests - Part 2: Likelihood ratios. *Perspect Clin Res.* 2018;9(2):99-102. https://doi.org/10.4103/picr.PICR_41_18
21. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2983-4>
22. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep.* 1994;843:5-6. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
23. Yule GU. On the methods of measuring association between two attributes. *J R Stat Soc.* 1912;75(6):579. <https://doi.org/10.2307/2340126>
24. Zaitontz C. *Real Statistics Using Excel.* 2020. www.real-statistics.com

The article was received by the journal on 08.09.2022

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Peculiarities of the Ukrainian Model of Fracture Risk Assessment (FRAX®) Among Patients with Liver Cirrhosis Accompanied by Impaired Bone Mineral Density: Its Diagnostic and Prognostic Value

N. Drobinska, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych, S. Tolopko, S. Guta, R. Ivanochko

Introduction. The problem of osteoporotic fractures and the evaluation thresholds for intervention in patients with liver cirrhosis (LC) remains obscure so far. Ukrainian model of fracture risk assessment (FRAX®) has never been implemented among patients with LC in Ukraine.

The aim of the study. To find out the peculiarities of the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment, its diagnostic and prognostic value for implementation among patients with liver cirrhosis accompanied by impaired bone mineral density.

Materials and methods. 90 patients with LC (27 women and 63 men aged 18 to 66 years) were randomly assigned into the study. Stratification into groups was based on information about bone condition. 72 patients were included into an experimental group (EG, patients with impaired bone mineral density (IBMD), which was divided into two subgroups – EG A (patients with osteopenia, 46) and EG B (patients with osteoporosis, 26). Control group (CG) included 18 patients without IBMD.

The peculiarities of the fracture risk factors and evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model (2019) among patients with LC with bone disorders were established (significant differences between frequency of features in groups and substantial stochastic associations of features with IBMD or its manifestations were investigated). The diagnostic characteristics (diagnostic value, predictive value, likelihood ratio) of the detected features for IBMD in general, osteopenia and osteoporosis in particular, were revealed, and after that the post-test probability of certain bone disorders was determined among all patients with LC in the case of applying the identified features.

The results. It was found that although most of the risk factors occurred more often in patients with bone disorders, significant differences were detected only between the frequency of previous fractures in EG and CG, including EG B and CG, and EG A and EG B; between the frequency of cases of normal body weight, as well as overweight in EG and CG, including EG B and CG. The evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model also differed significantly: the values above the upper evaluation threshold – in EG B and CG and in EG A and EG B; the intermediate values of fracture risk – in EG A and CG; the values below the lower evaluation threshold – in EG and CG, as well as in EG A and CG and in EG B and CG, including. Bone disorders had a substantial direct stochastic association in the following cases: IBMD in general – with the previous fractures, normal body weight and values above the upper evaluation threshold; osteopenia – with the previous fractures, normal body weight and intermediate values of fracture risk; osteoporosis – with the previous fractures, normal body weight and values above the upper evaluation threshold. All manifestations of bone disorders had substantial negative stochastic association with overweight and values below the lower evaluation threshold, as well as osteoporosis with short height (indicates that features are inherent for normal bone mineral density).

It was found out that fracture risk factors and evaluation thresholds according to the Ukrainian FRAX® model are mainly single-vector markers, since they can confirm the disease being detected, or deny it in the case they are absent. The previous fractures are highly specific for IBMD, especially for osteoporosis, and can be useful for confirming these disorders being present in patient with LC. The normal body weight is medium-specific for IBMD and for osteoporosis, but can be more useful for indicating IBMD if it is present, and excluding osteoporosis being

absent. The values above the upper evaluation threshold according to the Ukrainian FRAX® model are highly specific for osteoporosis and can confirm osteoporosis being present. The intermediate values of fracture risk according to the Ukrainian FRAX® model are medium-specific for osteopenia, but can be more useful for excluding osteopenia if they are absent. The overweight, especially the values below the lower evaluation threshold, will most likely indicate normal bone mineral density.

Conclusions. The use of the Ukrainian model of Fracture Risk Assessment (FRAX®) has certain peculiarities and can be valuable tool for detecting or excluding impaired bone mineral density in patients with liver cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, osteopenia, osteoporosis, Fracture Risk Assessment, Ukrainian FRAX, intervention threshold.

Особливості української моделі оцінки ризику перелому (Fracture Risk Assessment – FRAX®) у хворих на цирроз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та її діагностична і прогностична цінність

**Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, С. І. Гута,
Р. Б. Іваночко**

Вступ. Проблему остеопорозних переломів і меж втручання у хворих на цирроз печінки (ЦП) досі не розв'язано, а використання української моделі оцінки ризику перелому (FractureRiskAssessment – FRAX®) у хворих на ЦП в Україні не вивчали взагалі.

Мета. З'ясувати особливості української моделі оцінки ризику перелому, її діагностичну й передбачувальну цінність для застосування у хворих на цирроз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали й методи. Після підписання добровільної згоди на участь у дослідженні, із дотриманням Гельсінкської декларації прав людини та Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, в рандомізований спосіб у дослідження залучено 90 хворих на ЦП (27 жінок і 63 чоловіки віком від 18 до 66 років), які у період з 2016 до 2020 року лікувались у Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Стратифікація на групи відбувалась на основі інформації про стан кісток. 72 хворих увійшли в дослідну групу (ДГ) (хворі з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ), яку поділено на дві підгрупи – ДГ А (хворі з остеопенією (46)) і ДГ Б (хворі на остеопороз (26)). Групу порівняння (ГП) сформовано з 18 хворих без ПМЩКТ.

Вивчаючи особливості української моделі FRAX® (2019), виявляли статистично достовірні відмінності між групами та наявність істотного стохастичного зв'язку з певним ураженням кісток чинників ризику переломів (стать, вік, наявність попередніх переломів, ревматоїдний артрит у анамнезі, вторинний остеопороз, використання глюкокортикоїдів, переломи стегнової кістки у батьків, шкідливі звички (куріння і зловживання алкоголем), зріст і маса тіла) та меж втручання (верхня межа, показники вище якої дають змогу призначати антиостеопорозне лікування, не проводячи додаткові обстеження; проміжні показники ризику переломів, які є підставою для додаткового дослідження, і нижня межа, показники нижче якої можуть свідчити, що немає потреби в додатковому дослідженні структури кісток і відповідно в лікуванні) без урахування показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Після цього визначали діагностичні характеристики (діагностичну й передбачувальну цінність, відношення правдоподібності) виявлених ознак для ПМЩКТ загалом і остеопенії й остеопорозу зокрема та посттестову ймовірність певного ураження кісток серед усіх хворих на ЦП у разі застосування їх.

Результати. Виявлено, що хоча більшість чинників ризику частіше траплялася у хворих із ураженням кісток, достовірні відмінності зафіксовані лише між частотою попередніх переломів у ДГ і ГП, у тому числі ДГ Б і ГП та ДГ А і ДГ Б; між частотою випадків нормальної маси тіла, а також надмірної маси тіла у хворих ДГ і ГП, у тому числі ДГ Б і ГП. Межі втручання відповідно до української моделі FRAX® також достовірно відрізнялися: верхня межа – у хворих ДГ Б і ГП та у хворих ДГ А і ДГ Б; проміжні показники – у хворих ДГ А і ГП; нижня межа – у хворих ДГ і ГП, а також у хворих ДГ А і ГП й ДГ Б і ГП в тому числі. Ураження кісток мали істотний прямий стохастичний зв'язок у таких випадках: ПМЩКТ загалом – із наявністю попередніх переломів у анамнезі, нормальною масою тіла та верхньою межею втручання згідно з українською моделлю FRAX®; остеопенія – із наявністю попередніх переломів у анамнезі, нормальною масою тіла та проміжними показниками ризику остеопорозних переломів згідно з українською моделлю FRAX®; остеопороз – із наявністю попередніх переломів у анамнезі, нормальною масою тіла й верхньою межею втручання

згідно з українською моделлю FRAX®. Окрім цього, виявлено істотний обернений стохастичний зв'язок між усіма проявами ураження кісток і надмірною масою тіла та нижньою межею втручання згідно з українською моделлю FRAX®, а також між остеопорозом і низьким зростом, що вказує на характерність цих ознак для МЩКТ у межах норми.

З'ясовано, що чинники ризику переломів і межі втручання відповідно до української моделі FRAX® переважно є одновекторними маркерами, тобто такими, що або підтверджують хворобу в разі виявлення їх, або спростовують наявність хвороби, якщо їх немає. Цінними для підтвердження ПМЩКТ загалом є високоспецифічна наявність попередніх переломів і середньоспецифічна нормальна маса тіла хворого на ЦП. Для виключення остеопенії цінними є середньоспецифічні проміжні показники ризику переломів відповідно до української моделі FRAX®. Для остеопорозу цінними є високоспецифічна наявність попередніх переломів, слабкочутлива, але середньоспецифічна нормальна маса тіла й високоспецифічні показники вище верхньої межі втручання відповідно до української моделі FRAX®, що за наявності найімовірніше підтвердять діагноз остеопорозу. Наявність у хворого надмірної маси тіла, а особливо – нижньої межі втручання, найімовірніше вказуватиме на МЩКТ у межах норми.

Висновки. Застосування української моделі оцінки ризику перелому має певні особливості та може бути цінною для виявлення чи виключення порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цироз печінки, завдяки чому можна обрати правильну тактику курації такого хворого.

Ключові слова: цироз печінки, остеопенія, остеопороз, українська модель FRAX®, оцінка ризику перелому, межі втручання.

Information about the authors

1. Drobinska Nataliia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38 (032) 276-97-63); Assistant Professor; 79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(093)112-59-91; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
2. Abrahamovych Orest; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38 (032) 276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; + 38 050 665 29 95, +38 (032) 270-44-20); docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Abrahamovych Maryana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38 (032) 236-84-19); Doctor of Medical Sciences, Professor; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38 050 500 74 77, +38 (032) 270-44-20); marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
4. Tolopko Solomiia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38 (032) 236-84-19); Associate Professor, PhD; 79019, Lviv, 16 Masaryk str.; +38(096)753-10-34; solomia_tol@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4940-3850>
5. Guta Solomiia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor, PhD; 79034, Lviv, 5 Ozhynova str., кв. 11; +38(097)852-22-00; solomia.guta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7943-0139>
6. Ivanochko Ruslana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor, PhD; 79022, Lviv, 67 Krychevskoho str.; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>.



**L. Kobak, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych,
R. Ivanochko, V. Chemes**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Circulatory System Organs Comorbid Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Nature and Frequency; Characteristics Depending on Gender, Age and Disease Duration

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology, which is characterized by the hyperproduction of organ-nonspecific antibodies to the different components of the cell nucleus with the development of immunoinflammatory damage of the tissues and internal organs [13].

For a long time, SLE was considered a rare disease, but the results of the recent studies disprove this [6]. There is a global trend of increasing both the prevalence and morbidity of SLE. Over the past decades, the number of new cases has almost tripled. This is probably due primarily to the quicker recognition of mild forms of the disease [8]. According to experts, the prevalence of SLE is 30–50 per 100,000, with approximately 500,000 patients in Europe and 250,000 in the United States of America (USA) [13]. The women to men SLE frequency ratio is on average 10–15:1 [12]. SLE can develop at any age [10] and has a tendency to debut later in men (at the age of 50–70 years) than in women (at the age of 30–50 years) [12].

SLE has numerous clinical manifestations and an unpredictable course, often lasting for several months or years, with alternating remissions and exacerbations [5]. Several organs can be affected simultaneously with different degrees of severity, which leads to the occurrence of comorbid lesions associated with the treatment and actually the disease [1], including cardiovascular diseases [2], metabolic syndrome, osteoporosis, infections and malignant neoplasms, diseases of the musculoskeletal, nervous systems, kidneys, eyes, gastrointestinal tract, and chronic lung diseases [3, 4, 9, 11]. The presence of comorbid lesions in case of SLE can significantly increase the mortality from all causes [7, 16]. Damage of the circulatory system organs is one of the main causes of death in SLE patients [14].

Improving the life quality of the patients largely depends on timely, completeness of the diagnosis and treatment of SLE, taking into account the characteristics of the circulatory system organs comorbid lesions, in particular, depending on the gender, age and disease duration, which obliges us to perform this study.

The aim of the study. To find out the nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions in patients with systemic lupus erythematosus, to characterize them depending on the gender, age and the disease duration.

Materials and methods. To perform the study after signing the voluntary consent to participate, in accordance with the requirements of Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, in a randomized manner with preliminary stratification by the presence of SLE (the diagnosis was made taking into account the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (1997) and the diagnosis was set based on the presence of 4 out of 11 criteria (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 676 dated 12.10.2006 «On the Approval of Protocols for Providing the Medical Care on the Specialty "Rheumatology"», recommendations of the European Antirheumatic League (2010), the American College of Rheumatology (2010, 2012)), and by the presence of the circulatory system organs lesions (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 436 dated 03.07.2006 «On the Approval of Protocols for Providing the Medical Care on the Specialty "Cardiology"» with changes according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine N 455 dated July 2, 2014) included 112 patients, among which the majority was females (89.29 %), patients of working age (57.14 % – young and 39.29 % – middle age), unemployed (58.04 %), III disability group patients (45.54

%), city residents (62.50 %). According to the results of the disease duration assessment, a significant part of patients with SLE with circulatory system organs comorbid lesions have been ill for 1–5 years (36.61 %) and more than 10 years (38.39 %). All of them were patients of the rheumatology department of the Communal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Hospital» from 2016 to 2021.

At the *first stage* of the study, the nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions in all SLE patients were clarified. Complex clinical, laboratory and instrumental diagnostics of the circulatory system organs lesions were carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine N 436 dated 03.07.2006 «On the Approval of Protocols for Providing the Medical Care on the Specialty "Cardiology", studying the information from the passport, patients' complaints, medical and life history, obtained during the comprehensive objective examination and the results of additional laboratory and instrumental examinations. We used: electrocardiography (Eli 230 electrocardiograph, Mortara Instrument company, USA); echocardiography (according to the standard method using the device Samsung H-60 (Korea) with a cardiac sensor in one-dimensional, two-dimensional modes and the Doppler echocardiography mode (using pulsed wave spectral Doppler, as well as color Doppler determination of blood flow); ultrasound examination of the vessels of the lower extremities and aortic arch branches using Samsung H-60 diagnostic device (Korea) with LF 5-13 linear sensor; bicycle ergometry according to the well-known technique on the bicycle ergometer Seca (Germany) in a sitting position with electrocardiogram registration by the 6-channel device 6-NEK-4-01 (Germany); Holter 24-hour monitoring of blood pressure and electrocardiogram using the Beecardia device, SDM23 (Ukraine) according to the standard protocol; assessment of the capillaries state and capillary blood flow by capillaroscopy of the nail bed using the "Capillaroscope M-70" device (capillaroscopy of the 4th finger of the left hand was performed); as well as an ophthalmoscopic examination using the slit lamp SL-2B (Ukraine) with the previous use of 1.0% atropine sulfate 5.0 ml.

In addition to complex routine laboratory examinations, a number of additional studies were conducted. "Lupus (lupus erythematosus – LE) cells" were studied by direct microscopic examination (Primo Star Zeiss, Germany). The titer of antiphospholipid antibodies, determination of circulating immune complexes was carried out by enzyme immunoassay (Euroimmun Analyzer I; Demeditec Diagnostics GmbH, Germany), C3 and C4 complement components (immunochemical analyzer COBAS E 411, RocheDiagnostics, Switzerland) – by using commercial test kits according to the attached instructions [15].

The titer of antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid (anti-dsDNA) was determined by the method of flow cytometry on the BioPlex 2200 device using the BioRad (USA) test system.

The titer of antinuclear antibodies (ANA) was determined by the method of indirect immunofluorescence (fluorescence

microscope Eurostar III Plus using the Euroimmun test system (Germany)).

At the *second stage* of the study, the peculiarities of the circulatory system organs comorbid lesions frequency were determined, depending on the gender (*first step*), age (*second step*), and duration (*third step*) of the disease.

SLE patients with comorbid lesions of the circulatory system were stratified by gender (100 females (89.29 %) and 12 males (10.71 %)), age, according to the classification of the World Health Organization, 2015 (young (18–44 years) – 64 patients (57.14 %), middle-aged (45–59 years) – 44 patients (39.29 %), elderly (60–75 years) – 4 patients (3.57 %)), as well as by the duration of SLE (less than 1 year – group A (5 patients (4.46 %), 1–5 years – group B (41 patients (36.61 %)), 6–10 years – group C (23 patients (20.54 %)) and those who have been ill for more than 10 years – group D (43 patients (38.39 %)).

The actual material was statistically processed on a personal computer in Excel, 2010 and Statistica 6.0 programs using descriptive statistics, χ^2 -criterion, z-criterion for comparing two proportions. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. The results of the *first stage* of the study are shown in the table 1.

Table 1
The nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions in the patients with systemic lupus erythematosus

№	Circulatory system organs comorbid lesions	SLE patients, n = 112	
		n	%
1	A. G. M. Raynaud's syndrome	61	54.46
2	Mitral valve insufficiency	48	42.86
3	Atherosclerosis	46	41.07
4	Myocarditis	40	35.71
5	Retinal angiopathy	39	34.82
6	Symptomatic arterial hypertension	38	33.93
7	Livedo reticularis	32	28.57
8	Varicose veins of the lower extremities	14	12.50
9	Hypertensive disease	11	9.82
10	Diffuse cardiosclerosis	10	8.93
11	Tricuspid valve insufficiency	8	7.14
12	Vein thrombosis	7	6.25
13	Postthrombophlebitis syndrome	6	5.36
14	Aortic valve insufficiency	6	5.36
15	Capillaritis	4	3.57
16	Pulmonary hypertension	3	2.68
17	CAD: stable angina pectoris	2	1.79
18	Cardiomyopathy	1	0.89
19	CAD: post-infarction cardiosclerosis	1	0.89

Note. CAD - coronary artery disease.

Most often, among the circulatory system organs comorbid lesions, about half of SLE patients were diagnosed with A. G. M. Raynaud's syndrome (61 patients (54.46 %), mitral valve insufficiency (48 patients (42.86 %)), atherosclerotic vascular lesions (46 patients (41.07 %)). Other lesions were recorded with a lower frequency: myocarditis – in 40 patients (35.71 %), retinal angiopathy – in 39 patients (34.82 %), symptomatic arterial hypertension – in 38 patients with SLE (33.93 %), livedo reticularis – in 32 patients (28.57 %), varicose veins of the lower extremities – in 14 patients (12.50 %), hypertensive disease – in 11 patients (9.82 %),

diffuse cardiosclerosis – in 10 patients (8.93 %), tricuspid valve insufficiency – in 8 patients (7.14 %), thrombosis of peripheral veins – in 7 patients (6.25 %), post-thrombophlebitis syndrome – in 6 patients (5.36 %), aortic valve insufficiency – also in 6 patients (5.36 %), capillaritis – in 4 patients (3.57 %), pulmonary hypertension – in 3 patients (2.68 %), stable angina pectoris, a form of CAD – in two patients (1.79 %), cardiomyopathy – in 1 patient (0.89 %), post-infarction cardiosclerosis, a form of CAD – in 1 patient with SLE (0.89 %).

Table 2

Statistical reliability of the difference between the frequency of certain circulatory system organs comorbid lesions in patients with systemic lupus erythematosus

Circulatory system organs comorbid lesions	A. G. M. Raynaud's syndrome	Mitral valve insufficiency	Atherosclerosis	Myocarditis	Retinal angiopathy	Symptomatic arterial hypertension	Livedo reticularis	Varicose veins of the lower extremities	Hypertensive disease	Diffuse cardiosclerosis	Tricuspid valve insufficiency	Vein thrombosis	Postthrombophlebitis syndrome	Aortic valve insufficiency	Capillaritis	Pulmonary hypertension	CAD: stable angina pectoris	Cardiomyopathy	CAD: post-infarction cardiosclerosis
A. G. M. Raynaud's syndrome	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mitral valve insufficiency	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Atherosclerosis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Myocarditis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Retinal angiopathy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Symptomatic arterial hypertension	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Livedo reticularis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Varicose veins of the lower extremities	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hypertensive disease	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Diffuse cardiosclerosis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Tricuspid valve insufficiency	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vein thrombosis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Postthrombophlebitis syndrome	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Aortic valve insufficiency	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Capillaritis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pulmonary hypertension	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CAD: stable angina pectoris	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cardiomyopathy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CAD: post-infarction cardiosclerosis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Notes:

■ – statistically significant difference between the frequency of the certain circulatory system organs comorbid lesions ($p < 0.05$);

■ – statistically insignificant difference between the frequency of the certain circulatory system organs comorbid lesions ($p > 0.05$).

So, the obtained results shown in the table 2, demonstrate that A. G. M. Raynaud's syndrome was diagnosed significantly more often than atherosclerosis, myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis, varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, venous thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy, CAD: postinfarction cardiosclerosis.

Mitral valve insufficiency and atherosclerosis were found significantly more often than livedo reticularis, varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, vein thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina, cardiomyopathy, CAD: post-infarction cardiosclerosis.

Myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis were observed significantly more often than varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, venous thrombosis, postthrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy, CAD: post-infarction cardiosclerosis.

Varicose veins of the lower extremities were recorded significantly more often than capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy, CAD: post-infarction cardiosclerosis.

Hypertensive disease and diffuse cardiosclerosis were diagnosed significantly more often than pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy, CAD: post-infarction cardiosclerosis, and aortic valve insufficiency – more than CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy, CAD: post-infarction cardiosclerosis.

Vein thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency were observed significantly more often than cardiomyopathy and CAD: post-infarction cardiosclerosis.

Capillaritis was found significantly less frequently than A. G. M. Raynaud's syndrome, mitral valve insufficiency, atherosclerosis, myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis, and varicose veins of the lower extremities.

Pulmonary hypertension was diagnosed significantly less often than A. G. M. Raynaud's syndrome, mitral valve insufficiency, atherosclerosis, myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis, varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease and diffuse cardiosclerosis.

CAD: stable angina occurred significantly less often than A. G. M. Raynaud's syndrome, mitral valve insufficiency, atherosclerosis, myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis, varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency.

Cardiomyopathy and CAD: post-infarction cardiosclerosis were found significantly less often than A. G. M. Raynaud's

syndrome, mitral valve insufficiency, atherosclerosis, myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, livedo reticularis, varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, vein thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency.

According to our results, approximately half of SLE patients with circulatory system comorbid lesions have A. G. M. Raynaud's syndrome, mitral valve insufficiency, atherosclerosis, and about a third of patients have myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension, and livedo reticularis. Varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, venous thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy and CAD: post-infarction cardiosclerosis were seen with the decreasing frequency. A statistically significant difference was found between the frequency of the certain circulatory system organs comorbid lesions.

Our results confirm the previously reported number of comorbid diseases in patients with SLE [16] and are consistent with the studies of other authors who describe these lesions [2].

The results of the *second stage* of the study, namely its *first step*, was consisted of clarifying the features of the nature and frequency of circulatory system organs comorbid lesions in SLE patients, depending on the gender of a patient, and are shown in table 3.

Table 3

The nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions, depending on the gender of patients with systemic lupus erythematosus

№	Circulatory system organs comorbid lesions	SLE patients	
		Females, n = 100	Males, n = 12
		n (%)	N (%)
1	2	3	4
1	A. G. M. Raynaud's syndrome	58 (58.00)	3 * (25.00)
2	Mitral valve insufficiency	41 (41.00)	7 (58.33)
3	Atherosclerosis	38 (38.00)	8 (66.67)
4	Myocarditis	32 (32.00)	8 * (66.67)
5	Retinal angiopathy	38 (38.00)	1 * (8.33)
6	Symptomatic arterial hypertension	37 (37.00)	1 * (8.33)
7	Livedo reticularis	32 (32.00)	0 * (0.00)
8	Varicose veins of the lower extremities	10 (10.00)	4 * (33.33)
9	Hypertensive disease	8 (8.00)	3 (25.00)
10	Diffuse cardiosclerosis	9 (9.00)	1 (8.33)
11	Tricuspid valve insufficiency	8 (8.00)	0 (0.00)

Table 3 (continued)

1	2	3	4
12	Vein thrombosis	6 (6.00)	1 (8.33)
13	Postthrombophlebitis syndrome	5 (5.00)	1 (8.33)
14	Aortic valve insufficiency	6 (6.00)	0 (0.00)
15	Capillaritis	4 (4.00)	0 (0.00)
16	Pulmonary hypertension	3 (3.00)	0 (0.00)
17	CAD: stable angina pectoris	1 (1.00)	1 (8.33)
18	Cardiomyopathy	0 (0.00)	1 (8.33)
19	CAD: post-infarction cardiosclerosis	0 (0.00)	1 (8.33)

Note. * – statistically significant difference with the frequency of lesions in females ($p < 0.05$).

As we can see from table 3, among 112 SLE patients, A. G. M. Reynaud’s syndrome was reliably diagnosed more often in females than in males (58 females (58.00 %) and 3 males (25.00 %), $p < 0.05$), mitral valve insufficiency – in 41 females (41.00 %) and in 7 males (58.33 %), between which there is no statistically reliable difference ($p > 0.05$). Atherosclerosis was diagnosed in 38 females (38.00 %) and 8 males (66.67 %), there was no statistically significant difference between the groups.

Myocarditis was found significantly more often in males than in females (8 cases (66.67 %) vs. 32 (32.00 %), $p < 0.05$).

Retinal angiopathy was seen significantly more often in females (females – 38 cases (38.00 %), males – 1 case (8.33 %), $p < 0.05$), as well as symptomatic arterial hypertension (37 females (37.00 %), 1 male (8.33 %), $p < 0.05$) and livedo reticularis (32 females (32.00 %), not found among males (0.00 %), $p < 0.05$). Varicose veins of the lower extremities, on the contrary, were significantly more common among males (10 females (10.00 %), 4 males (33.33 %), $p < 0.05$), as well as hypertensive disease – in 8 females (8.00 %) and in 3 males (25.00 %), between which no statistically reliable difference was found ($p > 0.05$).

Diffuse cardiosclerosis occurred with almost the same frequency in females and males (nine (9.00 %) and one (8.33 %) cases, respectively), tricuspid valve insufficiency – in eight females (8.00 %) and was not detected in males, vein thrombosis – in six females (6.00 %) and one man (8.33 %), post-thrombophlebitis syndrome – in five females (5.00 %) and one man (8.33 %). In all four cases, no statistically reliable difference was found ($p > 0.05$).

Aortic valve insufficiency, capillaritis, and pulmonary hypertension were diagnosed only in females with SLE (six (6.00 %), four (4.00 %), and three (3.00 %) cases, respectively), with no statistically significant difference between the groups, $p > 0.05$.

CAD: stable angina was diagnosed in one woman (1.00 %) and one man (8.33 %), no statistically significant difference was found, $p > 0.05$.

Cardiomyopathy and CAD: post-infarction cardiosclerosis were detected only in males with SLE (one case each (8.33 %)), there were no statistically significant difference between the groups, $p > 0.05$.

Therefore, A. G. M. Reynaud’s syndrome, retinal angiopathy, livedo reticularis, and symptomatic arterial hypertension are more characteristic for females with SLE, and myocarditis, varicose veins of the lower extremities are more characteristic for males, which coincides with the results of other authors [2].

The results of the *second step* of this study stage, devoted to finding out the nature and frequency of the circulatory system comorbid lesions in SLE patients, depending on the patient’s age, are shown in table 4.

Table 4

The nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions depending on the age of patients with systemic lupus erythematosus

№	Circulatory system organs comorbid lesions	SLE patients		
		young age, n = 64	middle age, n = 44	old age, n = 4
		n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5
1	A. G. M. Reynaud’s syndrome	38 (59.38)	22 (50.00)	1 * (25.00)
2	Mitral valve insufficiency	33 (51.56)	14 * (31.82)	1 (25.00)
3	Atherosclerosis	19 (29.69)	23 * (52.27)	4 * (100.00)
4	Myocarditis	24 (37.50)	14 (31.82)	2 (50.00)
5	Retinal angiopathy	20 (31.25)	17 (38.64)	2 (50.00)
6	Symptomatic arterial hypertension	22 (34.38)	15 (34.09)	1 (25.00)
7	Livedo reticularis	14 (21.88)	17 * (38.64)	1 (25.00)
8	Varicose veins of the lower extremities	6 (9.38)	8 (18.18)	0 (0.00)
9	Hypertensive disease	1 (1.56)	9 * (20.45)	1 * (25.00)
10	Diffuse cardiosclerosis	3 (4.92)	3 (6.82)	4 ** (100.00)
11	Tricuspid valve insufficiency	5 (7.81)	3 (6.82)	0 (0.00)
12	Vein thrombosis	1 (1.56)	5 * (11.36)	1 * (25.00)
13	Postthrombophlebitis syndrome	2 (3.13)	4 (9.09)	0 (0.00)
14	Aortic valve insufficiency	1 (1.56)	4 (9.09)	1 * (25.00)
15	Capillaritis	3 (4.92)	1 (2.27)	0 (0.00)
16	Pulmonary hypertension	3 (4.92)	0 (0.00)	0 (0.00)

Table 4 (continued)

1	2	3	4	5
17	CAD: stable angina pectoris	0 (0.00)	0 (0.00)	2 *# (50.00)
18	Cardiomyopathy	1 (1.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
19	CAD: post-infarction cardiosclerosis	0 (0.00)	0 (0.00)	1 *# (25.00)

Notes: * – statistically significant difference with the frequency of lesions in young patients ($p < 0.05$);

– statistically significant difference with the frequency of lesions in middle-aged patients ($p < 0.05$).

As it can be seen from table 4, A. G. M. Raynaud's syndrome was more often diagnosed in young patients (38 cases, 59.38 %), fewer cases were detected in middle-aged patients (22 cases, 50.00 %), and the least often – in elderly patients (1 case, 25.00 %), there was a statistically significant difference only with the number of young patients with such vascular lesions. Mitral valve insufficiency was observed in half of young patients (33 cases, 51.56 %), in a third of middle-aged patients (14 cases, 31.82 %), and the least – in elderly patients (1 case, 25.00 %), there was a statistically significant difference only with the number of young patients. Atherosclerotic vascular damage was diagnosed in all the examined elderly patients (4 cases, 100.00 %), in half of middle-aged patients (23 cases, 52.27 %), and in a third of young patients (19 cases, 29.69 %), but this difference was not statistically reliable. Myocarditis was detected with approximately the same frequency in patients of each age group (24 young patients (37.50 %), 14 middle-aged patients (31.82 %) and 2 elderly patients (50.00 %)).

Retinal angiopathy was diagnosed in half of elderly patients (2 cases, 50.00 %), in one third of young (20 cases, 31.25 %) and middle-aged patients (17 cases, 38.64%), but there was no statistically reliable difference between the groups found. Symptomatic arterial hypertension was diagnosed in every third patient of each age group (22 young patients (34.38 %), 15 middle-aged patients (34.09 %) and 1 elderly patient (25.00 %)). Livedo reticularis was observed in one quarter of young (14 cases, 21.88 %), elderly (one case, 25.00 %) patients, and in a third of middle-aged patients (17 cases, 38.64 %), no statistically significant difference between the groups was found. Varicose veins of the lower extremities were diagnosed in six young patients (9.38 %), eight middle-aged patients (18.18 %), and not found in elderly patients. One quarter of middle-aged (nine cases, 20.45 %) and elderly (one case, 25.00 %) patients were diagnosed with hypertensive disease, only one case (1.56 %) of this disease was diagnosed among young patients, a statistically significant difference was found only with the number of young patients. Diffuse cardiosclerosis was significantly more often observed in all four elderly patients (100.00 %) than in young and middle-aged patients (three cases each (4.92 % and 6.82 %, respectively)).

In isolated cases, tricuspid valve insufficiency (five young patients (7.81 %), three middle-aged patients (6.82 %)), post-thrombophlebitis syndrome (two young patients (3.13 %), four middle-aged patients (9.09 %)), capillaritis (three young patients (4.92 %), one middle-aged patient (2.27 %)) were diagnosed. These lesions were not detected among elderly SLE patients, and there was no statistically significant difference. Thrombosis of peripheral veins was recorded more often among elderly (one case, 25.00 %) than among young (1.56 %) or middle-aged patients (11.36 %). Aortic valve insufficiency was more often diagnosed in elderly patients (one case (25.00 %), among young patients – one case (1.56 %), middle-aged – four cases (9.09 %), the statistically significant difference was found with the group of young patients. Pulmonary hypertension and cardiomyopathy were detected only in the group of young patients (4.92 and 1.56 %, respectively). CAD: stable angina pectoris and CAD: postinfarction cardiosclerosis were reliably more characteristic for the elderly patients – two (50.00 %) and one (25.00 %) cases, respectively, no lesions were found among the patients of other age groups.

Analysis of the information indicates that A. G. M. Raynaud's syndrome is characteristic for the young patients with SLE, and such circulatory system organs comorbid lesions as atherosclerosis, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, vein thrombosis, aortic valve insufficiency, stable angina pectoris and postinfarction cardiosclerosis are most characteristic for elderly patients with SLE, which echoes the results of other authors [2].

Table 5 shows the results of the *third step* of the second stage of the study.

Table 5

The nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions depending on the duration of systemic lupus erythematosus

№	Circulatory system organs comorbid lesions	SLE duration			
		Group A (less than 1 year), n = 5	Group B (1–5 years), n = 41	Group C (6–10 years), n = 23	Group D (more than 10 years), n = 43
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5	6
1	A. G. M. Raynaud's syndrome	2 (40.00)	21 (51.22)	14 (60.87)	24 (55.81)
2	Mitral valve insufficiency	2 (40.00)	17 (41.46)	18 # (78.26)	11 * (25.58)
3	Atherosclerosis	0 (0.00)	12 (29.27)	15 *# (65.22)	19 * (44.19)
4	Myocarditis	2 (40.00)	15 (36.59)	8 (34.78)	15 (34.88)
5	Retinal angiopathy	0 (0.00)	11 (26.83)	7 (30.43)	21 *# (48.84)
6	Symptomatic arterial hypertension	1 (20.00)	6 (14.63)	11 # (47.83)	20 # (46.51)

Table 5 (continued)

1	2	3	4	5	6
7	Livedo reticularis	0 (0.00)	10 (24.39)	3 (13.04)	19 *# * (44.19)
8	Varicose veins of the lower extremities	0 (0.00)	2 (4.88)	6 # (26.09)	6 (13.95)
9	Hypertensive disease	0 (0.00)	3 (7.32)	4 (17.39)	4 (9.30)
10	Diffuse cardiosclerosis	0 (0.00)	2 (4.88)	3 (13.04)	5 (11.63)
11	Tricuspid valve insufficiency	0 (0.00)	1 (2.44)	2 (8.70)	5 (11.63)
12	Vein thrombosis	0 (0.00)	1 (2.44)	0 (0.00)	6 # * (13.95)
13	Postthrombophlebitis syndrome	0 (0.00)	1 (2.44)	2 (8.70)	3 (6.98)
14	Aortic valve insufficiency	0 (0.00)	1 (2.44)	3 (13.04)	2 (4.65)
15	Capillaritis	1 (20.00)	3 (7.32)	0 * (0.00)	0 *# (0.00)
16	Pulmonary hypertension	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (6.98)
17	CAD: stable angina pectoris	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 # (4.65)
18	Cardiomyopathy	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	0 (0.00)
19	CAD: post-infarction cardiosclerosis	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.33)

Notes:

* – statistically significant difference with the frequency of lesions in patients whose SLE lasts for less than 1 year ($p < 0.05$);

– statistically significant difference with the frequency of lesions in patients whose SLE lasts for 1–5 years ($p < 0.05$);

* – statistically significant difference with the frequency of lesions in patients whose SLE lasts for 6–10 years ($p < 0.05$).

As can be seen from table 5, A. G. M. Raynaud's syndrome was diagnosed the least often in patients of group A (2 cases, 40.00 %) compared to patients of group B (21 cases, 51.22 %), C (14 cases, 60.87 %) and D (24 cases, 55.81 %), where A. G. M. Raynaud's syndrome was common with almost the same frequency. Mitral valve insufficiency was significantly more often observed in patients of group C (18 cases, 78.26 %), with the same frequency in patients of groups A and B (2 (40.00 %) and 17 (41.46 %) cases, respectively), the least – in patients of group D (11 cases (25.58 %)). In 15 SLE patients from group C, atherosclerosis was detected (65.22 %), which is significantly more often than in patients from groups A and B (not detected (0.00%) and 12 (29.27 %) cases, respectively). This lesion was also found in 19 SLE patients of group D (44.19 %). 2 cases of myocarditis were diagnosed in SLE patients from group A (40.00 %), 15 cases (36.59 %) – in patients from group B, 8 cases (34.78 %) – in patients of group C and 15 cases (34.88 %) – in patients of group D.

Retinal angiopathy reliably the most often occurred in SLE patients from group D (21 cases, 48.84 %). In group B, this lesion was detected in 11 patients (26.83 %), in group C – in 7 (30.43 %), but it was not detected in SLE patients of group A. Livedo reticularis the most often was detected in SLE patients of group D (19 cases, 44.19 %), in 10 SLE patients of group B (24.39 %) and in 3 SLE patients of group C (13.04 %), but this lesion was not diagnosed in SLE patients of group A. Symptomatic arterial hypertension reliably more often occurred in SLE patients of group C (11 cases, 47.83 %) and group D (20 cases, 46.51 %) than in group A (1 case, 20.00 %) or B (6 cases, 14.63 %) patients. Varicose veins of the lower extremities were detected in two patients of group B (4.88 %), in six patients of group C (26.09 %), in six patients of group D (13.95 %), and were not detected in SLE patients of group A. Hypertensive disease was diagnosed with the following frequency: in patients of group A – none, in patients of group B – three cases (7.32 %), in patients of group C – four cases (17.39 %), in patients of group D – four cases (9.30 %). Diffuse cardiosclerosis was diagnosed in two SLE patients of group B (4.88 %), in three patients of group C (13.04 %), in five patients of group D (11.63 %), but in none from group A.

Isolated cases of tricuspid valve insufficiency were found in three groups: one case – in group B (2.44 %), two cases – in group C (8.70 %), five cases – in group D (11.63 %), but not detected in group A. Thrombosis of peripheral veins occurred mainly in SLE patients of group D (six cases (13.95 %)), in group B with a frequency of 2.44 % (one case), and was not detected in groups A and C. In a few cases, patients with SLE were diagnosed with post-thrombophlebitis syndrome and aortic valve insufficiency: in group B – one case each (2.44 %), in group C – two and three cases (8.70 and 13.04 %), respectively, in group D – three and two cases (6.98 and 4.65 %), respectively, these lesions were not detected in patients of group A.

Capillaritis was the most often diagnosed in patients with SLE of group A (one case, 20.00 %) and group B (three cases, 7.32 %) compared to patients of groups C and D (0.00 %).

Pulmonary hypertension, stable angina pectoris and post-infarction cardiosclerosis were found in patients of group D (three (6.98 %), two (4.65 %), one (2.33 %) cases, respectively), and cardiomyopathy – in a patient of group C (one case (4.35 %)), these diseases were not found in other groups.

So, having studied the circulatory system organs comorbid lesions in SLE patients, we found out that some of them depend on the duration of the disease. Namely, capillaritis most often occurs in patients with the shortest duration of SLE, and mitral valve insufficiency, atherosclerosis, retinal angiopathy, livedo reticularis, vein thrombosis, symptomatic arterial hypertension and stable angina – in patients whose SLE lasts the longest (6–10 years and more than 10 years).

Conclusions. Almost half of patients with systemic lupus erythematosus and circulatory system organs comorbid lesions have A. G. M. Raynaud's syndrome, mitral valve

insufficiency and atherosclerosis, about a third of patients have myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension and livedo reticularis. The varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, vein thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, CAD: stable angina pectoris, cardiomyopathy and CAD: post-infarction cardiosclerosis were found with the decreasing frequency. A statistically significant difference between the frequency of the certain circulatory system organs comorbid lesions was found.

A. G. M. Raynaud's syndrome (58.00 %), retinal angiopathy (38.00 %), livedo reticularis (32.00 %) and symptomatic arterial hypertension (37.00 %) are more characteristic for females with SLE, and myocarditis

(66.67 %), varicose veins of the lower extremities (33.33 %) are more characteristic for males.

A. G. M. Raynaud's (59.38 %) syndrome is characteristic for the young patients with SLE, atherosclerosis (100.00 %), hypertensive disease (25.00 %), diffuse cardiosclerosis (100.00 %), vein thrombosis (25.00 %), aortic valve insufficiency (25.00 %), stable angina pectoris (50.00 %) and postinfarction cardiosclerosis (25.00 %) are most characteristic for elderly patients with SLE.

Capillaritis (20.00 %) most often occurs in patients with the shortest duration of SLE, and mitral valve insufficiency (78.26 %), atherosclerosis (65.22 %), retinal angiopathy (48.84 %), livedo reticularis (44.19 %), vein thrombosis (13.95 %), symptomatic arterial hypertension (47.83 %) and stable angina (4.65 %) – in patients whose SLE lasts the longest (6–10 years and more than 10 years).

References

1. Abrahamovych O, Fayura O, Abrahamovych U. Comorbidity: a modern view on the problem; classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12):56-64 (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056>
2. Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Farmaha ML, Romaniuk OT, Kobak LO. Pathogenetic association of vascular and cardiac lesions with systemic lupus erythematosus: characteristics and prevalence. Art of Medicine. 2020;2(14):6-15 (Ukrainian). <https://doi.org/10.21802/artm.2020.2.14.6>
3. Chen J-H, Lee CT-C. Explore comorbidities associated with systemic lupus erythematosus: a total population-based case-control study. QJM: An International Journal of Medicine. 2022;115(1):17-23. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa306>
4. Gonzalez LA, Alarcon GS. The evolving concept of SLE comorbidities. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:753-768. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327353>
5. Kobak L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Chemes V. Modern view on the problem of systemic lupus erythematosus with and without comorbid lesions of the circulatory system (Literature Review, Clinical Case Description) - First Notice. Lviv Clinical Bulletin. 2021;1(33) - 2(34):37-50 (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2021.01-02.037>
6. Kovalenko VM, Rekalov DG, Yatsyshyn RI et al. Systemic lupus erythematosus (clinical guidelines). K.: Ukrainian Association of Rheumatologists; 2020. 74 p. (Ukrainian)
7. Kuo CF, Chou IJ, Rees F et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. Rheumatology. 2019;58:840-848. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key335>
8. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2017;56(1):67-77.
9. Luo S, Kuo C. Comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus prior to and following diagnosis: case-control study. Lupus Science & Medicine. 2017;4(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000215.171>
10. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunology. 2017;13(8):799-814. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327352>
11. Rees F, Doherty M, Grainge M et al. Burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. Arthritis Care Res. 2016;68:819-827. <https://doi.org/10.1002/acr.22751>
12. Rees F, Doherty M, Grainge M et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):136-141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334>
13. Rekalov DG. Management of systemic lupus erythematosus - 2020: a modern view on the problems. Medical newspaper "Health of Ukraine of the 21st Century". 2020;23(492):55-57 (Ukrainian)
14. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(2):144-150. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
15. Yaremenko OB. Immunological studies in systemic rheumatic diseases. Health of Ukraine. 2013;5:71-74 (Ukrainian).
16. Yu C-Y, Kuo C-F, Chou I-J et al. Comorbidities of systemic lupus erythematosus prior to and following diagnosis in different age-at-onset groups. Lupus. 2022;31(8):963-973. <https://doi.org/10.1177/09612033221100908>

The article was received by the journal on 10.10.2022

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Circulatory System Organs Comorbid Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Nature and Frequency; Characteristics Depending on Gender, Age and Disease Duration

L. Kobak, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, R. Ivanochko, V. Chemes

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease with numerous clinical manifestations and an unpredictable course. It often lasts for several months or years, with alternating remissions and exacerbations.

Multiple organs can be affected simultaneously with varying degrees of severity, resulting in treatment- and disease-related comorbidities, including circulatory system diseases, which are one of the leading causes of death of SLE patients.

The aim of the study. To find out the nature and frequency of the circulatory system organs comorbid lesions in patients with systemic lupus erythematosus, to characterize them depending on the gender, age and the disease duration.

Materials and methods. Prior to performing the study all patients signed the voluntary consent to participate in accordance with the requirements of Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine. The cohort under investigation included 112 patients with diagnosed SLE of different severity with preliminary stratification as follows: females 89.29 %, patients of working age (57.14 % – young and 39.29 % – middle aged), unemployed (58.04 %), III disability group patients (45.54 %), city residents (62.50 %). According to the results of the disease duration assessment, a significant number of patients with SLE and circulatory system organs comorbid lesions have been ill for 1–5 years (36.61 %) and more than 10 years (38.39 %). All of them were patients of the rheumatology department of the Communal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" from 2016 to 2021. The research was carried out in several stages, during which the nature and frequency of the circulatory system comorbid lesions with respect to gender, age and disease duration were estimated.

Results. While completing the study, almost half of patients with SLE were diagnosed with Raynaud's syndrome, mitral valve insufficiency and atherosclerosis, about 1/3 – with myocarditis, retinal angiopathy, symptomatic arterial hypertension and livedo reticularis. The varicose veins of the lower extremities, hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, tricuspid valve insufficiency, vein thrombosis, post-thrombophlebitis syndrome, aortic valve insufficiency, capillaritis, pulmonary hypertension, coronary artery disease (CAD) including stable angina pectoris, cardiomyopathy and post-infarction cardiosclerosis were found with the decreasing frequency.

Raynaud's syndrome was significantly more often diagnosed in females and young people; retinal angiopathy, livedo reticularis and symptomatic arterial hypertension – in females and those patients whose SLE lasted for more than 10 years; myocarditis, varicose veins of the lower extremities – in males; capillaritis – in patients with the shortest duration of SLE; atherosclerosis and mitral valve insufficiency – in elderly patients and patients with SLE lasting for 6–10 years; vein thrombosis and stable angina – in elderly patients and those with SLE lasting for more than 10 years; hypertensive disease, diffuse cardiosclerosis, aortic valve insufficiency, post-infarction cardiosclerosis were the most characteristic for the elderly patients with SLE.

Conclusions. In patients with systemic lupus erythematosus, a number of circulatory system organs comorbid lesions were found. Having studied their nature and frequency, characterizing them depending on gender, age and the disease duration, we found out the certain features that should be taken into consideration during the screening examination of circulatory system disorders in patients with systemic lupus erythematosus and providing them the integrated care to improve their life quality. With this in mind, systemic lupus erythematosus requires further detailed study.

Keywords: systemic lupus erythematosus, circulatory system comorbid lesions, diagnosis.

Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; характеристика залежно від статі, віку й тривалості хвороби

Л. О. Кобак, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, Р. Б. Іваночко, В. В. Чемес

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – хвороба з численними клінічними проявами й непередбачуваним перебігом. Часто перебігає упродовж декількох місяців або років, із чергуванням ремісій і загострень. Можуть бути уражені одночасно декілька органів із різним ступенем тяжкості, що призводить до виникнення коморбідних уражень, пов'язаних із лікуванням та хворобою, включаючи хвороби органів системи кровообігу, які є однією з основних причин смерті хворих на СЧВ.

Мета. З'ясувати характер і частоту коморбідних уражень органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак, охарактеризувати залежно від статі, віку, тривалості хвороби.

Матеріали й методи. Для виконання дослідження після підписання добровільної згоди на участь, відповідно до вимог Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ включено 112 хворих, серед яких більшість жінок (89,29 %), хворих працездатного віку (57,14 % молодого і 39,29 % середнього віку), що не

працювали (58,04 %), мали III групу інвалідності (45,54 %), були жителями міста (62,50 %). За результатами оцінювання тривалості хвороби, значна частина хворих на СЧВ з коморбідними ураженнями органів системи кровообігу хворіли 1–5 років (36,61 %) і понад 10 років (38,39 %). Усі вони були пацієнтами ревматологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» з 2016 по 2021 рік.

Дослідження проводили в декілька етапів, на яких визначали характер і частоту коморбідних уражень органів системи кровообігу в усіх хворих на СЧВ із наступною характеристикою залежно від статі, віку, тривалості хвороби.

Результати. Під час проведеного дослідження майже у половини хворих на СЧВ діагностовано синдром А. Г. М. Рейно, недостатність мітрального клапана та атеросклероз, близько у третини – міокардит, ангіопатію сітківки, симптоматичну артеріальну гіпертензію та ретикулярне ліведо, а також зі спадною частотою були виявлені варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, гіпертонічна хвороба, дифузний кардіосклероз, недостатність трикуспідального клапана, тромбоз вен, посттромбофлебітний синдром, недостатність клапана аорти, капілярит, легенева гіпертензія, ІХС: стабільна стенокардія, кардіоміопатія, ІХС: постінфарктний кардіосклероз.

Синдром А. Г. М. Рейно достовірно частіше фіксували у жінок і осіб молодого віку, ангіопатію сітківки, ретикулярне ліведо і симптоматичну артеріальну гіпертензію – у жінок і тих хворих, СЧВ яких триває понад 10 років, міокардит, варикозну хворобу вен нижніх кінцівок – у чоловіків, капілярит – у хворих із найменшою тривалістю СЧВ, атеросклероз і недостатність мітрального клапана – у хворих похилого віку та хворих, СЧВ у яких триває 6–10 років, тромбоз вен і стабільну стенокардію – у хворих похилого віку й тих, які хворіють на СЧВ понад 10 років; гіпертонічна хвороба, дифузний кардіосклероз, недостатність клапана аорти, постінфарктний кардіосклероз – найбільш характерні для хворих на СЧВ похилого віку.

Висновки. У хворих на системний червоний вовчак виявлено низку коморбідних уражень органів системи кровообігу. Вивчивши й проаналізувавши їхній характер і частоту, залежно від статі, віку, тривалості хвороби, ми з'ясували певні особливості, які потрібно брати до уваги під час скринінгового обстеження уражень органів системи кровообігу хворих на системний червоний вовчак і надання інтегрованої допомоги для поліпшення якості життя. Із огляду на це системний червоний вовчак потребує подальшого детального дослідження.

Ключові слова: системний червоний вовчак, коморбідні ураження органів системи кровообігу, діагностика.

Information about the authors

1. Kobak Liubov; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79053, Lviv, 7 Grabyanky str., off. 120; +38(067)585-20-10; k_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>.
2. Abrahamovych Orest; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Chair; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.
3. Abrahamovych Ulyana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N2 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(067)757-21-09; doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>.
4. Ivanochko Ruslana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor, PhD; 79022, Lviv, 67 Krychevskoho str.; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>.
5. Chemes Viktoriia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79013, Lviv, 34 Kyivska str., off. 11; +38(098)134-92-93; viktoriya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>.



**V. Chemes, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych,
R. Ivanochko, L. Kobak**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Calcium-Phosphorus Metabolism and Markers of its Regulation in Patients with Rheumatoid Arthritis with Violation of Bone Mineral Density: Character and Diagnostic Value

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology with a chronic inflammatory process that usually affects the joints with increasing severity and causes extra-articular lesions [19]. Chronic inflammation in patients with PA affects bone tissue metabolism and disrupts the normal cycle of resorption, reducing bone mineral density (BMD) [15]. One of these lesions is osteoporosis (OP) [9], the prevalence of which in patients with RA is almost twice as high as in the general population [10, 16, 18]. In the United States of America, the study was conducted and the results of which indicate that osteoporotic fractures are the cause of death in about a third of patients with RA [8]. Bone fractures due to OP increase mortality, reduce the quality of life, the ability of individuals to function independently, especially when it comes to elderly people, and as a result – increased economic costs [13, 17]. Spinal fractures are among the most common fractures due to a decrease in BMD [5, 7]. It is well known that bone strength depends on mineral substances, which are mainly represented by calcium hydroxyapatite microcrystals [20]. The main role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism is played by vitamin D and parathyroid hormone (PTH), which regulate the balance of calcium and phosphorus in the body. Vitamin D induces the assimilation of calcium and phosphorus in the intestine, and causes an increase calcium reabsorption in the renal tubules, both these actions increasing concentration of calcium and phosphorus in the blood [3]. It is noteworthy that the action of vitamin D on bones is closely associated with the activity of PTH, since vitamin D needs PTH to fulfill its role in bone formation. Vitamin D inhibits the proliferation of parathyroid cells and determines their sensitivity to calcium by increasing the transcription of calcium sensing receptors (Calcium Sensing Receptor-CasR) [6].

Therefore, detection of calcium-phosphorus metabolism indicators and markers of its regulation provide important information reflecting the presence of BMD lesions in patients with RA.

The aim of the study. To investigate the activity of calcium-phosphorus metabolism and markers of its regulation in patients with rheumatoid arthritis with violation of the bone mineral density and to find out their diagnostic value.

Materials and methods. In the study, after signing the voluntary consent to participate in it, as required by the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, in a randomized manner with preliminary stratification according to the presence of RA (seropositive (rheumatoid factor, antibodies to citrulline vimentin, antibodies to cyclic citrulline peptide), polyarthritis (with damage of the small joints of the hands, wrist, shoulder, knee joints, X-ray stage II-III, functional insufficiency of the joints II); active phase, activity II degree), diagnosed according to the Order of the Ministry of Health Law of Ukraine No. 676 dated 12.10.2006 «On approval of medical care protocols in the specialty "Rheumatology"» [2], criteria of the American College of Rheumatology and the European League against Rheumatism in 2010) for women in the premenopausal period and men of mature age, included 76 patients (64 women (84.21 %) and 12 men (15.78 %) aged 38 to 60 years (average age at the time of examination of women – 48.67 ± 2.34 years, men – 45.42 ± 2.78)), treated (receiving methylprednisolone in a dose from 4.0 to 24.0 mg/day and not receiving medications for the treatment of OP) in the rheumatology department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" from 2013 to 2019.

All patients with RA underwent BMD assessment using ultrasound bone densitometry of the calcaneus using the SONOST - 2000 device (OsteoSys Co., Ltd, Seoul, Korea).

BMD was evaluated using the T-criterion, which is calculated automatically and corresponds to the number of standard deviations in the difference between the average indicator of the studied area for persons aged 20 to 45 years and the result obtained from the examined patient.

All patients underwent a BMD study, with the determination of the T-criterion according to the recommendations of the World Health Organization [3], and the diagnosis of a BMD disorder if its value is less than -1.0 standard deviation (standard deviation - SD) (osteopenia - from - 1.0 to -2.5 SD (osteopenia of the I degree from -1.0 to -1.5 SD, osteopenia of the II degree from -1.5 to -2.0 SD, osteopenia of the III degree from -2.0 to - 2.5 SD), OP is less than or equal to -2.5 SD), and BMD norms if the value was greater than or equal to -1.0 SD. The T-index was evaluated only as a result of each of the applied densitometry methods in a separate study area, and not as a clinical diagnosis of OP [1]. According to the obtained results, the patients were stratified into three groups: 1) patients with RA and osteopenia (34 patients whose T-criteria value was in the range from -1.0 to -2.5 SD) – research group 1 (RG1) ; 2) patients with RA and OP (24 patients whose T-criteria value was less than or equal to -2.5 SD) – research group 2 (RG2); 3) patients with RA and without a violation of the mineral density of bone tissue (age norm) (18 patients in whom the T-criterion value was greater than or equal to -1.0 SD) - the comparison group (ComparisonG).

The control group (CG) was created from 22 healthy people (18 women (81.81%) and 4 men (18.18%), the average age of women at the time of examination was 42.95 ± 2.14 years, men - 38.69 ± 2.11 years) of similar sex and age. In whom, according to the results of ultrasound densitometry of the calcaneus, no violation of BMD was detected and the T-criterion value was greater than or equal to -1.0 SD.

To assess calcium-phosphorus metabolism, the content of PTH and vitamin D in blood serum was determined. The study was carried out using a biochemical analyzer "COBASINTEGRA400 plus" from the company "Roche" (Switzerland) according to standard methods. The reference indicators were based on the reference values provided by the manufacturer of the test systems in the instructions: ionized calcium (blood serum) - 1.15-2.27 mmol/l, calcium (blood serum) - 2.10-2.60 mmol/l, calcium (urine) - 2.50-6.20 mmol/24h, phosphorus (blood serum) - 0.87-1.45 mmol/l, phosphorus (urine) -12.90-42.00 mmol/24 hour, vitamin D - 30.00–150.00 ng/ml, PTH - 15.00-65.00 ng/ml.

Achieving the goal was realized by carrying out two consecutive stages of the research.

The first stage was devoted to study markers of calcium-phosphorus metabolism and their regulation by evaluating the content of ionized calcium, total calcium, calcium in urine, phosphorus, phosphorus in urine, vita-

min D and PTH in patients with EG1, EG2, ComparisonG and in patients with CG. The actual material was processed on a personal computer using MSeExcel and SPSS programs using descriptive statistics using correlation analysis according to K. Pearson, as well as determining the p-value for the correlation coefficient in order to establish the reliability of the strength and direction of the relationship between the two criteria, the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

The second step was to determine the diagnostic value of ionized calcium, total calcium, urinary calcium, phosphorus, urinary phosphorus, vitamin D, and PTH. A research group (RG) was also created, which included RA patients with osteopenia and OP. To achieve the goal, a conjugation table analysis was performed to calculate the sensitivity, specificity and diagnostic efficiency (accuracy) and the association coefficient among patients with RA. The true probability of the determined indicators was determined using indicators of sensitivity (true positive proportion, which reflects the proportion of positive results, correctly identifying a sick subject as a patient), specificity (true negative proportion, which reflects information about the proportion of negative results, correctly identifying a healthy subject object as such) and accuracy (the proportion of a correctly diagnosed diagnosis based on information about a positive or negative result), the association coefficient (AC) (or the contingency coefficient (CC)), which characterizes how close the stochastic relationship is between qualitative features - alternative random variables [1]. The relationship between the presence of the disease and the value of the indicator was considered to be confirmed under the conditions of exceeding AC module 0.5 (or 0.3 for CC).

Results and discussion. The results of the first stage of the study are shown in table 1, which shows the average content of ionized calcium, total calcium and phosphorus in the blood and urine, PTH, vitamin D in patients with RA (RG1, RG2, ComparisonG) and healthy individuals.

Table 1

Average values of indicators of calcium-phosphorus metabolism and markers of their regulation in the experimental groups and the control group (M±m, n, %, p)

Indexes	RG1 (34 patients, 44.74 %)	RG2 (24 patients, 31.58 %)	Compari- sonG (18 patients, 23.68 %)	CG (22 health indi- viduals)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
Ionized calcium (serum)	1.20 ± 0.01	1.19 ± 0.01	1.17 ± 0.01	1.18 ± 0.01	-
Total calcium (serum)	2.19 ± 0.10	2.14 ± 0.03	2.04 ± 0.05	2.15 ± 0.03	$p_6 > 0.05$
Calcium (urine)	4.37 ± 0.34	3.87 ± 0.47	3.70 ± 0.62	2.51 ± 0.03	$p_{4,5} > 0.01$ $p_6 > 0.05$
Phosphorus (serum)	1.25 ± 0.09	0.96 ± 0.03	1.00 ± 0.05	1.09 ± 0.03	$p_{3,5} > 0.01$

Table 1 (continued)

1	2	3	4	5	6
Phosphorus (urine)	22.62 ± 1.93	20.73 ± 0.03	20.01 ± 1.81	20.21 ± 1.53	-
25-(OH)D	18.18 ± 2.64	10.59 ± 2.06	17.16 ± 0.01	20.55 ± 2.30	$p_{2,3} > 0.05$ $p_5 > 0.01$
PTG	26.93 ± 6.37	36.95 ± 4.78	26.93 ± 6.37	44.10 ± 3.36	$p_{4,6} > 0.01$

Notes: p_1 – reliability of differences between RG 1 and ComparisonG; p_2 – reliability of differences between RG 2 and ComparisonG; p_3 – reliability of differences between RG 1 and RG 2; p_4 – reliability of differences between RG 1 and CG; p_5 – reliability of differences between RG 2 and CG; p_6 – reliability of differences between ComparisonG and CG.

According to the information presented in table 1, the following changes in calcium-phosphorus metabolism were detected:

- the average value of total calcium in the serum is significantly higher in CG individuals (2.15 ± 0.03) compared to ComparisonG (2.04 ± 0.05) ($p > 0.05$);

- the average value of calcium in urine was significantly higher in patients with ComparisonG (3.70 ± 0.62) compared to patients with CG (2.51 ± 0.03), $p > 0.01$; was also higher in patients with RG1 (4.37 ± 0.34) in comparison with CG (2.51 ± 0.03), $p > 0.05$, and in patients with RG2 (3.87 ± 0.47) in comparison with CG (2.51 ± 0.03), $p > 0.05$;

- the average level of phosphorus in the blood was significantly higher in CG individuals (1.09 ± 0.03) compared to RG2 (0.96 ± 0.03) $p > 0.01$, and was also significantly higher in RG1 (1.25 ± 0.09) in comparison with RG 2 (0.96 ± 0.03) $p > 0.01$.

As for markers of mineral metabolism, it was found that the average value of vitamin D is significantly higher in CG patients (20.55 ± 2.30) than in RG2 patients (10.59 ± 2.06), $p > 0.01$, and it is also significantly higher in patients with ComparisonG (17.16 ± 0.01) compared to RG2 (10.59 ± 2.06), $p > 0.05$ and is significantly higher in patients with RG1 (18.18 ± 2.64) in comparison with RG2 (10.59 ± 2.06) $p > 0.05$.

The average value of PTH is significantly higher in CG individuals (44.10 ± 3.36) in comparison with ComparisonG (26.93 ± 6.37), $p > 0.01$, as well as in comparison with RG1 (26.93 ± 6.37), $p > 0.01$.

Analysis of the results of the first stage of the study allows us to state that the concentration of total calcium in blood serum is higher in healthy individuals than in patients from ComparisonG. The concentration of calcium in urine is higher in patients with RG1, RG2, and ComparisonG compared to healthy people (CG). The concentration of vitamin D is significantly lower in patients with RA and OP compared to RA patients without BMD disorders or osteopenia, as compared to healthy individuals. The concentration of PTH is higher among healthy individuals compared to patients with RA without BMD abnormalities or with osteopenia.

The implementation of the second stage of the study, which consisted in determining the sensitivity, specificity, and accuracy of indicators of calcium-phosphorus me-

tabolism and markers of its regulation in RA patients with and without BMD disorders.

Table 2

The results of a comparison of the diagnostic value of indicators of calcium-phosphorus metabolism and markers of its regulation in the research group and in the comparison group (% sensitivity; % specificity; % accuracy; association coefficient, contingency coefficient)

Index	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %	CA	CC	The odds ratio
1 Ionized calcium (serum)	36.84	66.67	44.00	0.07	-	1.16
2 Total calcium (serum)	72.41	33.33	63.15	0.13	-	1.31
3 Calcium (urine)	49.12	44.44	48.00	-0.12	-	0.77
4 Phosphorus (serum)	27.58	66.67	36.84	-0.13	-	0.76
5 Phosphorus (urine)	33.33	72.22	42.67	0.13	-	1.30
6 25-(OH)D	97.36	11.11	69.64	0.64#	-	4.62
7 PTH	43.10	38.89	42.10	-0.34	-	0.48

Notes: # – statistically significant relationship between ComparisonG and RG indicators (RG1+RG2) (CA 0.5 and more).

Violation of the content of ionized calcium in the blood serum is 1.16 times more common in patients with RG compared to ComparisonG. The sensitivity of the indicator as a marker of the presence of osteopenia and OP is 36.84 %, specificity - 66.67 %, and accuracy - 44.00 %. No significant relationship was found between the content of ionized calcium and belonging to the group with osteopenia and OP (direct relationship, CA 0.07).

In patients with osteopenia and OP, an increase in total calcium content is 1.31 times more common than in patients with ComparisonG. The sensitivity of the indicator as a marker of the presence of osteopenia and OP is 72.41%, specificity - 33.33 %, accuracy - 63.15 %. No significant relationship was found between the content of total calcium and belonging to the group with osteopenia and OP (direct relationship, CA 0.13).

The sensitivity of calcium content in urine is 49.12 %, specificity - 44.44 %, accuracy - 48.00 %. No significant relationship was found between the decrease in calcium content in the urine and belonging to the RG (reverse relationship, CA 0.12).

The sensitivity of phosphorus content in serum is 27.58 %, specificity - 66.67 %, accuracy - 36.84 %. No reliable relationship was found between the phosphorus content in the blood and belonging to the RG (reverse relationship, KA - 0.13).

A decrease in the content of phosphorus in urine is 1.30 times more common among patients with RG than among patients with ComparisonG.

No reliable relationship was found between the phosphorus content in the urine and belonging to the RG (direct relationship, CA 0.13).

A decrease in the content of vitamin D is 4.62 times more common among patients with RG than among patients with ComparisonG. Sensitivity – 97.36 %, specificity – 11.11 %, accuracy – 69.64 %. A reliable relationship was found between the content of vitamin D and belonging to the RG (direct relationship, KA 0.64).

The sensitivity of PTH content is 43.10 %, specificity – 38.89 %, accuracy – 42.10 %. No reliable relationship was found between the changed content of PTH and belonging to the DH (reverse relationship, CA 0.34).

Table 3

The results of a comparison of the diagnostic value of indicators of calcium-phosphorus metabolism and markers of its regulation in the research and control groups (% sensitivity; % specificity; % accuracy, association coefficient, contingency coefficient)

Index	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %	CA	CC	The odds ratio
1 Ionized calcium (serum)	36.84	100.00	57.64	1.00	0.40 [^]	-
2 Total calcium (serum)	72.41	71.42	72.09	0.73 [#]	-	6.56
3 Calcium (urine)	49.12	67.85	55.29	0.34	-	2.03
4 Phosphorus (serum)	27.58	92.85	48.84	0.66 [#]	-	4.95
5 Phosphorus (urine)	33.33	100.00	55.29	1.00	0.37 [^]	-
6 25-(OH)D	97.36	25.00	66.67	0.85 [#]	-	12.33
7 PTH	43.10	75.00	53.48	0.38	-	2.27

Notes: # – statistically significant relationship between indicators of CG and RG (RG1+RG2) (CA 0.5 and more); [^] – statistically significant relationship between CG and RG indicators (RG1+RG2) (CC > 0.3).

The sensitivity of ionized calcium is 36.84 %, specificity – 100.00 %, accuracy – 57.64 %. A reliable relationship was found between the content of ionized calcium and belonging to the RG (direct relationship, CC 0.40).

Reduced content of total calcium in the serum of 6.56 was more often detected in RG than in CG. The sensitivity of the indicator of total calcium content is 72.41 %, specificity – 71.42 %, accuracy – 72.09 %. A reliable relationship was found between the content of total calcium and belonging to the RG (direct relationship, CA 0.73).

An increased level of calcium in urine was detected 2.03 times more often in patients with RG than in patients with CG. The sensitivity of the indicator as a marker of the presence of osteopenia or OP is 49.12 %, specificity – 67.85 %, accuracy – 55.29 %. A statistically unconfirmed relationship between the indicator and belonging to the DH was established (direct relationship, CA 0.34).

A reduced level of phosphorus in the serum was found 4.95 times more often in patients with RG compared to CG. Sensitivity – 27.58 %, specificity – 92.85 %, accu-

racy – 48.84 %. A statistically confirmed connection was established between the decrease in the content of the indicator and belonging to the RG (direct connection, CA 0.66).

The sensitivity of phosphorus content in urine as a marker of the presence of osteopenia or OP is 33.33 %, specificity – 100.00 %, accuracy – 55.29 %. A statistically confirmed connection between the indicator and belonging to the RG was established (direct connection, CC 0.37).

Decreased content of vitamin D in 12.33 times occurred in patients with RG compared to CG. Sensitivity – 97.36 %, specificity – 25.00 %, accuracy – 66.67 %. A statistically confirmed relationship between the reduced content of the indicator and belonging to the RG was established (direct relationship, CA 0.85).

Decreased content of PTH is 2.27 times more common in patients with RG than among individuals with CG. Sensitivity – 43.10 %, specificity – 75.00 %, accuracy – 53.48 %. A statistically unconfirmed connection was established between the reduced content of the indicator and belonging to the DH (direct connection, CA 0.38).

The analysis of the results of the second stage of the study allows us to state that in patients with RA and osteopenia or OP significantly more often than in patients with RA without BMD disorders, it was recorded that indicators of ionized calcium, total calcium, phosphorus in serum and urine, as well as vitamin D were outside the reference values. It was also proven that the reduced content of vitamin D is more often found in RA patients with osteopenia and OP compared to healthy people.

It is important to note that in the study by A. Triveni, it was found that patients with RA have significantly lower levels of calcium and significantly higher levels of phosphorus in blood serum compared to healthy individuals [18]. In our study, this was not confirmed, the level of calcium and phosphorus in the blood was higher in CG subjects compared to RA patients without BMD disorders.

H. L. Young in his study found that the level of vitamin D in RA patients was significantly lower than in healthy individuals, it was also proved by us that the level of vitamin D in RA patients with OP was significantly lower compared to RG1, ComparisonG and CG [19].

We found that PTH levels were significantly higher in healthy subjects compared to patients, but PTH levels in both groups were within the reference range, which is consistent with T. Jensen's results [12].

Conclusions. In patients with rheumatoid arthritis with osteopenia or osteoporosis, significantly more often than in patients with rheumatoid arthritis without a violation of bone mineral density, ionized and total calcium, phosphorus in serum and urine, as well as vitamin D indices have deviations from the reference values and are of diagnostic significance.

References

1. Альбом Андрес, Норрел Стефан. Введение в современную эпидемиологию = Introduction to modern epidemiology. Мати Раху; пер. с англ. И. Боня. Таллинн: Ин-т эксперим. и клин. медицины (Эстония), Дат. противорак. о-во; 1996. 122 с. (Andrers Album, Stefan Norrel. Introduction to modern epidemiology. Maty Rahu; per. from english I. Bonya. Tallinn: Institute of Experiments and Clinic. Medicine (Estonia), Dates. 1996. 122 p.) (Russian)
2. Наказ міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія"» (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 676 dated 12.10.2006 On approval of medical care protocols in the specialty "Rheumatology") (Ukrainian)
3. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone sys Rev Bras Reumatol. 2015;55(3):256-263. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2014.10.007>
4. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. J Biol Chem. 2002;277:30337-30350. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201804200>
5. Chen B, Cheng GQ, Wang HT, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis A metaanalysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(45):e5262. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005262>
6. Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Slatopolsky E, Dusso AS. p21WAF1 and TGF-alpha mediate parathyroid growth arrest by vitaminD and high calcium. Kidney Int. 2001;60:2109-2117. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00042.x>
7. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1303-1310. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq084>
8. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Голб V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. J Clin Med. 2020;9(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>
9. Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Artigas JM, Lypez-Prats F et al. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. Maturitas. 2015;80(3):288-295. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.004>
10. Hu Z, Zhang L, Lin Z, Zhao C, Xu S, Lin H et al. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: Modeled by three methods. BMC Musculoskelet. Disord. 2021;22(1):534. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5>
11. Jambale TA, Zahoorunnisadeeba, Halyal SS. Study of serum calcium/phosphorus in rheumatoid arthritis patients. Int J Clin Biochem Res. 2017;4(1):103-105.
12. Jensen T, Hansen M, Madsen JC, Kollerup G, Stoltenberg M, Florescu A et al. Serum levels of parathyroid hormone and markers of bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and glucocorticoid treatment. Scand J Clin Lab Invest. 2001;61(6):491-501. <https://doi.org/10.1080/00365510152567130>
13. Jin S, Li M, Wang Q, Zeng X, Xia W, Yu W et al. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study with HRpQCT. Arthritis Res. 2021;23(1):127. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0>
14. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(5):827-833.
15. Lin Y-C, Li Y-H, Chang C-H, Hu C-C, Chen DW, Hsieh P-H et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: A nationwide study. Osteoporos Int. 2015;26(2):811-817. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2968-y>
16. Mazzucchelli R, Fernandez EP, Crespi-Villanar N, Quirys-Donate J, Vadillo AG, Espinosa M et al. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999-2015). TREND-AR study. RMD Open. 2018;4(1):e000671. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000671>
17. Nyhäll-Wehlin BM, Ajeganova S, Petersson IF, Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. Scand J Rheumatol. 2019;48(6):431-438. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1611918>
18. Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2018;37(10):2603-2610. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>
19. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. Cells. 2021;10(11):2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
20. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Romaniuk O, Guta S. Analysis of the indexes of calcium and phosphorus exchange, the markers of their regulation and index of the activity of systemic lupus erythematosus. Georgian Medical News. 2020;2(299):100-106

The article was received by the journal on 26.10.2022

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Calcium-Phosphorus Metabolism and Markers of its Regulation in Patients with Rheumatoid Arthritis with Violation of Bone Mineral Density: Character and Diagnostic Value

V. Chemes, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, R. Ivanochko, L. Kobak

Introduction. Patients with rheumatoid arthritis (RA) are twice as likely to have osteoporosis (OP) compared to the general population. The strength of bones depends on mineral substances, mainly represented by calcium phos-

phate microcrystals. The chief role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism is played by vitamin D and parathormone (PTH).

The aim of the study. To investigate markers of calcium-phosphorus metabolism in patients with rheumatoid arthritis accompanied by bone mineral density (BMD) disorders and to find out their diagnostic value.

Materials and methods. 76 patients with RA (64 premenopausal women and 12 mature men) were included in the study. All patients with RA were subjected to ultrasound bone densitometry and according to its results, patients were divided into three groups: patients with RA and osteopenia, patients with RA and OP; RA patients without BMD disorders. The control group included 22 healthy individuals of both genders without BMD abnormalities. To evaluate calcium-phosphorus metabolism, ionized calcium, total calcium, phosphorus, PTH, and vitamin D in blood serum, and levels of calcium and phosphorus in urine were detected.

Results. It was revealed that concentration of total calcium in blood serum of patients with RA is lower compared to healthy individuals, while the same index in urine of patients with RA accompanied by osteopenia, OP or without BMD disorders is higher compared to healthy people. The concentration of vitamin D is significantly lower in patients with RA and OP compared to patients with RA with osteopenia, without BMD disorders, or healthy individuals. The concentration of PTH is higher in healthy individuals compared to patients with RA without BMD abnormalities or with osteopenia.

Conclusions. In patients with rheumatoid arthritis with osteopenia or osteoporosis, significantly more often than in patients with rheumatoid arthritis without a violation of bone mineral density, ionized and total calcium, phosphorus in serum and urine, as well as vitamin D indices have deviations from the reference values and are of diagnostic significance.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, ionized calcium, total calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), vitamin D.

Кальцієво-фосфорний обмін та маркери його регулювання у хворих на ревматоїдний артрит із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини: стан і діагностична цінність

В. В. Чемес, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, Р. Б. Іваночко, Л. О. Кобак

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – системна автоімунна хвороба нез'ясованої етіології із хронічним запальним процесом, яка зазвичай уражає суглоби, а з наростанням тяжкості провокує і позасуглобові ураження. Хронічне запалення у хворих на РА впливає на метаболізм кісткової тканини й порушує нормальний цикл резорбції, знижує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). Одним із таких уражень є остеопороз (ОП). Як відомо, міцність кісток залежить від мінеральних речовин, які представлені переважно мікрокристалами кальцію. Основну роль у регулюванні кальцієво-фосфорного обміну відіграють вітамін D і паратгормон (ПТГ), які регулюють баланс кальцію та фосфору в організмі. Тому визначення показників кальцієво-фосфорного обміну та маркерів його регулювання є важливими показниками, що можуть свідчити про наявність ураження МЩКТ у хворих на РА.

Мета. Дослідити стан кальцієво-фосфорного обміну й маркерів його регулювання у хворих на ревматоїдний артрит із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та з'ясувати їхню діагностичну цінність.

Матеріали й методи. У дослідження в рандомізованій спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю РА включено 76 хворих (64 жінки (84,21 %) і 12 чоловіків (15,78 %) віком від 38 до 60 років (середній вік на час обстеження жінок $48,67 \pm 2,34$ року, чоловіків – $45,42 \pm 2,78$ року)), які отримували метилпреднізолон (4,0–24,0 мг/добу) й не вживали лікарські засоби для лікування ОП, жінки були у пременопаузальному періоді, чоловіки зрілого віку. Усім хворим на РА проведено ультразвукову кісткову денситометрію п'яtkової кістки та за її результатами хворих стратифікували на три групи: хворі на РА і з остеопенією – дослідна група 1 (ДГ 1); хворі на РА і ОП – дослідна група 2 (ДГ 2); хворі на РА і без порушення мінеральної щільності кісткової тканини (вікова норма) – група порівняння (ГП). Контрольну групу (КГ) створено із 22 здорових осіб (18 жінок (81,81 %) і 4 чоловіків (18,18 %)), середній вік жінок на час обстеження $42,95 \pm 2,14$ року, чоловіків – $38,69 \pm 2,11$ року) аналогічних статі й віку, у яких за результатами ультразвукової денситометрії п'яtkової кістки не виявлено порушень МЩКТ. Для оцінки кальцієво-фосфорного обміну визначено вміст йонізованого кальцію, загального кальцію в сироватці крові, кальцію у сечі, фосфору в сироватці та в сечі, ПТГ та вітаміну D.

Результати. Концентрація загального кальцію в сироватці крові у здорових осіб вища, ніж у хворих ГП. Концентрація кальцію в сечі вища у хворих ДГ 1, ДГ 2, ГП порівняно зі здоровими (КГ). Концентрація вітаміну D достовірно нижча у хворих на ОП порівняно з хворими на РА без порушення МЩКТ і хворих із остеопенією, а також порівняно зі здоровими. Концентрація ПТГ вища у здорових осіб порівняно з хворими, у яких не виявлено порушень МЩКТ та з остеопенією.

У хворих на РА з остеопенією та ОП достовірно частіше, ніж у хворих на РА без порушення МЩКТ, фіксували, що показники йонізованого кальцію, загального кальцію, фосфору в сироватці крові та в сечі, а також вітаміну D виходили за межі референтних значень. Менший вміст вітаміну D частіше виявляли у хворих на РА з остеопенією та ОП порівняно зі здоровими.

Висновки. У хворих на ревматоїдний артрит із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини або без неї вміст кальцію в сечі достовірно більший, ніж у здорових осіб. Уміст загального кальцію в сироватці крові достовірно більший у здорових осіб.

У хворих на ревматоїдний артрит із остеопорозом вміст вітаміну D є менший, ніж у хворих із остеопенією, хворих без порушення мінеральної щільності кісткової тканини та здорових.

У хворих на ревматоїдний артрит із остеопенією та остеопорозом достовірно частіше, ніж у хворих на ревматоїдний артрит без порушення мінеральної щільності кісткової тканини, фіксували відхилення від референтних значень таких показників, як вміст йонізованого кальцію, загального кальцію, фосфору в сироватці крові та в сечі, а також вітаміну D, що свідчить про те, що зміни цих показників характерні для порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит і їх потрібно застосовувати для діагностики.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеопороз, йонізований кальцій, загальний кальцій, кальцій, фосфор, паратгормон, вітамін D.

Information about the authors

1. Chemes Viktoriia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79013, Lviv, 34 Kyivska str., off. 11; +38(098)134-92-93; viktoriya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>.
2. Abrahamovych Orest; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Chair; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.
3. Abrahamovych Ulyana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N2 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(067)757-21-09; doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>.
4. Ivanochko Ruslana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor, PhD; 79022, Lviv, 67 Krychevskoho str.; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>.
5. Kobak Liubov; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79053, Lviv, 7 Grabyanky str., off. 120; +38(067)585-20-10; k_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>.



**Б. Г. Панарін¹, О. О. Абрагамович²,
О. П. Фаюра², О. М. Бурій³, О. Я. Яцкевич²**

¹ Львівський державний університет фізичної культури імені Ів. Боберського

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ 3-тя стоматологічна поліклініка, м. Львів

Тракційне крісло для профілактики уражень хребта

Вступ. Професійна діяльність лікарів-стоматологів, хірургів різної спеціалізації, працівників інших професій супроводжується значним навантаженням на хребет. Своєчасне розвантаження хребта, декомпресія міжхребцевих дисків, корекція постави дають змогу запобігти погіршенню його стану, хворобам внутрішніх органів і як наслідок – порушенню зв'язку центральної нервової системи з відповідними органами.

Розроблена конструкція належить до засобів кінезотракційного лікування за поєднання кінетотерапії і тракційного лікування, лікувально-рухової діяльності та процедури витягнення [1, 4–7].

Рухова активність і тракція стимулюють дифузний процес живлення хрящової тканини, яка міститься у структурах хребта у значній кількості.

Фізичне навантаження є основною передумовою збільшення кісткової маси, стимулює зростання концентрації мінералів у кістковій тканині, її щільність [10], сприяє збільшенню вмісту колагену у зв'язках і загальної кількості в оболонках сполучної тканини м'язів [8], інтенсифікації синтезу колагену в сухожиллях [11], стимуляції збільшення об'єму та еластичності сполучної тканини [9].

Мета дослідження. Ознайомити з конструкцією тракційного крісла для профілактики уражень хребта.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно конструкцій тракційного крісла для профілактики уражень хребта і методик його застосування. Пошук джерел здійснено в наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: кінезотракція, опорно-руховий апарат, тракційна система. Відібрано і проаналізовано 11 джерел англійською та українською мовами, у яких висвітлено цю проблему. Описано конструкцію тракційного крісла для профілактики уражень хребта.

Результати дослідження. Кінезотракційне лікування хребта – перспективний метод профілактики та лікування уражень хребта, що є адаптивною реакцією організму на вплив рухового і тракційного навантаження. Однією із конструкцій, яка уможлиблює проведення тракційної процедури, є тракційне крісло (рис. 1).

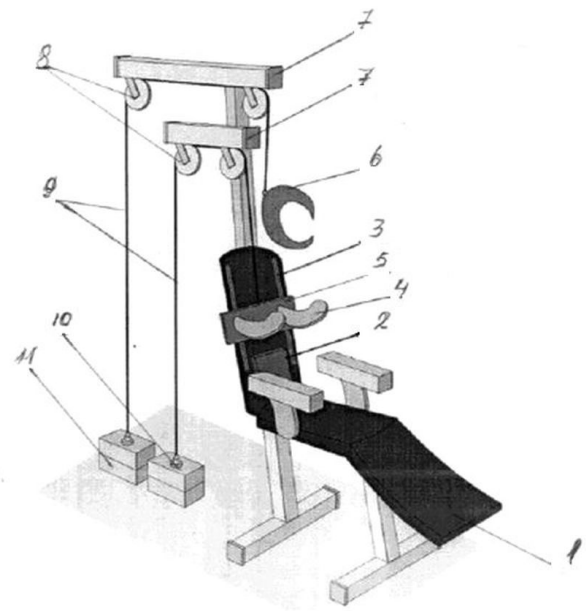


Рис. 1. Тракційне крісло для профілактики уражень хребта.

Конструкція має такі складники: власне крісло – 1, сидіння – 2, встановлене на напрямних – 3 (з можливістю пересування у вертикальній площині та фіксацією у верхньому положенні), опори плечового пояса верхніх кінцівок – 4, закріплені на рухомій спинці – 5, що її встановлено на напрямних – 3, тракційний підголовник – 6 (рис. 2), стійки – 7, блоки – 8, троси – 9, вантаж – 10, 11 [2].



Рис. 2. Тракційний підголовник для витягнення шийного відділу хребта.

Тракційний підголовник розміщується на голові, фіксується на підборідді, охоплює нижню щелепу знизу, потилицю, вгорі сполучений із тросом – 9 і за допомогою блочної системи – 8 із вантажем – 11 закріплений на стійці – 7 [3].

Пацієнт влаштовується на сидінні – 2, встановленому на напрямних – 3, зафіксованому у верхньому положенні, розміщує плечовий пояс верхніх кінцівок на опорах – 4, закріплених на рухомій спинці – 5, що її встановлено на напрямних – 3 та сполучено тросо-блоковою системою – 8, 9 із вантажем – 10, закріпленим на стійці – 7, надягає на голову тракційний підголовник – 6, зв'язаний тросо-блоковою системою – 8, 9 із вантажем – 11, звільняє від фіксації сидіння – 2, яке під дією маси тіла опускається донизу по напрямних – 3. Вантаж – 10, сполучений тросо-блоковою системою – 8, 9, закріпленою на стійці – 7, із рухомою спинкою – 5, і вантаж – 11, сполучений із тракційним підголовником – 6, піднімаються вгору, створюючи силу тяги, що прикладається до грудного

та шийного відділів хребта. Хворий впирається руками й ногами в опори і пересувається у верхнє положення. Цикл повторюється (рис. 3).

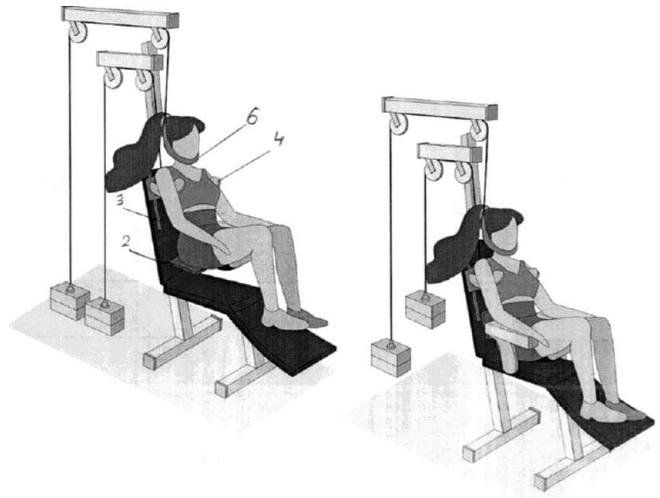


Рис. 3. Використання конструкції тракційного крісла.

Можна здійснювати витягнення як окремих, так і одночасно зазначених відділів хребта, а також усіх відділів у статичному режимі за умови фіксації стегон поясом до крісла в положенні сидячи.

Лікувальний ефект кінезотракційного лікування отримуємо в результаті сумарної перебудови морфологічних, біохімічних, фізіологічних механізмів, як адаптивну реакцію організму на вплив відповідного рухового і тракційного навантаження. Циклічність зміни сили витягнення з певною динамікою дає змогу здійснювати механічну розробку сегментів хребта, підвищувати їхню рухливість, стимулювати периферійну нервову систему ділянок витягнення.

Висновки. Розуміння будови, методик і особливостей використання конструкції тракційного крісла, в основі якого є коригування порушень у нервовій, кістково-суглобовій системах, та запропоновані методики застосування – важливий складник ефективної профілактики хвороб хребта.

Список літератури

1. Панарін БГ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Фаюра ОП, Іваночко РБ, Завадка МО. Ванна для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок; методики використання. Львівський клінічний вісник. 2021;3(35)-4(36):58–64 (Panarin B, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Fayura O, Ivanochko R, Zavadka M. Bath for underwater horizontal polysegmental kinesitraction treatment of the spine and lower extremities lesions, methods of its use. Lviv Clinical Bulletin. 2021;3(35)-4(36):58-64) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.058>
2. Панарін БГ, Абрагамович ОО. Тракційне крісло для профілактики уражень хребта. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 114601. 2022 Вер 1 (Panarin B, Abrahamovych O. Traction Chair for the Prevention of Spinal Injuries. Certificate of copyright registration for a scientific work N114601, 2022 Sep 1) (Ukrainian)
3. Панарін БГ, Абрагамович ОО. Тракційний підголовник для витягнення шийного відділу хребта. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 114602. 2022 Вер 1 (Panarin B, Abrahamovych O. Traction Headrest for Stretching the Cervical Spine. Certificate of copyright registration for scientific work N114602, 2022 Sep 1) (Ukrainian)
4. Панарін БГ, Абрагамович ОО. Ванна для підводного горизонтального полісегментарного тракційного лікування в динамічному режимі уражень хребта та нижніх кінцівок. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий

- твір № 99985. 2020 Жовт 25 (Panarin ВН, Abrahamovych ОО. Bath for underwater horizontal post-segmental traction treatment of the spine and lower extremities lesions in the dynamic mode. Certificate of copyright registration for a scientific work N 99985. 2020 Oct 25). (Ukrainian)
5. Панарін БГ. Витяжка і корекція хребта в динамічному режимі. Матеріали Міжнар. конгресу. Інформатизація рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: перспективи культурного та економічного розвитку. Трускавець; 2003:208–210 (Panarin ВН. Extraction and correction of the spine in dynamic mode. International Congress. Informatization of recreational and tourist activities in Ukraine: prospects for cultural and economic development. Truskavets; 2003:208-210) (Ukrainian)
 6. Панарін БГ. Оздоровлення та реабілітація хворих на церебральний параліч за допомогою вправ у воді з дозованим навантаженням. Матеріали Міжнар. конгресу. Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: перспективи культурного та економічного розвитку. Трускавець; 2000. С. 258 (Panarin ВН. Recovery and rehabilitation of patients with cerebral palsy with the help of exercises in water with a dosed load. International Congress. Problems of informatization of recreational and tourist activities in Ukraine: prospects for cultural and economic development. Truskavets; 2000. P. 258) (Ukrainian)
 7. Панарін БГ, винахідник. Пристрій для підводного горизонтального витягування хребта в динамічному режимі. Патент України № 48297. 2002. Серп 15 (Panarin ВН, inventor. Device for underwater horizontal traction of the spine in dynamic mode. Patent of Ukraine N 48297. 2002 Aug 15). (Ukrainian)
 8. Falkel JE, Murphy TC, Malone TR. Spoils Injury Management: Shoulder Injuries (Sports Injury Management). Williams & Wilkins. 1988;1(2). 142 p.
 9. Komi PV. Physiological and biomechanical correlates of muscle function. Effects of muscle structure and stretch - cycle on force and speed. Exercise and Spoil Sciences Reviews. 1984;12:81-121. <https://doi.org/10.1249/00003677-198401000-00006>
 10. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective and controlling stimulus for adaptive bone remodeling. J Biomech. 1987;20(11-12):1083-1093. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90026-1](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90026-1)
 11. Stone MH. Connective tissue and bone response to strength training. In: Strength and Power Training in Sport. Komi PV, edit. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications; 1992. P. 279-290.

Стаття надійшла до редакції журналу 09.10.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Тракційне крісло для профілактики уражень хребта

Б. Г. Панарін, О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, О. М. Бурій,
О. Я. Яцкевич

Вступ. Завдяки своєчасному розвантаженню хребта, декомпресії міжхребцевих дисків, корекції постави можна запобігти погіршенню його стану, хворобам внутрішніх органів і як наслідок – порушенню зв'язку центральної нервової системи з відповідними органами.

Мета. Ознайомити з конструкцією тракційного крісла для профілактики уражень хребта.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно конструкцій тракційного крісла для профілактики уражень хребта, методик його застосування. Пошук джерел здійснено в наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: кінезотракція, опорно-руховий апарат, тракційна система. Відібрано і проаналізовано 11 джерел англійською та українською мовами, у яких висвітлено цю проблему. Описано конструкцію тракційного крісла для профілактики уражень хребта.

Результати. Конструкція тракційного крісла має такі складники: власне крісло, сидіння, встановлене на напрямних (із можливістю пересування у вертикальній площині та фіксацією у верхньому положенні), опори плечового пояса верхніх кінцівок, закріплені на рухливій спинці, встановленій на напрямних, тракційний підголовник, стійки, блоки, трос, вантаж. Можна здійснювати витягнення як окремих, так і одночасно зазначених відділів хребта, а також усіх відділів у статичному режимі за умови фіксації стегон поясом до крісла в положенні сидячи.

Висновки. Розуміння будови, методик і особливостей використання конструкції тракційного крісла, в основі якої є коригування порушень у нервовій, кістково-суглобовій системах, та запропоновані методики застосування – важливий складник ефективної профілактики хвороб хребта.

Ключові слова: тракційне крісло, кінезотракція, опорно-руховий апарат.

Traction Chair for the Spinal Injuries Prevention

B. Panarin, O. Abrahamovych, O. Fayura, O. Burii, O. Yatskevych

Introduction. Timely unloading of the spine, decompression of the intervertebral discs, posture correction allow to prevent spine disorders with subsequent violations of central nervous system connections with its target organs and their invalidization.

The aim of the study. To present the design of the traction chair for the spinal injuries prevention.

Materials and methods. Content analysis, systematic and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying current trends in the constructions of traction chair for the prevention of spinal injuries, as well as methods of its application were used. Sources were searched in scientometric information databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by the keywords: kinesotraction, musculoskeletal system, traction chair. 11 papers in English and Ukrainian that cover this problem were selected and analyzed. The design of the traction chair for the prevention of spinal injuries is described.

Results. The design of the traction chair includes: the chair itself, seat installed on the guides (with the possibility of movement in the vertical plane and fixation in the upper position), supports for the shoulder belt of the upper limbs, fixed on a movable back, which is installed on the guides, a traction headrest, racks, blocks, cable, load.

The described construction is used as follows. The patient is placed on the seat, installed on the guides, fixed in the upper position, places the shoulder belt of the upper limbs on the supports, fixed on the movable backrest, which is installed on the guides and connected by a cable-block system with a load, fixed on a rack, places a traction headrest on the head, connected by a cable-block system with a load, releases the seat from fixation, which under the action of the mass the patient's body is lowered along the guides. Cargo, connected by a cable-block system, fixed on a rack with a movable back and cargo, connected to a traction headrest, the top rises, creating a traction force that is applied to the thoracic and cervical parts of the spine, after which the patient rests his hands and feet on the supports, moves to the top position and the cycle repeats

Stretching can be carried out of separately and at the same time of specified sections of the spine, as well as all sections in a static mode, provided that the hips are fixed with a belt to the chair in a sitting position.

Cyclical changes in the stretching force with certain dynamics allow the mechanical development of spinal segments, increase their mobility, and stimulate the peripheral nervous system of the stretching zones.

Conclusions. Presented construction of the traction chair and its application, directed towards correction of nervous and musculoskeletal systems disorders is an important component of the effective prevention of spinal-related diseases.

Keywords: traction chair, kinesotraction, musculoskeletal system.

Відомості про авторів

1. Панарін Борис Георгійович; Львівський державний університет фізичної культури імені Ів. Боберського, кафедра водних та неолімпійських видів спорту (79000, м. Львів, вул. Т. Костюшка, 11; +38(032)255-32-01); старший викладач; 79011, м. Львів, вул. І. Франка, 43, кв. 2; +38(067)720-07-00; boryspan1948@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7271-2603>
2. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; + 38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20, docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; +38(096)814-17-49, fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
4. Бурій Олександр Михайлович, завідувач відділення терапевтичної стоматології, 3-тя стоматологічна поліклініка, м. Львів
5. Яцкевич Остап Ярополкович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидат медичних наук, асистент кафедри; 79005, м. Львів, вул. К. Левицького, 26, кв. 7; +38(067)721-45-68, yaoya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5146-2553>



**Т. І. Негрич, О. П. Фаюра, В. В. Чемес,
Л. В. Циганик, І. Ю. Корнійчук, М. Л. Фармага,
А. Б. Федець**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

7-й Макмастерський міжнародний оглядовий курс з внутрішньої медицини (7th McMaster International Review Course in Internal Medicine - MIRCIM) - 29.09-01.10.2022 (м. Краків, Республіка Польща)

29 вересня – 1 жовтня 2022 р. у Кракові (Польща) відбулася міжнародна конференція 7th McMaster International Review Course in Internal Medicine (MIRCIM 2022). Цю престижну зустріч лікарів, які спеціалізуються на внутрішніх хворобах, щорічно організовують Польський інститут доказової медицини (Polski Instytut Evidence Based Medicine) та McMaster University (Канада) – батьківщина доказової медицини (ЕВМ) і проблемно-зорієнтованого навчання (PBL) у співпраці з European Federation of Internal Medicine, International Society of Internal Medicine, Collegium Medicum Ягеллонського університету, American College of Physicians, Центром післядипломної медичної освіти у Варшаві, Польським товариством внутрішньої медицини, видавництвом Medycyna Praktyczna та 44 товариствами внутрішньої медицини з усього світу. Мета конференції – поділитися практичним досвідом, поглибити знання з певних медичних напрямів, що корисні на будь-якому рівні медичної освіти. Експерти з Європи та Північної Америки прочитали лекції про останні розробки в методології викладання медицини.

Цього року для учасників із України участь була безоплатна. Працівники усіх кафедр терапевтичного профілю Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також лікарі-інтерни й аспіранти кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти зареєструвалися як учасники конференції.

Конференція, що об'єднала лікарів внутрішньої медицини, сімейних лікарів, вузьких спеціалістів терапевтичного профілю, мала вісім секцій, що відповідали восьми основним розділам внутрішньої медицини – кардіологія, ендокринологія, пульмоно-

логія, нефрологія, ревматологія, гастроентерологія, гематологія, хронічні інфекції. Доповідали професори, визнані на міжнародному рівні, зі США, Канади, Німеччини, Франції, Великої Британії, Ізраїлю, Індії, Мексики.

В ендокринологічній секції MIRCIM 2022 з участю професора Rene Rodriguez-Gutierrez (Autonomous University of Nuevo León, Mexico) обговорювали визначення вмісту тиротропного гормону (ТТГ), зокрема, акцентували на тому, що для цього гормону характерна внутрішня мінливість (окрім цього, на його вміст впливають вживання омепразолу, залізо- і кальцієвмісних лікарських засобів, аміодарону, наявність інсомнії, анемії, фіброміалгії, обструктивного нічного апное, синдрому хронічної втоми, болю, менопауза, хронічні хвороби нирок і печінки, розлади поведінки та особистості). Тому, отримавши показник у межах 5–10 мIU/L, слід повторити його визначення. У більшості (62,0 %) випадків показник нормалізується. Також зазначимо, що центральний гіпотирозидизм у 10,0–20,0 % випадків характеризується незначним збільшенням вмісту ТТГ. ТТГ збільшується також із віком, а отже, не потрібно медикаментозно коригувати гіпотироз у старших людей, якщо вміст ТТГ менше 7,0–8,5 мIU/L. Вживання біотину спричинює зниження вмісту ТТГ, і результати дослідження не будуть показовими.

Професор Leszek Czupryniak (Warsaw Medical University, Poland) у серії лекцій про цукровий діабет (ЦД) розповів про нові можливості його лікування, зокрема, запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень, комбінування нових протидіабетних лікарських засобів, методи відтермінування призначення інсуліну хворим на ЦД 2-го типу.

Професор Ally Prebtani (McMaster University, Canada) поділився зі слухачами досвідом діагностики та лікування глюкокортикостероїдіндукованої надниркової недостатності. Доповідач зазначив, що дуже високий ризик її виникнення спостерігається у хворих із кушингоїдом, адреналовими кризами, високий – якщо вживати більше 5,0 мг преднізолону на день довше ніж рік, або більше 20 мг на день довше ніж три-чотири тижні на рік, або в разі вечірнього вживання преднізолону довше ніж три тижні, помірний – якщо вживати 5,0–10,0 мг преднізолону на день довше ніж три тижні на рік, низький – якщо вживати будь-яку дозу преднізолону менше ніж три тижні, або менше 5,0 мг упродовж будь-якого періоду часу, або в разі змінного дозування у межах 10,0 мг преднізолону упродовж будь-якого часу. Щоб уникнути глюкокортикостероїдіндукованої надниркової недостатності, потрібно дотримуватись ступеневого зменшення дози. Так, якщо хворий первинно вживав 40,0 мг преднізолону і більше, потрібно зменшувати дозу на 5,0–10,0 мг що два тижні до 20,0 мг, якщо 20,0–40,0 мг, слід зменшувати дозу на 5,0 мг що два тижні до 20,0 мг, якщо 10,0–20,0 мг – зменшувати по 1,0–2,5 мг що два тижні до 10,0 мг, якщо було 5,0–10,0 мг, зменшувати на 1,0 мг що два тижні до 5,0 мг. Якщо хворий досягнув дози преднізолону 5,0 мг, він готовий до визначення вмісту кортизолу.

У секції серцево-судинних хвороб професор Piotr Ponikowski (Wroclaw Medical University, Poland) запропонував для обговорення питання гострої серцевої недостатності. Зокрема, він зазначив, що найчастіші причини її виникнення складаються в аббревіатуру CHAMPIT (coronary syndrome, hypertensive emergency, arrhythmia, mechanical cause, pulmonary embolism, infections, tamponade). У діагностичний алгоритм окрім загальноклінічних методів досліджень (ЕКГ, пульсоксиметрія, Ехо-КГ, рентгенографія, УЗД легень) включено визначення натрійуретичного пептиду. Якщо показник становить менше 100,0 пг/мл, виключаємо серцеву недостатність, якщо більше – підтверджуємо. Лікування такого хворого залежить від наявних змін. Зокрема, якщо є гіперперфузія, слід призначити петлеві діуретики, інотропи, якщо ефекту немає – вазопресори (норепінефрин). Якщо гіперперфузії немає, застосовуємо петлеві діуретики, а за відсутності ефекту збільшуємо дози або комбінуємо різні діуретики. Якщо все ж ефекту від лікування немає й органи ушкоджуються, хворий потребує нирковозамісного лікування.

Професорка Marta Gulati (American Society of Preventive Cardiology, USA) у своїй доповіді зробила акцент на відмінностях у виникненні й перебігу серцево-судинних хвороб у жінок та чоловіків. Доповідачка зазначила, що у жінок більше чинників ризику для виникнення серцево-судинних хвороб, зокрема ускладнена вагітність. Жінки рідше ніж чоловіки піддаються лікуванню відповідно до затверджених протоколів, також серцево-судинні хвороби є недостатньо діагностованими, лікованими саме у жінок,

хоча симптоми цих хвороб у чоловіків і жінок здебільшого не відрізняються й є типовими.

На пульмонологічній сесії професор Paul O'Byrne (McMaster University, Canada) виступив із лекцією «Сучасне лікування астми» (Current management of asthma). Він наголосив, що бета-агоністи короткої дії найширше використовують у світі для послаблення симптомів астми, унаслідок чого погіршується контроль астми, посилюється бронхострикція і запалення дихальних шляхів. Надмірне використання бета-агоністів короткої дії асоційоване з посиленням тяжкості перебігу астми та смертності від бронхіальної астми. Включення інгаляційних глюкокортикостероїдів у лікування легкої астми мінімізує ризик виникнення загострень. Зазначено зміни у веденні пацієнтів із бронхіальною астмою між Gina 2018 та 2021. Згідно з рекомендаціями Gina 2021, пацієнтам на ступіні 1-2 – препаратом, який знімає напади астми, не рекомендовано призначати бета-агоністи короткої дії. Лікарський засіб, який полегшує симптоми, має містити малі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів. Ці рекомендації прийнятні для дорослих і дітей віком від 12 років.

Професорка Katharine Woessner (Scripps Clinic Medical Group, USA) представила лекцію з теми: «Нестероїдні протизапальні препарати – загострення респіраторної хвороби: діагностика та лікування». Аспіриніндукована респіраторна хвороба (AERD) – ендотип хронічного синуситу з поліпозом носа. Це хронічне еозинофільне запалення носових пазух з або без ураження легень із чутливістю до нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) – інгібіторів ЦОГ-1, частіше трапляється у жінок віком 30–40 років, астма настає через один–п'ять років після початку риніту, аспірин і НПЗЛЗ викликають напади астми. Методом діагностики є провокація аспірином або НПЗЛЗ. Тяжкість хвороби наростає незалежно від того, чи припиняли використовувати НПЗЛЗ. 33,0 % хворих описують чутливість до алкоголю (чхання, бронхоспазм). Для лікування застосовують аспірин, доза коливається в межах 81,0–1300,0 мг на день. Якщо є протипоказання до лікування аспірином, рекомендовано використовувати біотерапію: дупілумаб, меполізумаб, омалізумаб.

На лекції професорки Jadwiga Wedzicha (Imperial College London, UK) розглянуто питання: як можна послабити тяжкість перебігу у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ). Основними причинами виникнення ХОХЛ визнано куріння, забруднення навколишнього середовища, запальні хвороби легень. У групі ризику також є люди, які не курять, але в дитинстві часто мали респіраторні хвороби. Зазначмо, що особи, які перестали курити до 30 років, не ризикують захворіти на ХОХЛ, а у людей, які продовжили курити у віці 30–45 років, настає пре-ХОХЛ. Щоб знизити ризик наростання тяжкості ХОХЛ, потрібно проводити просвітницьку роботу серед хворих; хворий мусить припинити курити, рекомендовано за потреби використовувати бронходилататори, прово-

дити вакцинацію, вчасно лікувати інфекційні хвороби та загострення ХОХЛ. Із-поміж засобів фармакологічної терапії за потреби слід використовувати інгаляційні глюкокортикостероїди, інгібітори фосфодіестерази 4, муколітики й CFTR-препарати.

Професорка Uta Kunter (RWTH Aachen University, Germany – Рейнсько-Вестфальський технічний університет Аахена, Німеччина) презентувала доповідь з теми «Інфекції та нирки». Вона вела мову про поширення бактерій, зокрема лептоспірозу, застосування антибіотиків у разі асимптоматичної бактеріурії у різних регіонах світу. Рекомендовано антибактерійну терапію, оскільки клінічно доведені позитивні результати її застосування в лікуванні жінок порівняно з плацебо. Під час вибору антибактерійної терапії необхідно враховувати спектр і чутливість виявлених патогенів, ефективність щодо конкретного патогену, доведену в клінічних дослідженнях, переносимість і наявність побічних реакцій, побічні екологічні ефекти, вартість, доступність.

Рекомендовано застосовувати такі препарати у фертильних жінок: фосміцінтриметамол 3000,0 мг 1 раз на добу, один день, нітрофурантоїн макрокристали 50,0 мг чотири рази на добу, сім днів, нітрофурантоїну макрокристали пролонгованої дії 100,0 мг двічі на добу, п'ять днів, нітросолін 250,0 мг тричі на добу, п'ять днів, півмецилінам 400,0 мг тричі на день, три дні.

Професор Jurgen Floege (RWTH Aachen University, Germany – Рейнсько-Вестфальський технічний університет Аахена, Німеччина) мав доповідь з теми «Оптимальна нефропротекція у хворих на хронічну хворобу нирок». Він докладно розповів, що нефропротекція у цієї категорії хворих починається з оцінки ризику наростання тяжкості захворювання. Також потрібно контролювати цільові показники артеріального тиску та протеїнурії, розмовляти з пацієнтами про користь спорту та дієти, а також про обмеження вживання алкоголю і шкідливість нікотину. Поява інгібіторів SGLT2 змусила багатьох фахівців поглянути на проблему лікування хронічної хвороби нирок під новим кутом зору. Гліфлозини мають вагомий кардіо- і ренопротекторні властивості. Використання інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (НГЛТ-2, SGLT2), які сьогодні застосовують для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (дапагліфлозину, емплагліфлозину), є перспективним для цієї категорії пацієнтів.

Професорка Tracy Balboni (Harvard Medical School, USA) наголосила на важливості духовної опіки у лікуванні тяжкохворих і ролі духовності в медицині й охороні здоров'я загалом. Її дослідження мало ґрунтовну доказову базу й засвідчило, що завдяки залученню медичних капеланів до міждисциплінарних команд, які надають допомогу таким пацієнтам, а також участі останніх у богослужіннях, знижуються смертність і кількість суїцидальних випадків, зменшується споживання наркотиків та нікотину, суттєво поліпшується психологічне здоров'я. «Духовність

має бути визнана чинником, що визначає стан здоров'я», – резюмувала доповідачка.

Гастроентерологічний блок доповідей присвячено тактиці ведення та лікуванню хелікобактерної інфекції, поліпів кишки та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Так, професор Paul Moayyedi (McMaster University, Canada) дав настанови і рекомендації щодо лікування *Helicobacter pylori* згідно з торонтськими рекомендаціями (2016) і Маастрихтським консенсусом VI (2022), а саме – в регіонах із високою (>15 %) резистентністю до кларитроміцину рекомендував проводити квадротерапію з препаратом вісмуту або одночасну квадротерапію без вісмуту (інгібітор протонної помпи, амоксицилін, кларитроміцин і метронідазол). У регіонах із високою подвійною резистентністю до кларитроміцину та метронідазолу як лікування першої лінії запропоновано чотирикомпонентну схему лікування з вісмутом (рівень доказів ІВ, сильна рекомендація). Зазначено, що успішна ерадикація *Helicobacter pylori* здатна зменшити ризик виникнення раку шлунка, тому важливою є стратегія test-and-treat («діагностуй і лікуй») у роботі з цією категорією хворих.

Професор Ian Gralnek (Technion-Israel Institute of Technology, Israel) розповів про так званий потенціал злякості поліпів кишки залежно від патоморфологічної будови поліпів і зазначив важливість програмного забезпечення колоноскопії, що уможливить вчасний скринінг передракових станів, а відтак і виникнення колоректального раку.

Професорка Shira Zelber-Sagi (University of Haifa/The Tel-Aviv Medical Center, Israel) розповіла про практичні рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Цей стан часто супроводжується фіброзом печінки та є чинником ризику виникнення гепатоцелюлярної карциноми. Інсулінорезистентність і порушення регуляції адипонектину, ключового гормону, що регулює енергетичний гомеостаз організму, мають вирішальну роль у патогенезі цієї хвороби. Причиною НАЖХП є висококалорійна їжа (на зразок fast food), багата на рафіновані вуглеводи, особливо на фруктозу, насичені жири і підсолоджені напої, що в комбінації з недостатньою фізичною активністю призводить до ожиріння. Безсимптомний перебіг, відсутність чітких алгоритмів діагностики створюють проблеми для лікування хворих цієї категорії. Тому рекомендовано в первинній ланці надання медичної допомоги використовувати формулу FIB-4, що дає змогу провести вчасну і просту неінвазивну оцінку фіброзу.

Доповідачка зауважила, що модифікація способу життя має вирішальне значення у лікуванні хворих із НАЖХП: середземноморська дієта, зменшення калорійності раціону, обмеження в раціоні простих вуглеводів і насичених жирів. У багатьох дослідженнях приділяють увагу фізичній активності та її здатності знижувати активність трансаміназ. За деякими дослідженнями, будь-яка активність щонайменше тричі на тиждень (не менше 150 хв на тиждень) здат-

на зменшувати підтверджені біопсією прояви фіброзу печінки. Також обмеження вживання кави до трьох-чотирьох порцій на день та повна відмова від алкоголю позитивно впливають на лікування і прогноз.

Гематологічний блок представлено трьома доповідями. Професор Andreas Greinacher (University of Greifswald, Germany) розповів про гепариніндуковані, вакциніндуковані та інші імунні тромбоцитопенії. Докладно описавши складний каскад імунологічних реакцій, які лежать в основі цих процесів, доповідач звернув увагу на комплекс ефективних заходів у розв'язанні згаданих проблем, а саме – вчасну діагностику клініцистами, обізнаність громадськості та розробку чітких алгоритмів дій для закладів первинної медичної допомоги.

На ревматологічній секції обговорювали особливості діагностики системних хвороб сполучної тканини. Зокрема, професорка Kim Legault (McMaster University, Canada) представила два клінічних випадки, на прикладі яких продемонстровано труднощі діагностики системного червоного вовчака у хворих із неспецифічними клінічними проявами (хронічний біль, втома, когнітивні порушення). Доповідачка запропонувала декілька практичних порад для того, щоб уникнути діагностичних помилок у лікуванні: подумати про інші стани, що супроводжуються подібною симптоматикою, провести детальне обстеження, використовуючи за потреби біопсію тканин, дослідження рідинного вмісту плевральних порожнин, серологічні дослідження; дотримуватися класифікаційних критеріїв системного червоного вовчака згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів та Європейської протиревматичної ліги (2019); виявляти і вчасно усувати можливі причини загострення, наприклад, сепсис і ендокринні порушення.

У своїй доповіді професорка торкнулася питання діагностичної цінності деяких лабораторних маркерів системних хвороб. Зокрема, звернула увагу на те, що антинуклеарні антитіла є обов'язковим діагностичним критерієм варіанта системного червоного вовчака, але їхня відсутність не виключає наявності шкірного вовчака. Крім цього, антинуклеарні антитіла не корелюють із активністю хвороби і не потребують повторної оцінки, на відміну від антитіл до двохспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти, які характеризуються високою специфічністю та залежать від активності хвороби. Зменшення вмісту комплексу С3, С4 у крові є чутливим маркером системного червоного вовчака, а збільшений титр характерніший для інфекційних ускладнень. Доповідачка нагадала також, що ШОЕ та С-РП є малоінформативними для оцінювання загострень, оскільки навіть за умови важкого перебігу ці показники перебувають у межах нормативних значень.

Були обговорені рекомендації Європейської протиревматичної ліги з лікування хворих на системний червоний вовчак без ураження нирок, зокрема, особливості призначення антималярійних засобів, глюкокортикоїдів короткої дії, цитотоксичних та імуно-

біологічних лікарських засобів. Менеджмент люпус-нефриту передбачає вибір лікарських засобів залежно від патоморфологічного класу. Клас I (із мінімальними мезангіальними змінами) та клас II (мезангіопроліферативний) вимагатимуть лише ренопротекції з використанням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і сартанів. Для лікування фокального та дифузного проліферативного люпус-нефриту, що відповідають класу III і класу IV, потрібні глюкокортикоїди дозою 1,0 мг/кг та мікофенолатумофетил дозою 2,0–3,0 мг/кг або циклофосфамід. У разі мембранозного нефриту лікування залежатиме від величини протеїнурії: якщо вміст білка не перевищуватиме 3,5 мг, рекомендовано інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту й сартани, за наявності нефротичного синдрому слід призначати глюкокортикоїди та цитостатики.

Ревматологічну секцію продовжив професор Mohanad Abu-Hilal (McMaster University, Canada), який доповів про особливості диференційної діагностики ревматичних хвороб, що супроводжуються змінами на шкірі. На прикладі клінічних випадків він показав, як біопсія шкіри та біохімічні маркери системних хвороб сполучної тканини можуть полегшити діагностичний пошук. Доповідач поділився клінічним досвідом використання капіляроскопії для диференційної діагностики системного червоного вовчака та дерматомиозиту.

Краків відвідала делегація ЛНМУ у складі професорки Т. М. Соломенчук та професора В. А. Скибчика (кафедра сімейної медицини ФПДО), професорки Т. І. Негрич (кафедра неврології), доцентів Л. В. Циганик, М. Л. Фармаги, О. П. Фаюри, асистентів І. Ю. Корнійчук, А. Б. Федець, В. В. Чемес (кафедра внутрішньої медицини № 1).

Були записані відео в форматі питання – відповідь із професоркою Т. М. Соломенчук, професором В. А. Скибчиком, професоркою Т. І. Негрич у галузі спеціалізації. Підписано Договір про міжнародну співпрацю між ЛНМУ імені Данила Галицького та Фондом «Польський інститут доказової медицини» в особі MD, PhD, Piotr Gajewski (FACP, Голова оргкомітету MIRCIM, Президент Польського інституту доказової медицини, Assistant Professor, Department of Medicine, McMaster University, Canada).

У рамках цього Договору планується робота над проектом Empendium і видання посібника «Внутрішні хвороби», заснованого на принципах доказової медицини, який міститиме повну та скорочену версії українською мовою з адаптацією до локальних умов.

Стаття надійшла до редакції журналу 21.10.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Відомості про авторів

1. Негрич Тетяна Іванівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології (79010, м. Львів, вул. Юрія Руфа, 6; +38(032)276-93-25, +38(032)236-82-97, +38(032)236-83-97, +38(032)236-82-61, +38(032)236-83-26); докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри; +38(067)709-70-61; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>
2. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; +38(096)814-17-49, fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
3. Чемес Вікторія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); асистентка кафедри; 79013, м. Львів, вул. Київська, 34, кв. 11; + 38(098)134-92-93; viktoriya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>
4. Циганик Лілія Володимирівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79060, м. Львів, вул. Наукова, 41, кв. 73; +38(067)957-71-25, Itsyhanyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6165-5586>
5. Корнійчук Ірина Юріївна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63), кандидатка медичних наук; асистентка кафедри; 79014, м. Львів, вул. Личаківська, 119; +38(066)732-28-70; irina_korniychuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0438-1341>
6. Фармага Марта Любомирівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук; доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Запорізька, 4, кв. 1; + 38(098)806-79-58; martafarmaha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>
7. Федець Ангела Богданівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук; асистентка кафедри; 79021, м. Львів, вул. Кульпарківська, 176, кв. 55; +38(096)367-13-88; anhelafed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5016-5776>

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

2. Мова: українська, англійська, німецька.

3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлетень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):

3.1. Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

3.3. Вказання мети статті та завдань;

3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку статті:

1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;

1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);

1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без аббревіатур);

1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;

1.5. Фотографія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо лише два автори – дві фотографії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

2.1. Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження (із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопеєю (XXI);

2.3. В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин»;

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією;

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Суг, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, лівє – 2,0 см;

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити аббревіатуру;

2.7. Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20];

2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них розміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «Рис.», розміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком посилання. Фотографії пацієнтів розміщуються з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, розміщені безпосередньо під ним і починаються зі слова «Рис.» та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки «верх», «низ». Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

3. Список використаної літератури подається за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стиль (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації». Авторів-укладач: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету

України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. Київ: УБА, 2016. 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давности). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською мовою, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) українською мовою;

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень) – мовами анотацій.

5. Обсяг оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, проблемної – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Статті, надіслані до друку українською, німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

7. У кінці статті подається **інформація щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

8. Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

2. Два примірники авторського оригіналу тексту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

3. Електронний варіант (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файлу вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

5. Заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (додаток 1).

6. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі СОРУ): прізвище, повні ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.

2. Усі статті рецензують інкогніто експерти за науковими напрямами. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 \$ США за курсом НБУ + 4,0 \$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», I поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Юрія Руфа, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Фаюрі Оксані Петрівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», II поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.

GUIDELINES FOR ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.

2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.

3. Scientific articles must include:

- 3.1. Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
- 3.2. Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
- 3.3. Indication of the aim and the tasks of the article;
- 3.4. Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
- 3.5. Conclusions and prospects for further research in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:

- 1.1. **Name of rubric** for which the article is assigned;
- 1.2. **Title of the article** (short, specific, without abbreviations);
- 1.3. **The initials and surname of the author (-s)**, place of work. If the authors work at different establishments - they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;
- 1.4. **Photographs** (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors - two photographs;

2. Requirements to the writing of the text:

2.1. Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the CONSORT standard (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms - according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases - according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (PD) - beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).

2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".

2.4. If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.

2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields - 2.0 cm.

2.6. Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.

2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].

2.8. Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.

2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately from the figures and numbered according to the numbers of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (using Arabic figures). The type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration using a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of place in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.

3. Reference list in alphabetical order (using Vancouver style)

In the references of the original works (for the last five to eight years) - up to 15 sources, in reviews - up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

4. Annotations in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German - short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian abstract is needed;

4.1. Keywords (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

5. The volume of the original article 10–20 p., of the review, topical article - up to 30 p., of short reports - 7-10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

6. Articles sent for printing in Ukrainian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

7. At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N) **and the participation of each author in writing the article** (the concept and design of the research; the collection of material; processing of material; statistical processing of data; writing text; editing, etc.) must be noticed.

8. Address, phone number, e-mail of one of the authors to be published in the journal (optionally) with the pointing **ORCID ID** if available.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

1. Request letter signed by the director;

2. Two copies of the author's original text of the article (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas - formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed - in color, background - white, without a frame;

4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

5. The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

6. Information about the author(-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, **ORCID ID** if available.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers - for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) - \$ 4.0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4.0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4, Yuriy Ruf Street, Lviv 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com".

3. Hanging over to the executive secretary - Associate Professor Fayura Oksana Petrivna, office "LCB", address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", second floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Yuriy Ruf Street, Lviv, 79010, Ukraine.