

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького



АСТА MEDICA LEOPOLIENSIA

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

2024, Том XXX, № 1-2



ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA

2024, Volume XXX, Number 1-2

Реєстраційне свідоцтво журналу:

серія KB № 15067-3639ПП від 15.04.2009 р.

Засновник та видавець:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

Періодичність: 4 рази у рік.

“Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia” внесено до Переліку наукових фахових видань України згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 07.05.2019, за № 612, у категорію “Б”, за спеціальностями: 091 - **Біологія**, 221 - **Стоматологія**, 222 - **Медицина**, 226 - **Фармація**, 228 - **Педіатрія**.

Адреса для листування: 79010, Львів-10, вул. Пекарська, 69.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Місцезнаходження редакції:

м. Львів, вул. Мечнікова, 10, к.7. Тел. (032) 275-49-36,

E mail: aml_lnmu@meduniv.lviv.ua aml.lnmu@gmail.com

azimenkovsky@ukr.net

Website: www.amljournal.com

Цей номер журналу розглянуто і рекомендовано до друку Вченою Радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 6-ВР від 26.06.2024 р.

The Journal Registration Certificate:

Series KB No. 15067-3639ПП dated April 15, 2009

Founder and Publisher:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Periodicity: 4 times a year

"Lviv Medical Journal / Acta Medica Leopoliensia" registered as a professional medium in Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 dated May 7, 2019) belonging to "B" category in the specialties: 091 - **Biology**, 221 - **Dentistry**, 222 - **Medicine**, 226 - **Pharmacy**, 228 - **Paediatrics**.

Mailing address: 79010 Lviv, 69 Pekarska St.

Location of edition:

Lviv, 10 Mechnikova St., office 7. Tel.: (032) 275-49-36.

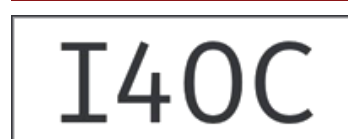
E mail: aml_lnmu@meduniv.lviv.ua aml.lnmu@gmail.com

azimenkovsky@ukr.net

Website: www.amljournal.com

The following journal issue is discussed and recommended for print by the Scientific Council of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Minutes No. 6-BP dated June 26, 2024

INDEXING / LISTING



Здано на складання 28.06.2024. Підписано до друку 27.06.2024. Формат 64×901/8.

Папір крейдяний. Друк офсетний. Умовн. друк. арк. - 19,21. Умовн. фарбовідб. - 21,99. Обл.-вид. арк. - 22,26.

Тираж 300 пр.

Submitted for publication on June 28, 2024. Approved for print on June 27, 2024. Format 64×901/8.

Chalk paper. Offset printing. Conventional printed sheets - 19.21. Conventional paint reflections - 21.99. Published sheets - 22.26.

An edition of 300 copies.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Андрій Зіменковський
професор (Львів, Україна)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Тарас Гутор
доцент (Львів, Україна)
Ірина Драпак
професор (Львів, Україна)
Tomasz G. Rogula
професор (Клівленд, США)
Myroslava K. Romach
професор (Торонто, Канада)

РЕДАКТОР НАУКОВОЇ ЕТИКИ

Armen Yuri Gasparyan
професор (Бірмінгем, Великобританія)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Anna Wiela-Hojenska
професор (Вроцлав, Польща)

РЕДАКТОРИ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ

Тарас Гутор
доцент (Львів, Україна)
Оксана Ковальська
доцент (Львів, Україна)

РЕДАКТОРИ КОНТЕНТУ СОЦІАЛЬНИХ МЕРЕЖ

Олена Зімба
доцент (Львів, Україна)
Мирослава Сех
асистент (Львів, Україна)
Ірина Ковальська
старший викладач (Львів, Україна)

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ

Павло Содомора
професор (Львів, Україна)
Любов Гутор
доцент (Львів, Україна)
Світлана Ягело
доцент (Львів, Україна)
Галина Стечак
доцент (Львів, Україна)

ТЕХНІЧНИЙ РЕДАКТОР

Ольга Ткачук (Львів, Україна)

EXECUTIVE BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Andriy Zimenkovsky
Professor (Lviv, Ukraine)

ASSOCIATE EDITORS

Taras Gutor
Associate Professor (Lviv, Ukraine)
Iryna Drapak
Professor (Lviv, Ukraine)
Tomasz G. Rogula
Professor (Cleveland, United States)
Myroslava K. Romach
Professor (Toronto, Canada)

RESEARCH INTEGRITY EDITOR

Armen Yuri Gasparyan
Professor (Birmingham, UK)

MANAGING EDITOR

Anna Wiela-Hojenska
Professor (Wroclaw, Poland)

STATISTICAL EDITORS

Taras Gutor
Associate Professor (Lviv, Ukraine)
Oksana Kovalska
Associate Professor (Lviv, Ukraine)

SOCIAL MEDIA EDITORS

Olena Zimba
Associate Professor (Lviv, Ukraine)
Myroslava Sekh
Assistant Professor (Lviv, Ukraine)
Iryna Kovalska
Senior teacher (Lviv, Ukraine)

LANGUAGE EDITORS

Pavlo Sodomora
Professor (Lviv, Ukraine)
Lyubov Gutor
Associate Professor (Lviv, Ukraine)
Svitlana Yagelo
Associate Professor (Lviv, Ukraine)
Halyna Stechak
Associate Professor (Lviv, Ukraine)

PRODUCTION EDITOR

Olha Tkachuk (Lviv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Орест Чемерис
професор (Львів, Україна)

Юрій Андрашко
професор (Ужгород, Україна)

Борис Білинський
професор (Львів, Україна)

Андрій Боржієвський
професор (Львів, Україна)

Grzegorz Wallner
професор (Люблін, Польща)

Наталія Виноград
професор (Львів, Україна)

Юрій Вовк
професор (Львів, Україна)

Ihor Huk
професор (Відень, Австрія)

Latika Gupta
професор (Лакхнау, Індія)

Piotr Dziegiel
професор (Вроцлав, Польща)

Дмитро Добрянський
професор (Львів, Україна)

Георгій Драннік
професор (Київ, Україна)

Ігор Дзюбановський
професор (Тернопіль, Україна)

Liudas Ivanauskas
професор (Каунас, Литва)

Данило Камінський
доцент (Львів, Україна)

Володимир Коваленко
професор, академік НАМН України,
(Київ, Україна)

Andrzej Ksiazek
професор (Люблін, Польща)

Sakir Ahmed
професор (Бхубанешвар, Індія)

Роман Лесик
професор (Львів, Україна)

Олександр Луцик
професор (Львів, Україна)

Олексій Лукавецький
професор (Львів, Україна)

Gloria Macassa
професор (Сундсвалль, Швеція)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Orest Chemerys
Professor (Lviv, Ukraine)

Yuriy Andrashko
Professor (Uzhhorod, Ukraine)

Borys Bilynsky
Professor (Lviv, Ukraine)

Andriy Borzhiyevskyy
Professor (Lviv, Ukraine)

Grzegorz Wallner
Professor (Lublin, Poland)

Nataliya Vynograd
Professor (Lviv, Ukraine)

Yuriy Vovk
Professor (Lviv, Ukraine)

Ihor Huk
Professor (Vienna, Austria)

Latika Gupta
Professor (Lucknow, India)

Piotr Dziegiel
Professor (Wroclaw, Poland)

Dmytro Dobryansky
Professor (Lviv, Ukraine)

George Drannik
Professor (Kyiv, Ukraine)

Ihor Dzyubanovsky
Professor (Ternopil, Ukraine)

Liudas Ivanauskas
Professor (Kaunas, Lithuania)

Danylo Kaminsky
Associate Professor (Lviv, Ukraine)

Volodymyr Kovalenko
Professor, Academician of the NAMS of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

Andrzej Ksiazek
Professor (Lublin, Poland)

Sakir Ahmed
Professor (Bhubaneswar, India)

Roman Lesyk
Professor (Lviv, Ukraine)

Aleksander Lutsyk
Professor (Lviv, Ukraine)

Oleksii Lukavetsky
Professor (Lviv, Ukraine)

Gloria Macassa
Professor (Sundsvall, Sweden)

Durga Prasanna Misra
професор (Лакхнау, Індія)

Валентин Макеєв
професор (Львів, Україна)

Леонід Маркін
професор, член-кореспондент НАМН України
(Львів, Україна)

Василь Мороз
професор, академік НАМН України
(Вінниця, Україна)

Андрій Наконечний
професор (Львів, Україна)

Олександр Надрага
професор (Львів, Україна)

Тетяна Негрич
професор (Львів, Україна)

Віра Пирогова
професор (Львів, Україна)

Василь Русин
професор (Ужгород, Україна)

Robert Rejdak
професор (Люблін, Польща)

Krystyn Andrzej Sosada
професор (Катовіце, Польща)

Joaquim Soares
професор (Сундсвал, Швеція)

Ніна Смоляр
професор (Львів, Україна)

Maciej Smietanski
професор (Гданськ, Польща)

Plamen Staikov
професор (Франкфурт-на-Майні, Німеччина)

Ростислав Стойка
професор, член-кореспондент НАН України
(Львів, Україна)

Микола Тронько
професор, член-кореспондент НАН України,
академік НАМН України
(Київ, Україна)

Валентина Чоп'як
професор (Львів, Україна)

Durga Prasanna Misra
Professor (Lucknow, India)

Valentyn Makeyev
Professor (Lviv, Ukraine)

Leonid Markin
Professor, Corresponding Member of the NAMS of
Ukraine (Lviv, Ukraine)

Vasyl Moroz
Professor, Academician of the NAMS of Ukraine
(Vinnytsya, Ukraine)

Andrii Nakonechnyi
Professor (Lviv, Ukraine)

Alexander Nadruga
Professor (Lviv, Ukraine)

Tetyana Nehrych
Professor (Lviv, Ukraine)

Vira Pyrohova
Professor (Lviv, Ukraine)

Vasyl Rusyn
Professor (Uzhhorod, Ukraine)

Robert Rejdak
Professor (Lublin, Poland)

Krystyn Andrzej Sosada
Professor (Katowice, Poland)

Joaquim Soares
Professor (Sundsvall, Sweden)

Nina Smolyar
Professor (Lviv, Ukraine)

Maciej Smietanski
Professor (Gdansk, Poland)

Plamen Staikov
Professor (Frankfurt am Main, Germany)

Rostyslav Stoika
Professor, Corresponding Member of the NAS of
Ukraine (Lviv, Ukraine)

Mykola Tronko
Professor, Corresponding Member of the NAS of
Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

Valentyna Chopyak
Professor (Lviv, Ukraine)

ЗМІСТ № 1

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Зубач О.О., Зінчук О.М.** 9
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОРИ РОКУ

- Пархоменко К.Ю., Дроздова А.Г., Прокопенко К.А., Пархоменко І.К.** 23
ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ЕНТЕРОАТМОСФЕРНИХ НОРИЦЬ, ЩО СФОРМУВАЛИСЬ
У РЕЗУЛЬТАТІ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ

- Сидорчук У.П., Новицький І.Я.** 35
ЗНАЧЕННЯ АНТИ-VEGF ТЕРАПІЇ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ВТОРИННОЇ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ

КЛІНІЧНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

- Виноград Н., Василюшин З., Козак Л., Чаклош І., Байдалка І., Шуль У., Чаплик-Чижо І.** 50
ТРАНШЕЙНА ГАРЯЧКА, ЯК ІНФЕКЦІЯ ВІЙНИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Кутельмах О.І., Чумакова Ю.Г., Ковальчук Л.О., Одроріг Ю.О., Кутельмах О.О., Сподарук А.Л.** 62
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МЕТІОНІНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ХОЛІНОМ І ВІТАМІНОМ D
НА СТАН ПАРОДОНТУ, ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

CONTENTS № 1

CLINICAL MEDICINE

- Zubach O., Zinchuk A.** 9
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF LEPTOSPIROSIS DEPENDING ON THE SEASON OF THE YEAR

- Parkhomenko K., Drozdova A., Prokopenko K., Parkhomenko I.** 23
OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS FORMED AS
A RESULT OF MINE-EXPLOSIVE INJURY

- Sydorchuk U., Novytskyi I.** 35
THE ROLE OF ANTI-VEGF THERAPY IN IMPROVING THE EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF
SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

- Vynograd N., Vasylyshyn Z., Kozak L., Chaklosh I., Baidalka I., Shul U., Chaplyk-Chyzho I.** 50
TRENCH FEVER AS WAR INFECTION

EXPERIMENTAL RESEARCH

- Kutelmakh O., Chumakova Y., Kovalchuk L., Odnorih Y., Kutelmakh O., Spodaruk A.** 62
STUDY OF THE EFFECT OF METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION WITH
CHOLINE AND VITAMIN D ON THE CONDITION OF THE PERIODONTIUM, SMALL INTESTINE,
AND LIVER OF RATS

ЗМІСТ № 2

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Ковальчук Р.А., Баган У.Р.** 75
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ТА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ
В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ЗА НАЯВНОСТІ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

- Михайловська А.О., Бородінова О.С., Таммо Р.** 93
ЗБАГАЧЕННЯ ЛЕГЕНЕВОГО КРОВОПЛИНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЦІАНОТИЧНИМИ ВРОДЖЕНИМИ
ВАДАМИ СЕРЦЯ ТА ДУКТУС-ЗАЛЕЖНИМ ЛЕГЕНЕВИМ КРОВОПЛИНОМ: РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ
АМБУЛАТОРНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

- Гейко О.В., Гутор Т.Г.** 109
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ ДЛЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА
ТЕРИТОРІЇ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ

- Боровець В.А., Любінець О.В.** 120
ЗАДОВОЛЕНІСТЬ УМОВАМИ ПРАЦІ ТА СТАН ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ
ЗА ЇХ САМООЦІНКОЮ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Челпанова І.В.** 133
МОРФОЛОГІЧНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОСТРАВМАТИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКИ
НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НАТУРАЛЬНОГО КОЛАГЕНУ З ЛІНКОМІЦИНОМ

CONTENTS № 2

CLINICAL MEDICINE

- Kovalchuk R., Bahan U.** 75
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM AND SYSTEMIC INFLAMMATION ACTIVITY
IN PATIENTS WITH ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN THE PRESENCE OF
ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVIOUS COVID-19

- Mykhailovska A., Borodinova O., Tammo R.** 93
INCREASED PULMONARY BLOOD FLOW IN NEWBORNS WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DEFECTS
AND DUCTUS-DEPENDENT PULMONARY BLOOD FLOW: RESULTS AND FEATURES OF OUTPATIENT
POSTOPERATIVE FOLLOW-UP

SOCIAL MEDICINE, PUBLIC HEALTH

- Heiko O., Gutor T.** 109
EXPERIENCE OF USING TELEMEDICINE TOOLS TO PROVIDE MEDICAL CARE IN THE TERRITORY OF
DONETSK REGION DURING MARTIAL LAW IN UKRAINE

- Borovets V., Lyubinets O.** 120
SATISFACTION WITH WORKING CONDITIONS AND MENTAL HEALTH OF HEALTHCARE WORKERS
ACCORDING TO THEIR SELF-ASSESSMENT

EXPERIMENTAL RESEARCH

- Chelpanova I.** 133
MORPHOLOGICAL AND RADIOLOGICAL ASPECTS OF POST-TRAUMATIC REMODELING OF THE
MANDIBULAR BONE AFTER TRANSPLANTATION OF NATURAL COLLAGEN WITH LINCOMYCIN



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.009>

УДК: 616.986.7-036"32"(477.83)

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЛЕПТОСПІРОЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОРИ РОКУ

Зубач О.О. ORCID: 0000-0001-9110-577X

Зінчук О.М. ORCID: 0000-0002-2768-3994

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра інфекційних хвороб

Ключові слова: лептоспіроз, клінічна картина, сезонність, лабораторні зміни

Для цитування: Зубач О.О., Зінчук О.М. Клініко-лабораторні особливості при лептоспірозі залежно від пори року. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 9-22. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.009>

Для кореспонденції: Зубач Олена Олександрівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: zubachlena@gmail.com

Стаття надійшла: 2.02.2024 **Прийнята до друку:** 23.03.2024

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF LEPTOSPIROSIS DEPENDING ON THE SEASON OF THE YEAR

Olena Zubach ORCID: 0000-0001-9110-577X

Alexander Zinchuk ORCID: 0000-0002-2768-3994

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Infectious Diseases

Keywords: leptospirosis, clinical picture, seasonality, laboratory changes

For citation: Zubach O, Zinchuk A. Clinical and laboratory features of leptospirosis depending on the season of the year. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):9-22. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.009>

For correspondence: Zubach Olena Oleksandrivna, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, zubachlena@gmail.com

Received: February 2, 2024 **Accepted:** March 23, 2024

Реферат

Метою дослідження було вивчення сезонних особливостей клінічного перебігу лептоспірозу, а також лабораторних змін у пацієнтів із цією патологією на території Львівської області.

Матеріал і методи. Ми провели ретроспективний аналіз медичних карт 395 пацієнтів із діагнозом "Лептоспіроз", пролікованих у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 15 років. Статистичний аналіз відносних величин проводився за допомогою двохстороннього критерію Фішера.

Результати й обговорення. У статті проаналізовано сезонні особливості клінічного перебігу лептоспірозу на території Львівської області, починаючи з 2002 року. Попри найбільшу частоту виникнення випадків лептоспірозу у літньо-осінній період, найтяжчий перебіг спостерігався навесні та взимку. Це можна пояснити зниженням реактивності організму у ці пори року. Встановлено, що при лептоспірозі тяжкість хвороби, а також вираженість основних симптомів та змін у лабораторних показниках можна умовно виразити таким рядом: весна > зима > осінь > літо. Із сезонних клінічних характеристик лептоспірозу серед госпіталізованих пацієнтів найбільше

Abstract

This study aimed to describe seasonal features of leptospirosis clinical course and laboratory changes in patients with this disease in the Lviv region.

Material and Methods. We conducted a retrospective analysis of 395 medical cards of patients with a diagnosis of "Leptospirosis" who were treated at the Lviv Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases for a period of 15 years. The results were statistically processed using Fisher's bilateral test.

Results and Discussion. This manuscript analyzes the seasonal features of the clinical course of leptospirosis in the territory of the Lviv region. Despite the highest frequency of leptospirosis cases in the summer-autumn period, the most severe course was observed in spring and winter. This can be explained by a decrease in the body's reactivity during these seasons of the year. It has been established that with leptospirosis, the severity of the disease, as well as the severity of the main symptoms and changes in laboratory parameters can be conventionally expressed in the following order: spring > winter > autumn > summer. Jaundice was observed oftenest in patients with leptospirosis during winter; the main complications of leptospirosis (acute kidney failure, toxic shock

привертають увагу наступні: жовтяниця найчастіше відзначалася взимку, основні ускладнення лептоспірозу (гостре пошкодження нирок, інфекційно-токсичний шок та тромбоеморагічний синдром) - протягом весняних місяців, а пневмонія - взимку. Зі змін у лабораторних показниках уваги заслуговують наступні: тромбоцитопенія та суттєва анемія були більш вираженими у пацієнтів навесні, а лейкоцитоз та гіперазотемія - взимку.

Висновки. Отримані дані, які характеризують клініко-лабораторні сезонні особливості перебігу лептоспірозу, засвідчують факт тяжчого перебігу лептоспірозу навесні та взимку порівняно з іншими порами року.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі офіційно реєструється близько 1 мільйона випадків лептоспірозу [1]. Захворюваність на лептоспіроз коливається у значному діапазоні, сягаючи найвищих цифр у регіонах із тропічним кліматом, що зумовлюється можливістю тривалішого виживання лептоспір у навколишньому середовищі за рахунок поєднання високих температур повітря та значної вологості внаслідок інтенсивних опадів [2]. Захворюваність на лептоспіроз в Україні коливається у межах 0,28-1,53/100 тисяч населення протягом останніх двадцяти років, тоді як в ЄС у 2021 році показник захворюваності склав лише 0,2/100 тисяч населення з найвищим показником

syndrome and thrombohemorrhagic syndrome) - during the spring months, and pneumonia - in winter. Among the changes in laboratory data, the following deserve attention: thrombocytopenia and significant anemia are more pronounced in patients during spring, and leukocytosis and hyperazotemia in winter.

Conclusions. The obtained data, which characterize the clinical and laboratory seasonal features of leptospirosis, testify to the fact that the course of leptospirosis is more severe in spring and winter compared to other seasons.

0,46/100 тисяч населення у Франції [3, 4]. Для територій із таким кліматом, як Україна, типовою є літньо-осіння сезонність, що відображено на Рис.1.

Відомо, що сезонні фактори навколишнього середовища, а також ендogenous сезонні ритми фізіологічних процесів мають значний вплив не тільки на процеси природної адаптивної саморегуляції, але й на патологічні стани та клінічний перебіг багатьох хвороб. Сутність річних біоритмів, тобто сезонних коливань, складає вироблена в процесі філогенезу реакція організму на вплив сприятливих та несприятливих подразників в різні пори року. В основі біологічних ритмів із річним періодом лежать ендogenous механізми сезонних ритмів, реакції на сигнальні фактори

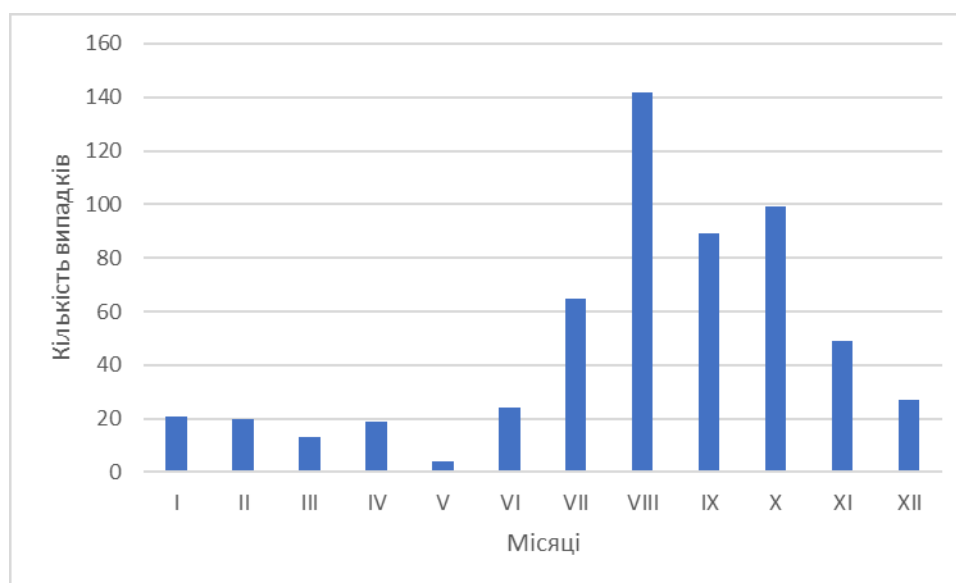


Рис.1

Сезонність захворюваності на лептоспіроз на прикладі пацієнтів, які лікувалися в Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні (КНП ЛОР ЛОІКЛ) у 2002 -2023 роках

середовища (тривалість світлового дня, напруженість геомагнітного поля, поява або відсутність окремих компонентів їжі), пристосувальні реакції у відповідь на зміну обставин і основних параметрів зовнішнього середовища, зокрема температури, вологості, атмосферного тиску [5, 6]. Вплив сезонних факторів навколишнього середовища виявляється як при безпосередньому впливі на організм абіотичних, астрокліматогеографічних факторів, так і у вторинній дії біотичних факторів – рослинного та тваринного макро- та мікросвіту, діяльність яких, в свою чергу, змінюється внаслідок зміни погодних умов. Ось чому у формуванні реакцій організму на сезонні зміни, велике значення мають такі фактори як якість зимового та літнього харчування, вітамінний баланс організму, стан рухової активності. Кліматофізіологія організму в залежності від сезонних впливів проявляється в усіх географічних зонах, але найбільш чітко виражена у жителів регіонів із континентальним кліматом на тлі контрастних погодних умов протягом року [7, 8].

У науковій літературі розглянуті питання сезонних особливостей клінічного перебігу серцево-судинних захворювань, хвороб шлунка і кишечника, ендокринної системи. Аналіз літературних даних свідчить про те, що проблемі сезонних особливостей клінічного перебігу інфекційних хвороб присвячено лише окремі розрізнені роботи. Більшість дослідників зосереджують свою увагу виключно на епідеміологічних аспектах сезонності. Проте, сезонні фактори та ендегенні сезонні ритми фізіологічних процесів впливають на перебіг інфекційних, гострозапальних хвороб і станів, у виникненні яких відіграє роль мікробний фактор. У попередні роки ми намагалися з'ясувати сезонні особливості перебігу таких інфекційних хвороб, як гепатит В [9], черевний тиф [10]. У доступній літературі нами було знайдено обмаль робіт, присвячених опису особливостей клініки та змінам лабораторних показників залежно від пори року при лептоспірозі [11, 12]. На сьогоднішній день питання впливу сезонних

факторів на клінічний перебіг лептоспірозу потребує поглибленого опрацювання. Тому ми вивчали сезонні особливості клінічного перебігу цієї хвороби та їх співставлення з рівнем захворюваності в різні сезони року. Також значний інтерес становило вивчення змін загальноклінічних та біохімічних показників залежно від пори року.

Мета праці: вивчення та аналіз сезонних особливостей клінічного перебігу, а також лабораторних змін залежно від пори року у пацієнтів із лептоспірозом на території Львівської області.

Матеріал і методи

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Досягнення мети було реалізовано виконанням ретроспективного дослідження, при цьому в якості матеріалу дослідження були використані медичні карти пацієнтів із лептоспірозом. Була вивчена та проаналізована медична документація за п'ятнадцятирічний термін, починаючи з 2002 року. Статистичну обробку матеріалу проводили із використанням програми "Statistica 10.0". Для аналізу було застосовано методи варіаційної статистики, зокрема двосторонній критерій Фішера для порівняння відносних величин. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати

Всього було проаналізовано 395 медичних карт стаціонарного хворого (форма 003/о). Це пацієнти, які проходили стаціонарне лікування та були виписані з Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні (КНП ЛОР ЛОІКЛ) із кінцевим діагнозом "Лептоспіроз". Для специфічної лабораторної діагностики лептоспірозу була використана реакція мікроаглютинації та лізису з лептоспірами. За допомогою цього серологічного методу у мінімальному діагностичному титрі 1:200 діагноз лептоспірозу був підтверджений у 276 пацієнтів (69,9%). У решти пацієнтів діагноз був

Таблиця 1

Найвищий рівень гарячки у пацієнтів із лептоспірозом у різні пори року (%% пацієнтів)

Пори року	Кількість пацієнтів	Температура тіла (°C)				
		до 37	37,1–38	38,1–39	39,1–40	понад 40
Зима	51	7,8	66,7	11,8	13,7	0
Весна	26	11,5	50	27	11,5	0
Літо	150	7,3	46,7	27,3	18,7	0
Осінь	168	23,2	51,8	12,5	11,3	1,2

встановлений на основі незаперечних клініко-лабораторних та епідеміологічних даних. Найбільше пацієнтів із лептоспірозом поступило до стаціонару восени 168 (42,5%) та влітку 150 (38,0%), що вірогідно різнилось від кількості пацієнтів, які поступили взимку - 51 (12,9%, $p<0,001$) та навесні - 26 (6,6%, $p<0,001$).

Гарячка є типовим симптомом для більшості інфекційних хвороб [13]. Лептоспіроз не є виключенням [14]. У всіх наших пацієнтів відзначалось підвищення температури різного ступеня. У 371 хворого (93,9%) підвищення температури було першим симптомом лептоспірозу, у решти 24 (6,1%) температура піднімалась після появи інших ознак хвороби (біль голови, склерит, міальгія та ін.). У Табл. 1 наведено дані стосовно гіпертермії в пацієнтів із лептоспірозом у різні пори року.

Ми спостерігали наступну закономір-

ність: гарячка понад 38°C спостерігали вірогідно частіше у літні місяці (46%), порівняно із осінніми (25%, $p<0,001$) та зимовими (25,5%, $p<0,01$) (Табл. 1).

Відомо, що жовтяниця спостерігається у більшості госпіталізованих пацієнтів із лептоспірозом, адже в основному це хворі з тяжким та середньотяжким перебігом хвороби [11, 15]. Серед наших пацієнтів жовтяницю спостерігали у 304 (76,9%) осіб. Найчастіше жовтяницю відзначали взимку (82,3%), найрідше - восени (72,0%). Частоту виникнення жовтяниці у пацієнтів із лептоспірозом у різні пори року подано на Рис. 2.

У більшій кількості госпіталізованих пацієнтів із лептоспірозом ми відзначали ускладнений перебіг хвороби - 296 (74,9%). Найчастіше лептоспіроз ускладнювався гострим пошкодженням нирок (ГПН), яке спосте-

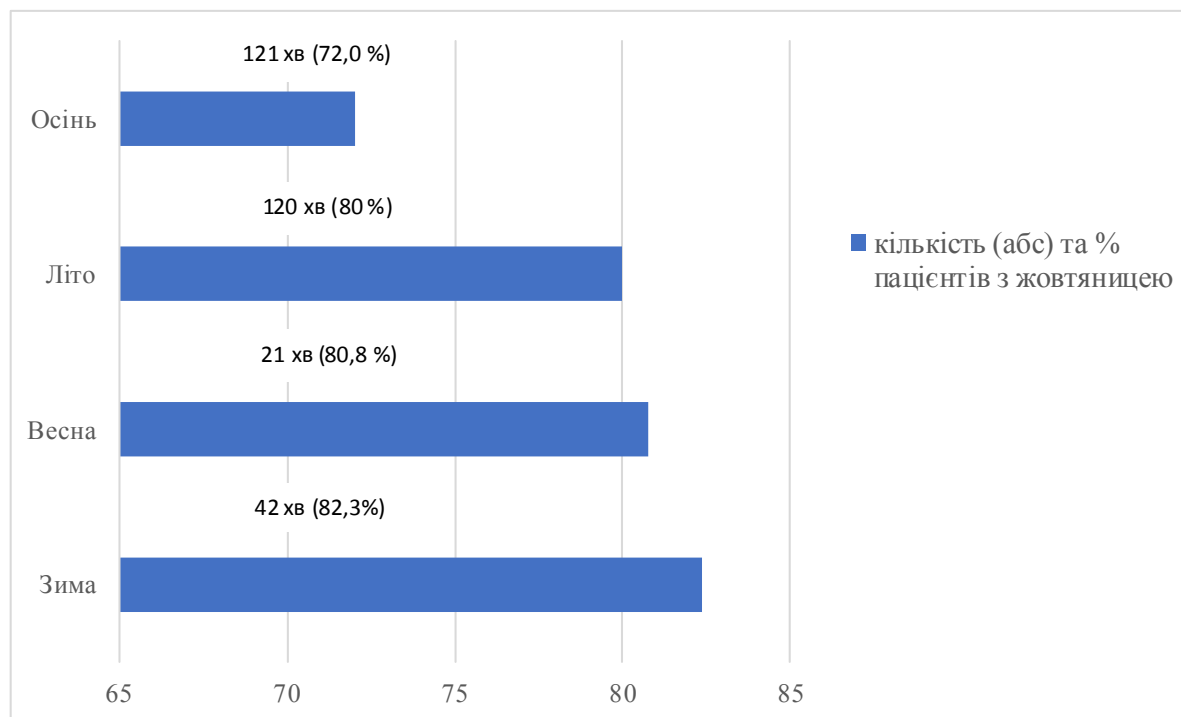


Рис.2

Частота жовтяниці у пацієнтів з лептоспірозом у різні пори року (%% пацієнтів)

Таблиця 2

Частота ускладнень в різні пори року (%% пацієнтів)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Частота виникнення ускладнення у %			
		ГПН	Пневмонія	ІТШ	ТГС
Зима	51	72,6	29,4	7,8	3,9
Весна	26	73,1	23,1	30,8	11,5
Літо	150	70	26	9,3	6,7
Осінь	168	69,1	16,1	13,1	8,9

рігали у 277 (70,1%) пацієнтів, пневмонією, яку підтверджено у 87 (22,0%) госпіталізованих, інфекційно-токсичним шоком (ІТШ) - 48 (12,1%) пацієнтів та тромбоеморагічним синдромом (ТГС), прояви якого відзначено у 30 (7,6%) пацієнтів. В одного пацієнта були наявні кілька різних ускладнень одночасно. Частоту виникнення основних ускладнень протягом різних пор року наведено у Табл. 2.

Навесні ГПН, ІТШ та ТГС виникали як ускладнення у пацієнтів із лептоспірозом частіше навесні, ніж протягом інших сезонів (Табл. 2). При цьому, стосовно частоти виникнення проявів ІТШ спостерігали вірогідну різницю між весняним періодом (30,8%) та зимовими (7,8%) і літніми (9,3%) місяцями, $p < 0,05$, також відзначено різницю, близьку до вірогідної між весняними (30,8%) та осінніми (13,1%) місяцями ($p = 0,06$). Проте, по ГПН та ТГС ця різниця не була вірогідною ($p > 0,05$). Пневмонія виникала найчастіше взимку (29,4%). При цьому спостерігалась погранично значуща відмінність між частотою виникнення пневмонії взимку (29,4%) та восени (16,1%), $p = 0,05$. Також варта зазначити, що восени (16,1%) пневмонія виникала вірогідно

рідше, ніж влітку (26%), $p < 0,05$.

Для повноти розуміння ступеня патологічних змін, які настають в організмі при лептоспірозі, ми провели оцінку лабораторних показників у різні пори року. Зміни з боку вибраних показників гемограми подано у Табл. 3, 4, та 5.

Гемограма хворих на лептоспіроз часто відзначається зростаючою анемією гіпо-регенеративного характеру, яка пов'язана із токсичним впливом на кістковий мозок лептоспір і продуктів їх метаболізму [11].

Ми спостерігали наступну тенденцію: найінтенсивніша анемія з рівнем еритроцитів менше $2,5 \times 10^{12}$ спостерігали частіше у весняні місяці (20,8%) порівняно із осінніми місяцями (5,2%), різниця близька до вірогідної ($p = 0,06$) (Табл. 3).

Також ми виявили наступні закономірності: найнижчий рівень гемоглобіну (менше 80 г/л) вірогідно частіше спостерігали навесні (33%) у порівнянні з осінніми (9,3%, $p < 0,05$) та літніми (10,9%, $p < 0,05$) місяцями, а також взимку (25,5%) порівняно з осінніми (9,3%, $p < 0,05$) та літніми (10,9%, $p < 0,05$) місяцями (Табл. 4).

Таблиця 3

Рівень еритроцитів периферичної крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Еритроцити (1×10^{12})				
		До 2,1	2,1–2,5	2,6–3	3,1–3,5	Понад 3,5
Зима		4,2	4,2	8,5	27,7	55,4
Весна	24	12,5	8,3	8,3	29,2	41,7
Літо	131	6,1	3,1	16,0	24,4	50,4
Осінь	152	2,6	2,6	18,4	22,4	53,9

Таблиця 4

Рівень гемоглобіну периферичної крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Гемоглобін крові (г/л)			
		До 80	81-100	101-120	121-170
Зима	51	25,5	19,6	31,4	23,5
Весна	24	33,3	25	16,7	25
Літо	137	10,9	27,7	38,0	23,4
Осінь	162	9,3	22,2	30,9	37,6

Таблиця 5

Рівень лейкоцитів периферичної крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Лейкоцити (1×10^9)				
		До 9	9,1-14	14,1-19	19,1-24	Понад 24
Зима	51	7,8	35,3	29,4	15,7	11,8
Весна	24	8,3	33,3	33,3	8,3	16,7
Літо	144	16,7	37,5	26,4	9,0	10,4
Осінь	165	18,2	32,1	24,2	12,1	13,3

Таблиця 6

Рівень тромбоцитів периферичної крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Тромбоцити (1×10^9)				
		До 50	51-100	101-150	151-200	Понад 200
Зима	47	17,0	34,1	14,9	23,4	10,6
Весна	24	16,7	50	16,7	12,5	4,1
Літо	136	11,7	26,5	19,1	26,5	16,2
Осінь	147	8,8	21,8	20,4	32,0	17,0

Також виявлено, що навесні відсоток пацієнтів із рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л був вірогідно вищим (58,3%), ніж восени (31,5%, $p < 0,05$) та незначно вищим, ніж влітку (38,6%, $p = 0,07$). Наведені вище факти свідчать про вагомішу анемію при лептоспірозі саме навесні, порівняно з іншими порами року.

Лейкоцитоз понад $9,1 \times 10^9$ вірогідно частіше відзначали взимку (92,2%) порівняно із осінню (81,8%), $p < 0,05$ (Табл. 5). За цим показником також близькою до вірогідної була різниця між зимовими (92,2%) та літніми місяцями (83,3%), $p = 0,06$.

Рівень тромбоцитопенії менше 100×10^9 вірогідно частіше спостерігали у пацієнтів навесні (66,7%) у порівнянні з осінніми (30,6%, $p < 0,001$) та літніми (38,2%, $p < 0,01$) місяцями (Табл. 6).

Поряд із дослідженням сезонних особливостей гемограми у хворих на лептоспіроз, ми провели й комплексну оцінку виявлених змін біохімічних показників крові в залежності від пори року, які характеризують ступінь вираженості патологічних змін у хворих на лептоспіроз в різні пори року (Табл. 7, 8, 9). Аналізували найвищий рівень білірубину,

сечовини і креатиніну за час стаціонарного лікування.

У всіх пацієнтів із лептоспірозом рівень білірубину сироватки крові відповідав інтенсивності жовтяниці. При тяжкому перебігу хвороби вміст білірубину становив 400-600 мкмоль/л, а в окремих пацієнтів сягав 1000 мкмоль/л. Взимку відсоток пацієнтів із рівнем білірубину понад 100 мкмоль/л був вірогідно вищим (75,4%), ніж восени (45,9%, $p < 0,001$) та влітку (53%, $p < 0,01$) (Табл. 7).

Визначальним у встановленні тяжкості перебігу лептоспірозу, а також у прогнозуванні наслідків хвороби є вираженість ГПН, а тому для визначення його ступеня в різні сезони року, клінічні прояви ГПН нами співставлялися з біохімічними показниками, перш за все з рівнем сечовини та креатиніну сироватки крові. Навесні спостерігали найбільший відсоток пацієнтів із патологічним рівнем сечовини (більше 8,1 ммоль/л), а саме 95,8%, що вірогідно більше частки пацієнтів влітку (83,7%, $p < 0,05$) та восени (76,1%, $p < 0,001$) (Табл. 8).

Навесні спостерігали найбільшу частку пацієнтів з патологічним рівнем креатині-

Таблиця 7

Рівень загального білірубину сироватки крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Білірубін (мкмоль/л)				
		До 20	20,1-100	100,1-200	200,1-500	Понад 500
Зима	49	2,0	22,4	26,5	36,7	12,2
Весна	23	8,7	30,4	13,0	43,5	4,3
Літо	149	10,1	36,9	17,4	24,2	11,4
Осінь	163	17,8	36,2	11,0	29,4	5,5

Таблиця 8

Рівень сечовини сироватки крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Сечовина (ммоль/л)				
		До 8	8,1-20	20,1-30	30,1-40	Понад 40
Зима	48	10,4	50	18,7	6,2	14,6
Весна	24	4,2	33,3	37,5	16,7	8,3
Літо	147	16,3	40,8	17,7	18,4	6,8
Осінь	163	23,9	33,1	22,1	13,5	7,4

Таблиця 9

Рівень креатиніну сироватки крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%% хворих)

Пори року	Кількість пацієнтів (абс)	Креатинін (ммоль/л)				
		До 0,17	0,18-0,3	0,31-0,5	0,51-0,7	Понад 0,7
Зима	48	35,4	22,9	16,7	14,6	10,4
Весна	25	24	48	4	12	12
Літо	149	34,9	16,1	22,1	12,1	14,8
Осінь	158	41,8	13,3	22,1	6,3	16,5

ну сироватки крові (понад 0,17 ммоль/л), а саме 76%, у той час як восени тільки 58,2% (різниця між зазначеними показниками, близька до вірогідної, $p=0,06$) (Табл. 9).

Обговорення

В одній із наших попередніх робіт, присвячених вивченню сезонних епідеміологічних особливостей лептоспірозу, ми продемонстрували, що попри високу захворюваність протягом літньо-осінніх місяців, тяжкість перебігу та летальність були вищими навесні та взимку [16]. Підтвердженням, того, що найтяжчий перебіг мають випадки, які виникли в зимово-весняний період є й особливості клініки та лабораторні зміни в організмі пацієнтів із лептоспірозом.

Як відомо, для лептоспірозу характерна виражена літньо-осіння сезонність захворюваності. Заслугує на увагу те, що, відповідно до результатів наших досліджень, тяжкі форми хвороби значно частіше спостерігали саме в ті сезони року, коли захворюваність була найнижчою (зима, весна) і вірогідно рідше в сезони з високою захворюваністю (літо, осінь). Виходячи із отриманих даних ми робимо висновок, що інтенсивність інфекційного процесу при лептоспірозі, а значить і тяжкість хвороби, в більшій мірі залежить від реактивності макроорганізму і порівняно менше від вірулентності збудника, яка, безперечно, в літньо-осінній період збільшується внаслідок зростання інтенсивності лептоспі-

розного епізоотичного процесу і частішої міграції збудника від однієї тварини до іншої.

На нашу думку, тяжкий перебіг лептоспірозу протягом зимових та весняних місяців можна пояснити зниженням реактивності організму у ці пори року. Зниження реактивності організму протягом цих місяців можна пов'язати з дією сезонних факторів навколишнього середовища, впливом ендогенних сезонних ритмів фізіологічних процесів, станом фізичної активності, якістю та складом продуктів харчування і незбалансованістю вітамінного забезпечення організму взимку та навесні. Таким чином, результати досліджень показали, що у весняний та зимовий періоди року у пацієнтів, хворих на лептоспіроз частіше виникають глибші органні патологічні зміни, що зумовлює тяжкий перебіг хвороби і зменшує шанси хворих на виживання в ці пори року. Із огляду на вже вказане, протягом зимово-весняного періоду доцільно додатково спрямовувати лікування пацієнтів із лептоспірозом на підвищення реактивності організму.

Висновки

Узагальнюючи та підсумовуючи отримані дані вважаємо, що вже зазначені клініко-лабораторні сезонні особливості перебігу лептоспірозу підтвердили закономірність, яка засвідчує важкий перебіг лептоспірозу навесні та взимку. Отже, при лептоспірозі тяжкість і тривалість хвороби, а також вираженість

окремих симптомів та змін у лабораторних показниках можна умовно виразити таким рядом: весна > зима > осінь > літо, тобто тяжкі форми хвороби частіше зустрічалися навесні і найрідше влітку. Наведена закономірність має викликати особливу пересторогу практичних лікарів, які лікують пацієнтів із лептоспірозом у весняно-зимовий період, з огляду на вищий ризик розвитку у них несприятливого перебігу хвороби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри інфекційних хвороб "Епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти актуальних бактеріальних і вірусних інфекційних хвороб та оптимізація лікування".

Перспективи подальших досліджень

У наступних дослідженнях, присвячених вивченню клінічних особливостей лептоспірозу у людей, планується аналіз частоти та характеру ураження легень при цій патології у пацієнтів Львівській області.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансова підтримка. Автори не отримали жодної фінансової підтримки для проведення даних досліджень.

Подяка. Автори висловлюють подяку за допомогу у проведенні досліджень КНП ЛОР ЛОІКЛ.

Особистий авторський внесок авторів. Концепція: Зінчук О.М., збір та обробка даних: Зубач О.О., написання рукопису: Зубач О.О., редакція: Зінчук О.М.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF LEPTOSPIROSIS DEPENDING ON THE SEASON OF THE YEAR

Introduction

According to the World Health Organization, approximately 1 million cases of leptospirosis annually are officially reported worldwide [1]. The incidence of leptospirosis varies significantly, with the highest numbers occurring in regions with a tropical climate, predetermined by the possibility of longer survival of leptospira in the environment due to the combination of high air temperatures and high humidity from intense rainfall [2]. In Ukraine, the incidence of leptospirosis has ranged between from 0.28 to 1.53 per 100,000 people over the last two decades, while in the EU the incidence rate was only 0.2 per 100,000 people in 2021 with the highest rate of 0.46 per 100,000 people reported in France [3, 4]. Leptospirosis in regions with a similar climate to Ukraine displays a seasonal pattern, with higher occurrence in the summer and autumn, as shown in Figure 1.

It is known that seasonal environmental factors, as well as endogenous seasonal rhythms of physiological processes, have a significant impact on the natural adaptive self-regulation processes, as well as on pathological conditions, and the clinical duration of many diseases. The

bottom line of annual biorhythms, known as seasonal fluctuations, represents the reaction of the organism to the impact of favorable and unfavorable stimuli across different seasons, evolved in the process of phylogenesis. Biological rhythms with an annual period are based on endogenous mechanisms of seasonal rhythms, reactions to environmental signaling factors (daylight duration, geomagnetic field intensity, presence or absence of certain food components), adaptive reactions in response to changes in circumstances, and basic environmental parameters such as temperature, humidity, and atmospheric pressure [5, 6]. The influence of seasonal environmental factors is manifested in both the direct impact on the organism of abiotic astroclimate geographic factors as well as in the secondary influence of biotic factors, that is macro- and microenvironment of animal and vegetal life, the activity of which, in turn, changes in response to change in weather conditions. That is why factors such as the quality of winter and summer nutrition, body vitamin balance, and level of physical activity are crucial in shaping the body's reactions to seasonal changes. The climatophysiology of the

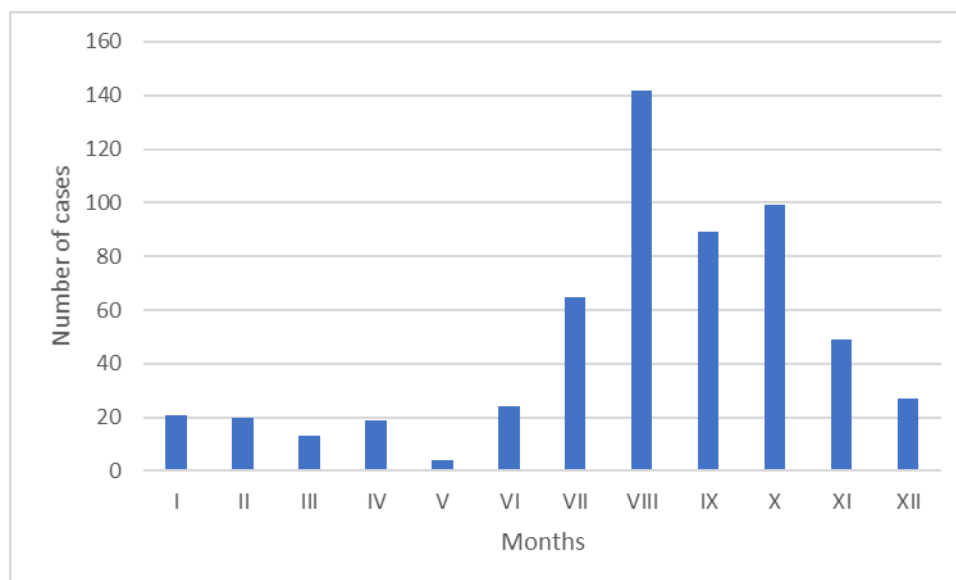


Figure 1

Seasonality of the leptospirosis incidence on the example of patients who were treated in Lviv Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases in 2002-2023

organism depending on seasonal influences is evident in all geographical zones, whereas it is most pronounced in residents of regions with a continental climate against the background of contrasting weather conditions throughout the year [7, 8].

In the scientific literature, the issues of seasonal peculiarities of the clinical course of cardiovascular diseases, diseases of the gastrointestinal tract, and the endocrine system are widely discussed. However, literature data analysis demonstrates limited discussion of the seasonal peculiarities of the clinical duration of infectious diseases. Most researchers focus exclusively on the epidemiological aspects of seasonality. Yet, seasonal factors and endogenous seasonal rhythms of physiological processes can influence the course of infectious, acute inflammatory diseases and conditions, where the microbial factor plays a role. In previous years, we have sought to understand the seasonal features of the course of such infectious diseases as hepatitis B [9], and typhoid [10]. In the available literature, we have found a limited number of papers devoted to the clinical features and changes in laboratory parameters in leptospirosis depending on the season [11, 12]. To date, the issue of the influence of seasonal factors on the clinical course of leptospirosis requires further in-depth study.

Therefore, we have studied the seasonal characteristics of the clinical course of the disease and their comparison with the incidence rate across different seasons of the year. Also of great interest was the study of changes in general clinical and biochemical parameters depending on the season.

Aim. The analysis of the clinical seasonal features and laboratory changes depending on the season in patients with leptospirosis in the territory of the Lviv oblast.

Materials and Methods

The study was conducted at the clinical base of the Department of Infectious Diseases of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University - Lviv Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases. 395 medical cards of the patients with leptospirosis for a fifteen-year period starting in 2002 were studied and analyzed. All calculations were performed using the "Statistica 10.0". For the analysis, the methods of variational statistics were applied, in particular the two-sided Fisher test for comparing relative values. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results

A total of 395 inpatient medical cards were analyzed (form 003/o). These cards pertain to patients who underwent inpatient treatment and

Table 1

The highest level of fever in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients	Body temperature (°C)				
		Less than 37	37.1–38	38.1–39	39.1–40	More 40
Winter	51	7.8	66.7	11.8	13.7	0
Spring	26	11.5	50	27	11.5	0
Summer	150	7.3	46.7	27.3	18.7	0
Autumn	168	23.2	51.8	12.5	11.3	1.2

were discharged from the Lviv Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases with the final diagnosis of leptospirosis. The serological reaction of microagglutination-lysis with *Leptospira* was used for specific laboratory diagnosis of leptospirosis. With this serological method, the diagnosis of leptospirosis was confirmed in 276 patients (69.9%) using a minimum diagnostic titer of 1:200. In the remaining patients, the diagnosis was based on indisputable clinical, laboratory, and epidemiological data. The majority of patients with leptospirosis were admitted to the hospital in autumn (168 patients, 42.5%) and summer (150 patients, 38.0%). This differed significantly from the number of patients admitted in winter (51 patients, 12.9%, $p<0.001$) and spring (26 patients, 6.6%, $p<0.001$).

Fever is a common symptom of most infectious diseases [13]. Leptospirosis is no exception [14]. In our study, all of the patients had a fever of varying degrees. In 371 patients (93.9%),

an increase in temperature was the initial symptom of leptospirosis, while for the remaining 24 (6.1%) the temperature rose after other symptoms of the disease manifestation (headache, scleritis, myalgia, etc.). The data in Table 1 illustrates the occurrence of hyperthermia in patients with leptospirosis at different times of the year.

Table 1 demonstrates the following distinct pattern: fever over 38°C was significantly more frequent in the summer months (46%) compared to the autumn (25%, $p<0.001$) and winter (25.5%, $p<0.01$) months.

It is known that jaundice is commonly observed in the majority of hospitalized patients with leptospirosis, as these are mainly patients with a severe and moderately severe duration of the disease [11, 15]. Jaundice was observed in 304 (76.9%) of our patients. Jaundice was most frequently observed in winter (82.3%) and least frequently in autumn (72.0%). The frequency of jaundice in patients with leptospirosis at different times of the year is presented in Figure 2.

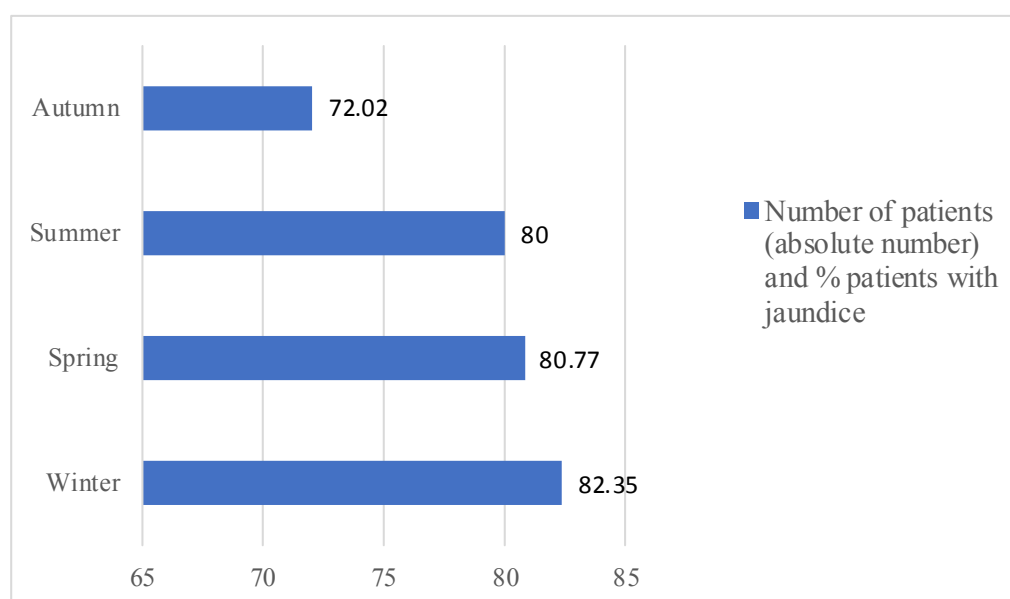


Figure 2

Frequency of jaundice in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Table 2

Frequency of complications during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	The frequency of complications in %			
		AKI	Pneumonia	TSS	THS
Winter	51	72.6	29.4	7.8	3.9
Spring	26	73.1	23.1	30.8	11.5
Summer	150	70	26	9.3	6.7
Autumn	168	69.1	16.1	13.1	8.9

The majority of hospitalized patients with leptospirosis demonstrated a complicated duration of the disease, which was observed in 296 (74.9%) cases. Most frequently, leptospirosis was complicated by acute kidney injury (AKI), which was observed in 277 (70.1%) patients, pneumonia, which was confirmed in 87 (22.0%) hospitalized patients, toxic shock syndrome (TSS) in 48 (12.1%) patients and thrombohemorrhagic syndrome (THS) reported in 30 (7.6%) patients. One patient could have several complications simultaneously. The frequency of major complications occurrence during different seasons is shown in Table 2.

According to Table 2, complications such as AKI, TSS, and THS were more commonly seen in patients with leptospirosis during the spring compared to other seasons. At the same time, regarding the frequency of TSS manifestations, a reliable difference was observed between the spring period (30.8%) and the winter (7.8%) and

summer (9.3%) months, $p < 0.05$, and close to significant difference was also noted between spring (30.8%) and autumn (13.1%) months ($p = 0.06$). However, regarding AKI and THS, this difference was not significant ($p > 0.05$). Pneumonia occurred most frequently in winter (29.4%). At the same time, a marginally significant difference was observed between the frequency of pneumonia in winter (29.4%) and autumn (16.1%), $p = 0.05$. It is also worth noting that in autumn (16.1%) pneumonia occurred less often than in summer (26%), $p < 0.05$.

To fully understand the extent of pathological changes that occur in the body during leptospirosis, we evaluated laboratory indicators at different times of the year. Tables 3, 4, and 5 display the changes in selected parameters of the blood test.

The hemogram parameters of patients with leptospirosis are often characterized by

Table 3

The level of CBC erythrocytes in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Red blood cells (1×10^{12})				
		Less than 2.1	2.1–2.5	2.6–3	3.1–3.5	More than 3.5
Winter	47	4.2	4.2	8.5	27.7	55.4
Spring	24	12.5	8.3	8.3	29.2	41.7
Summer	131	6.1	3.1	16.0	24.4	50.4
Autumn	152	2.6	2.6	18.4	22.4	53.9

Table 4

Hemoglobin level of CBC in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Hb (g/l)			
		Less than 80	81–100	101–120	121–170
Winter	51	25.5	19.6	31.4	23.5
Spring	24	33.3	25	16.7	25
Summer	137	10.9	27.7	38.0	23.4
Autumn	162	9.3	22.2	30.9	37.6

Table 5

The level of white blood cells in CBC of patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	White blood cells (1×10^9)				
		Less than 9	9.1–14	14.1–19	19.1–24	More than 24
Winter	51	7.8	35.3	29.4	15.7	11.8
Spring	24	8.3	33.3	33.3	8.3	16.7
Summer	144	16.7	37.5	26.4	9.0	10.4
Autumn	165	18.2	32.1	24.2	12.1	13.3

Table 6

The level of platelets in CBC of patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Platelets (1×10^9)				
		Less than 50	51–100	101–150	151–200	More than 200
Winter	47	17.0	34.1	14.9	23.4	10.6
Spring	24	16.7	50	16.7	12.5	4.1
Summer	136	11.7	26.5	19.1	26.5	16.2
Autumn	147	8.8	21.8	20.4	32.0	17.0

increasing anemia of a hyporegenerative nature, which is associated with the toxic effect of leptospira and their metabolism by-products on the bone marrow [11]. Table 3 demonstrates the following trend: the most severe anemia, with RBC levels below 2.5×10^{12} , was observed more often in the spring months (20.8%) compared to the autumn months (5.2%, close to significant difference $p=0.06$).

Table 4 clearly indicates the following patterns: the lowest level of hemoglobin (less than 80 g/L) was likely more often observed in spring (33%) compared to autumn (9.3%, $p<0.05$) and summer (10.9%, $p<0.05$) months, as well as in winter (25.5%) compared to autumn (9.3%, $p<0.05$) and summer (10.9%, $p<0.05$) months. It was also found that in spring the percentage of patients with a hemoglobin level below 100 g/L was significantly higher (58.3%) than in autumn (31.5%, $p<0.05$) and slightly

higher than in summer (38.6%, $p=0.07$). The above facts indicate that anemia in leptospirosis is more severe in spring than in other seasons. Table 5 demonstrates that leukocytosis over 9.1×10^9 was more likely observed in winter (92.2%) compared to autumn (81.8%), $p<0.05$. The difference between winter (92.2%) and summer months (83.3%) was close to significant ($p=0.06$).

Table 6 clearly shows that the level of thrombocytopenia less than 100×10^9 was more likely observed in patients in spring (66.7%) compared to autumn (30.6%, $p<0.001$) and summer (38.2%, $p<0.01$) months.

Along with the study of seasonal peculiarities of the hemogram in patients with leptospirosis, we also conducted a comprehensive evaluation of the detected changes in biochemical blood parameters depending on the season, which characterize the degree of severity

Table 7

Serum total bilirubin level in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)				
		Less than 20	20.1–100	100.1–200	200.1–500	More than 500
Winter	49	2.0	22.4	26.5	36.7	12.2
Spring	23	8.7	30.4	13.0	43.5	4.3
Summer	149	10.1	36.9	17.4	24.2	11.4
Autumn	163	17.8	36.2	11.0	29.4	5.5

Table 8

Serum urea level in patients with leptospirosis during different seasons of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Urea ($\mu\text{mol/l}$)				
		Less than 8	8.1–20	20.1–30	30.1–40	More than 40
Winter	48	10.4	50	18.7	6.2	14.6
Spring	24	4.2	33.3	37.5	16.7	8.3
Summer	147	16.3	40.8	17.7	18.4	6.8
Autumn	163	23.9	33.1	22.1	13.5	7.4

Table 9

Serum creatinine level in patients with leptospirosis at different times of the year (%% of patients)

Seasons	Number of patients (abs)	Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)				
		Less than 0.17	0.18–0.3	0.31–0.5	0.51–0.7	More than 0.7
Winter	48	35.4	22.9	16.7	14.6	10.4
Spring	25	24	48	4	12	12
Summer	149	34.9	16.1	22.1	12.1	14.8
Winter	158	41.8	13.3	22.1	6.3	16.5

of pathological changes in patients with leptospirosis in different seasons. Relevant data are presented in Tables 7, 8, 9. The highest levels of bilirubin, urea, and creatinine during inpatient treatment were analyzed.

In all patients with leptospirosis, the serum bilirubin level correlated with the intensity of jaundice. With a severe course of the disease, the bilirubin level ranged from 400-600 $\mu\text{mol/L}$, in some patients reaching as high as 1000 $\mu\text{mol/L}$. Additionally, it was found (Table 7) that during winter, the percentage of patients with a bilirubin level of more than 100 $\mu\text{mol/L}$ was significantly higher (75.4%) compared to autumn (45.9%, $p < 0.001$) and summer (53%, $p < 0.01$). The severity of AKI is a decisive factor in determining the leptospirosis duration severity, as well as in predicting the consequences of the disease. Therefore, to determine its degree across different seasons of the year, we compared the clinical manifestations of AKI with biochemical indicators, particularly urea and serum creatinine. It was established (Table 8) that the highest percentage of patients with a pathological level of urea (more than 8.1 $\mu\text{mol/L}$) was observed in the spring, namely 95.8%, which is significantly higher than the proportion of patients in the summer (83.7%, $p < 0.05$) and autumn (76.1%, $p < 0.001$).

The data in Table 9 demonstrate that the largest proportion of patients with a pathological serum creatinine level (over 0.17 $\mu\text{mol/L}$, namely 76%) was observed in the spring, whereas in the autumn only 58.2%, (the difference between these indicators was close to significant, $p = 0.06$).

Discussion

In our previous study on the seasonal epidemiological features of leptospirosis, we demonstrated that despite the high morbidity during the summer-autumn months, the severity of the duration and mortality were higher in spring and winter [16]. The evidence of the most severe duration of cases that occurred in the winter-spring period is confirmed by clinical peculiarities and laboratory changes in patients

with leptospirosis.

As you know, leptospirosis incidence is characterized by a distinct summer-autumn seasonality. It is noteworthy that, according to the results of our research, severe forms of the disease were observed much more frequently in those seasons of the year when the incidence was the lowest (winter, spring) and significantly less often in the seasons with high incidence (summer, autumn). The obtained data suggests that the intensity of the infectious process in leptospirosis, and therefore the severity of the disease, depends to a greater extent on the reactivity of the macroorganism and comparatively less on the virulence of the pathogen, which, undoubtedly, in summer the autumn period increases due to the increase in the intensity of the leptospirosis epizootic process and more frequent migration of the pathogen from one animal to another.

In our opinion, the more severe leptospirosis duration during the winter and spring months can be explained by a decrease in the body's reactivity during these seasons. The decline in the body's reactivity during these months can be associated with the effect of seasonal environmental factors, the influence of endogenous seasonal rhythms of physiological processes, the state of physical activity, the quality and composition of food products, and the imbalance of the body's vitamin supply in winter and spring. Thus, the research results showed that in the spring and winter periods of the year, patients with leptospirosis more often develop deeper pathological changes in organs, resulting in more severe disease duration and reducing chances of survival in patients in these times of the year. Given the above, during the winter-spring period, it is rational to additionally direct the treatment efforts to increase the body's reactivity in patients with leptospirosis.

Conclusions

Based on the data analysis, it can be considered that the above clinical and laboratory seasonal peculiarities of the leptospirosis duration confirmed the certain pattern, which proves that the course of leptospirosis is more severe in

spring and winter. Thus, with leptospirosis, the severity and duration of the disease, as well as the severity of individual symptoms and changes in laboratory parameters can be conditionally expressed as follows: spring > winter > autumn > summer, i.e. severe forms of the disease were more common in spring and least common in summer. The given pattern emphasizes the importance of healthcare providers being especially vigilant when treating leptospirosis patients during the spring-winter season, given the higher risk of unfavorable disease duration.

Perspectives for further research

In the following research, devoted to the study of the clinical features of leptospirosis in humans, it is planned to analyze the frequency and nature of lung damage in the patients with this disease in the Lviv region.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The authors did not receive any financial support for conducting these studies.

Acknowledgements. The authors would like to express their special gratitude for the assistance in conducting the research of the Lviv Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases.

Personal contribution of the authors. Concept: O.M. Zinchuk, data collection and processing: O.O. Zubach, writing of the manuscript: O.O. Zubach, editing: O.M. Zinchuk.

References

1. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0004122.
2. Park K. Park's Textbook of Preventive and Social Medicine. 19th ed. Jabalpur: M/s Banarasidas Bhanot; 2007:243.
3. Leptospirosis - Annual Epidemiological Report for 2021. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/LEPT_AER_2021_Report.pdf
4. Public Health Centre of Ukraine. Infectious diseases morbidity of the population of Ukraine, 2023. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryu-vannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini>.
5. Dzerzhynskiy ME, Vareniuk IM, Demyanchuk NV. *Chronobiology (Biorhythmology)*. Tutorial, Kyiv, 242 p, 2013. Ukrainian (Держинський МЕ, Варенюк ІМ, Демянчук НВ. Хронобіологія (Біоритмологія). Навчальний посібник, Київ, 242 с, 2013).
6. David P, Akhilesh B. Circadian Clocks in the Hematologic System. *J Biol Rhythms*, 2015;30(5):374-388.
7. Babich TM. The role of biorhythms in ensuring the vital activity of a person and their influence on the mental and physical activity of students. *Scientific journal. Physical culture and sports* 2024;2(174). Ukrainian (Бабич ТМ. Роль біоритмів у забезпеченні життєдіяльності людини та їх вплив на розумову і фізичну активність студентів. Науковий часопис. Фізична культура і спорт, 2024;2(174).
8. Buij R, Eden C, Goncharuk V, et al. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *Journal of Endocrinology*, 2003;177:17-26.
9. Zinchuk OM. The influence of seasonal biorhythms on the clinical course of hepatitis B. *Likarska sprava*, 1995;1-2:79-81. Ukrainian (Зінчук ОМ. Вплив сезонних біоритмів на клінічний перебіг гепатиту В. Лікарська справа, 1995;1-2:79-81).
10. Zinchuk OM. Seasonal features of the typhoid fever course. *Likarska sprava*, 1997;5: 155-157. Ukrainian (Зінчук ОМ. Сезонні особливості перебігу черевного тифу. Лікарська справа, 1997;5:155-157).
11. Vasilieva NA, Andreychin MA. *Leptospirosis*. Ternopil: Ukrmedknyha, 275 p, 2016. Ukrainian (Васильєва НА, Андрейчин МА. Лептоспіроз. Тернопіль: Укрмедкнига; 2016. 275 с.)
12. Zinchuk OM. Seasonal features of the course of leptospirosis. *Infectious diseases*. 1997; 1:46-47. Ukrainian (Зінчук ОМ. Сезонні особливості перебігу лептоспірозу. Інфекційні хвороби, 1997;1:46-47).
13. Gonzalez Plaza JJ, Hulak N, Zhumadilov Z, Akilzhanova A. Fever as an important resource for infectious diseases research. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):97-102.
14. Canakis J, Bechara M, Turki N, et al. Icteric Leptospirosis Leading to Multiorgan Failure and Concomitant Pancreatitis. *Cureus*. 2023;15(4):e38350.
15. Pongpan S, Thanatrakolsri P, Vittaporn S, Khamnuan P, Daraswang P. Prognostic Factors for Leptospirosis Infection Severity. *Trop Med Infect Dis*. 2023;11; 8(2):112.
16. Zubach, O.O., Kondratyuk, M.O. Seasonal epidemiological features of leptospirosis in the Lviv region. *Bukovynsky medical bulletin*. 2018;22:4(88): 43-47. In Ukrainian (Зубач ОО, Кондратюк МО. Сезонні епідеміологічні особливості лептоспірозу у Львівській області. Буковинський медичний вісник. 2018;22:4 (88):43-47).

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.023>

УДК: 616.381-001.5-06-007.253-089

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ЕНТЕРОАТМОСФЕРНИХ НОРИЦЬ, ЩО СФОРМУВАЛИСЬ У РЕЗУЛЬТАТІ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ

^{1,3} Пархоменко К.Ю. ORCID: 0000-0002-0004-2417

^{1,3} Дроздова А.Г. ORCID: 0000-0002-4401-8048

^{1,2} Прокопенко К.А. ORCID: 0000-0001-9107-6198

³ Пархоменко І.К. ORCID: 0009-0003-7596-4875

¹ Комунальний некомерційний заклад Харківської обласної ради "Обласна клінічна лікарня", м. Харків, Україна

² Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: ентероатмосферна нориця, мінно-вибухова травма, VАС-пов'язки, норицевий рубець, прониклі поранення черевної порожнини

Для цитування: Пархоменко К.Ю., Дроздова А.Г., Прокопенко К.А., Пархоменко І.К. Досвід лікування ентероатмосферних нориць, що сформувались у результаті мінно-вибухової травми. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 23-34. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.023>

Для кореспонденції: Дроздова Анастасія Геннадіївна - лікар-хірург хірургічного відділення КНП ХОР "ОКЛ" м. Харків, e-mail: anasteisha.06@gmail.com

Стаття надійшла: 20.02.2024 **Прийнята до друку:** 13.03.2024

OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS FORMED AS A RESULT OF MINE-EXPLOSIVE INJURY

^{1,3} Kyrylo Parkhomenko ORCID: 0000-0002-0004-2417

^{1,3} Anastasia Drozdova ORCID: 0000-0002-4401-8048

^{1,2} Kostiantyn Prokopenko ORCID: 0000-0001-9107-6198

³ Ivan Parkhomenko ORCID: 0009-0003-7596-4875

¹ Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

² Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Keywords: hypertension, children, metabolic syndrome, waist circumference, adolescents, heredity, sleepiness

For citation: Parkhomenko K, Drozdova A, Prokopenko K, Parkhomenko I. Our experience in treatment of enteroatmospheric fistulas formed as a result of mine-explosive injury. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):23-34. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.023>

For correspondence: Drozdova Anastasiya Gennadiivna - surgeon of the surgical department of Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine, e-mail: anasteisha.06@gmail.com

Received: February 20, 2024 **Accepted:** March 13, 2024

Реферат

Мінно-вибухова травма - особливий вид поранення, і у більшості випадків хірург стикається із постражданим із політравмою, в тому числі з травмою органів черевної порожнини. Проте 87% усіх прониклих поранень черевної порожнини супроводжуються пошкодженням кишківника, що в майбутньому може призвести до формування ентероатмосферних нориць. Метою дослідження було поліпшити результати хірургічного лікування пацієнтів із ентероатмосферними норицями, що сформувались у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини.

Матеріал і методи. Були проаналізовані результати лі-

Abstract

A mine-explosive injury is a special type of injury, and in most cases, the surgeon encounters a victim with polytrauma, including an injury to the organs of the abdominal cavity. However, 87% of all penetrating wounds of the abdominal cavity are accompanied by intestinal damage, which in the future can lead to the formation of enteroatmospheric fistulas.

The study aimed to improve the results of surgical treatment of patients with enteroatmospheric fistulas formed as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity.

Material and Methods. The results of the treatment of 17 victims with enteroatmospheric fistulas, which were

кування 17 постраждалих із ентероатмосферними норицями, що сформувалися у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини. Усі пацієнти перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП ХОР "ОКЛ" протягом 2022-2023 років. Серед пацієнтів було 9 (52,9%) жінок, чоловіків - 8 (47,1%). Вік хворих варіював від 42 до 75 років.

Результати. Дослідження демонструє, що лише 4 (23,5%) пацієнти мали ізольоване пошкодження кишечника, інші 13 (76,5%) - мали комбіновані та множинні травми. Усі 13 пацієнтів (окрім поранення кишечника) мали осколкові сліпи та наскрізні поранення кінцівок, із них у 4 випадках мав місце травматичний гемопневмоторакс, у 4 - пошкодження нирки та заочеревинного простору, у 3 - поранення печінки, у 2 - пошкодження підшлункової залози та заочеревинного простору, у 2 - поранення селезінки, в 1 - порушення цілісності кісток таза. Здійснювався комплексний підхід до лікування пацієнтів. Перший етап - розкриття та дренивання гнійника при наявності затьоку на передню черевну стінку. Другий етап - відмежування кишкової нориці власними тканинами чи за допомогою різноманітних "фістулоадаптерів". Далі встановлювали VAC-пов'язки для здійснення активного дренивання. Після дебрідменту виконували пластику дефектів тканин передньої черевної стінки власними тканинами або використовували мазьові пов'язки, формували площадки під калоприймач (якщо є дебет кишкового вмісту із нориці) або місця для мазьової пов'язки (якщо відсутні виділення кишкового вмісту).

Обговорення. Ентероатмосферна нориця є підтипом кишково-шкірної фістули, та являє собою зв'язок між шлунково-кишковим трактом та зовнішньою атмосферою без васкуляризованого покриття м'яких тканин. Ентероатмосферна нориця може розвинутих вздовж будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту.

Висновки. Вважаємо, що схема лікування ентероатмосферних нориць, допоможе досягти значних успіхів у лікуванні цієї категорії пацієнтів, а запропонований алгоритм дасть можливість відійти від наступної можливої лапаротомії. Також, якщо взяти до уваги економічний аспект, то економічно менш затратне лікування ентероатмосферних нориць згідно з пропонуваним алгоритмом, ніж проводити масове оперативне втручання.

Вступ

Із моменту світобудови та створення людства людина отримувала травми внаслідок падінь, пожеж, затоплень та міжособистісних конфліктів. Впродовж тисячоліть механізм та частота травм значно змінилися. Недарма, навіть базуючись на основах релігієзнавства, війна представлена одним із чотирьох вершин Апокаліпсису. Так, 24 лютого 2022 року для

formed as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity, were analyzed. All patients were treated in the surgical department of the Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" during 2022-2023. There were 9 (52.9%) female patients, 8 (47.1%) male patients. The age of the patients varied from 42 to 75 years.

Results. The study shows that only 4 (23.5%) patients had isolated intestinal injury, the other 13 (76.5%) had combined and multiple injuries. All 13 patients (except for the intestinal injury) had shrapnel wounds and penetrating injuries to the limbs, of which 4 had a traumatic hemopneumothorax, 4 had kidney and retroperitoneal injury, 3 had liver injury, and 2 had pancreas and retroperitoneal injury. , in 2 - injury of the spleen, in 1 - violation of the integrity of the pelvic bones. A comprehensive approach to the treatment of patients was implemented. The first stage is the opening and drainage of an abscess in the presence of an abscess on the front abdominal wall. The second stage is the delimitation of the intestinal fistula with one's tissues or with the help of various "fistula adapters". Next, VAC bandages were installed for active drainage. After debridement, tissue defects of the anterior abdominal wall were plasticized with own tissues or ointment bandages were used, sites were formed for the calorimeter (if there is a discharge of intestinal contents from the fistula) or places for an ointment bandage (if there is no secretion of intestinal contents).

Discussion. Enteroatmospheric fistula is a subtype of enterocutaneous fistula, and represents a connection between the gastrointestinal tract and the external atmosphere without a vascularized covering of soft tissues. Enteroatmospheric fistula can develop along any part of the gastrointestinal tract.

Conclusions. We believe that the scheme of treatment of enteroatmospheric fistulas will help to achieve significant success in the treatment of this category of patients, and the proposed algorithm will make it possible to avoid the next possible laparotomy. Also, if we take into account the economic aspect, it is economically less expensive to treat enteroatmospheric fistulas according to this algorithm than to carry out a massive surgical intervention.

медицини, а саме для хірургії, розпочалась нова історія. Мінно-вибухова травма - особливий вид поранення, і у більшості випадків хірург стикається із постраждалим із політравмою, який потребує як загальнохірургічної, так і травматологічної, нейрохірургічної, урологічної, спеціалізованої судинної допомоги. Проте 87% усіх прониклих поранень черевної порожнини супроводжуються по-

шкодженню кишечника, що в майбутньому може призвести до формування ентероатмосферних нориць.

Враховуючи специфіку та патогенетичні особливості мінно-вибухових поранень (масивна пошкоджувальна дія, яка обумовлена одночасно як великою кінетичною енергією уламку (-ів), та і його (їх) високою температурою), слід зауважити, що здебільшого пацієнт потребує цілої низки оперативних втручань ("damage control surgery") для надання повноцінної хірургічної допомоги, що можуть здійснюватись на різних етапах евакуації постраждалого. Не завжди пацієнт одразу потрапляє до лікувального закладу, де можуть здійснити хірургічну корекцію у повному обсязі. Більш ніж у половини випадків пацієнт надходить до найближчого лікувального пункту, де ургентно здійснюється комплекс заходів, скерованих на збереження життя постраждалого (боротьба із кровотечею, шоком). У таких умовах, коли постраждалий надходить до спеціалізованого закладу, зазвичай він вже має ентероатмосферну норицю, що формується. У 15% випадків окрім ентероатмосферної нориці пацієнт вже має й флегмону передньої черевної стінки (бо весь цей час, що може займати евакуація, кишковий вміст надходить до тканин, що оточують).

Мета: поліпшити результати хірургічного лікування пацієнтів із ентероатмосферними норицями, що сформувались у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини.

Матеріал і методи

Були проаналізовані результати лікування 17 постраждалих із ентероатмосферними норицями, що сформувались у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини. Усі пацієнти перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП ХОР "ОКЛ" протягом 2022-2023 років. Серед пацієнтів було 9 (52,9%) жінок, чоловіків - 8 (47,1%). Вік хворих варіював від 42 до 75 років. Усім пацієнтам були виконані загальноклінічні методи дослідження крові та сечі;

біохімічні дослідження крові; дослідження показників коагуляційної системи крові; рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) та органів черевної порожнини (ОЧП); ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП; фістулографія; "Blue-test" із метиленовим синім; мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) ОГК, ОЧП за наявності показань; консультації суміжних спеціалістів.

До дослідження увійшли постраждалі від вибухової травми із прониклими пораненнями черевної порожнини протягом 2022 та 2023 рр із ентероатмосферними норицями внаслідок цього, старші 18 років та були згодні на участь у дослідженні. Критеріями виключення стали: вік до 18 років, вагітність, належність до представників незахищених груп населення, відмова від участі у дослідженні.

Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного програмного пакету StatSoft Statistica 6.0. Для оцінки адекватності порівнянь та точності прогнозу використовувався метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Результати

Пацієнти були госпіталізовані до хірургічного відділення КНП ХОР "ОКЛ" терміном від трьох тижнів до трьох місяців з моменту отримання вибухового поранення. Слід вказати, що первинно усі пацієнти були оперовані в інших лікувальних закладах. До хірургічного відділення КНП ХОР "ОКЛ" пацієнти звертались вже зі скаргами, пов'язаними безпосередньо із наявністю ентероатмосферної нориці. На момент госпіталізації пацієнти перебували у важкому та середньоважкому стані. У 11 (64,7%) пацієнтів, окрім ентероатмосферної нориці, мала місце флегмона передньої черевної стінки. У 14 (82%) хворих мали місце ентероатмосферні нориці на ділянках порожньої та клубової кишки, у 3 (18%) - ободової кишки. У 9 (52,9%) пацієнтів спостерігався помірний дебет нориці (від 200 до 500 мл/добу), у 6 (35,4%) - низький (менше 200

мл/добу) та лише у 2 (11,7%) - високий (більше 500 мл/добу).

У структурі пошкоджень (анамнестично) лише 4 (23,5%) пацієнти мали ізольоване пошкодження кишківника, інші 13 (76,5%) - мали комбіновані та множинні травми. Усі 13 пацієнтів (окрім поранення кишківника) мали осколкові сліпі та наскрізні поранення кінцівок, із них у 4 випадках мав місце травматичний гемопневмоторакс, у 4 - пошкодження нирки та заочеревинного простору, у 3 - поранення печінки, у 2 - пошкодження підшлункової залози та заочеревинного простору, у 2 - поранення селезінки, в 1 - порушення цілісності кісток тазу.

Із документації, наданої пацієнтами (супровідні документи та виписки), можна були зробити висновок про об'єм оперативних втручань, що були виконані на етапах евакуації. У 13 випадках була виконана хірургічна обробка ран кінцівок, ще в 4 випадках (коли мав місце травматичний гемопневмоторакс) - дренування плевральних порожнин по Бюлау. При пошкодженнях нирки із наявністю заочеревинної гематоми у 3 випадках було виконано ушивання рани нирки та евакуація гематоми заочеревинного простору із подальшою його тампонадою, а в 1 випадку - нефректомія (розтрощення нирки). При супутніх пошкодженнях підшлункової залози та наявністю гематоми заочеревинного простору чи чепцевої сумки (2) були додатково виконані тампонада чепцевої сумки та заочеревинного простору. Щодо пошкоджень селезінки - втручання було доповнене спленектомією (2). При пошкодженні печінки операція була доповнена коагуляцією рани печінки та тампонадою підпечінкового простору (1). А при пошкодженні кісток тазу (із порушенням цілісності тазового кільця) були виконані щільна тампонада порожнини тазу та відповідні іммобілізаційні заходи (1). Що ж до поранень кишківника, то в 3 випадках при пораненнях стінки порожньої та клубової кишки була виконана резекція пошкодженої ділянки із анастомозом "бік-у-бік", у 11 випадках виконувалось ушивання стінки кишки.

При пораненнях стінки ободової кишки була виконана резекція пошкодженої ділянки із анастомозом "бік у бік".

Здійснювався комплексний підхід до лікування пацієнтів. Звичайно, протягом усіх етапів лікування бажано здійснення антибактеріальної та інфузійної терапії. Першим етапом виконували розкриття та дренування гнійника (або калового затьоку) передньої черевної стінки, бажано із декількох доступів для можливості здійснення проточного наскрізного дренування. Ведення за принципами лікування гнійних ран здійснювали від 5 до 8 діб. Протягом даного періоду повністю виключалось ентеральне харчування, пацієнти перебували лише на парентеральному харчуванні, за наявності показань - із замісною метою здійснення трансфузії препаратів крові.

Другим етапом здійснювали відмежування кишкової нориці (або нориць, якщо декілька) власними тканинами (якщо вони наявні) чи за допомогою різноманітних "фістулоадаптерів". Починаючи з другого етапу, пацієнт дотримується сухої дії протягом усього періоду лікування.

Далі встановлювали VAC-пов'язки для здійснення активного дренування. VAC-пов'язку виготовляли за розмірами рани, вирізали в ній отвір відповідно до діаметра та положення в рані норицевого отвору (тобто розміри та форма підбираються індивідуально, простір із VAC-пов'язкою відмежований від кишкової нориці (або нориць) власними тканинами чи фістулоадаптером, повна герметизація) (Рис. 1, 2, 3, 4). VAC-терапія застосовувалась у безперервному режимі при негативному тиску від 30 до 80 мм рт.ст. Через 3-5 діб здійснювали заміну VAC-пов'язки. Дійшли до висновку, що може знадобитись від 2 до 4 змін пов'язок залежно від стану рани.

Після дебрідменту виконували пластику дефектів тканин передньої черевної стінки власними тканинами або використовували мазеві пов'язки (окрім ділянки, де відмежований від інших тканин отвір кишкової нориці), формували площадки під калоприймач (якщо є дебет кишкового вмісту із нориці) або



Рис. 1, 2, 3
Норицевий отвір

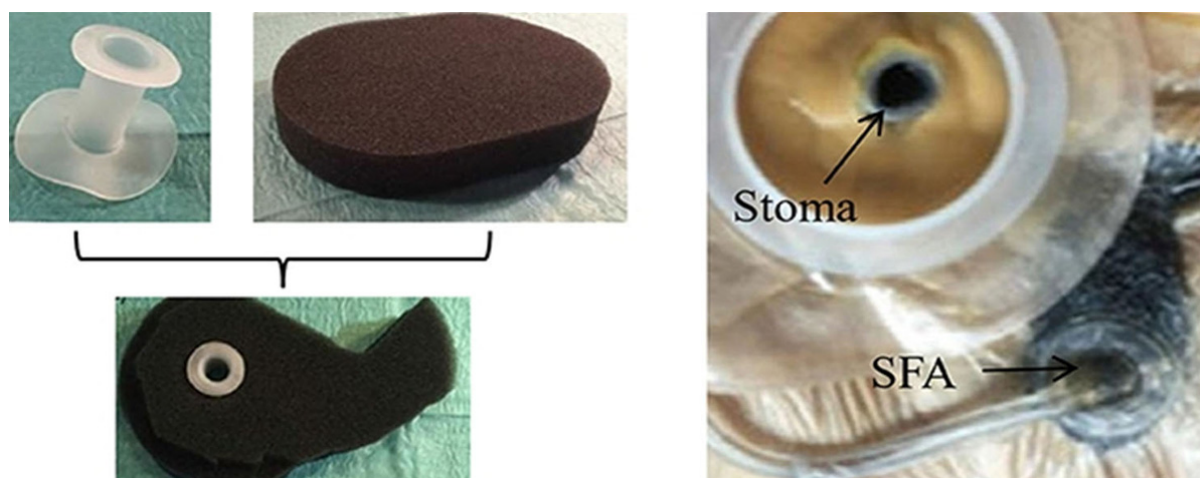


Рис. 4
Фістулоадаптер із VAC-пов'язкою

місця для мазової пов'язки (якщо відсутні виділення кишкового вмісту).

У ході лікувальних заходів спирались на розроблену "Схему лікування ентероатмосферної нориці, ускладненої флегмоною передньої черевної стінки, що виникла у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини" (Авторське свідоцтво № 120371 від 06.07.2023 року, що належить до медицини, а саме до абдомінальної хірургії та медицини невідкладних станів, і може бути використано для лікування ентероатмосферної нориці, ускладненої флегмоною передньої черевної стінки, що виникла у результаті мінно-вибухової травми із прониклим пораненням черевної порожнини).

Щодо результатів мікробіологічного дослідження тканин навколо норицевого ходу, то провідне місце посідали грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* and *St. epidermidis* - у 58,3% пацієнтів; грамнега-

тивна мікрофлора була представлена *E. coli* - у 51,3%, *Enterobacter* - у 17,1%, *P. aeruginosa* - у 4%. Рівень бактеріального забруднення в 1 г тканини рани становив $12,84 \pm 0,67$ CFU/ml. Після проведеної VAC-терапії (10 доба) рівень бактеріального забруднення становив $6,72 \pm 0,62$ CFU/ml.

У зазначених 17 випадках вдалося відійти від подальшого масивного оперативного втручання (лапаротомії) для ліквідації нориці. Усі випадки, які ввійшли до даного дослідження, демонструють закриття нориць. Період стаціонарного лікування склав 16 ± 3 ліжко-днів. У подальшому ми мали можливість спостерігати пацієнтів амбулаторно, тому була відсутня потреба в подальшій евакуації постраждалих. У досліджуваній групі були відсутні летальні наслідки.

Обговорення

Вважаємо, що при вибуховому пораненні

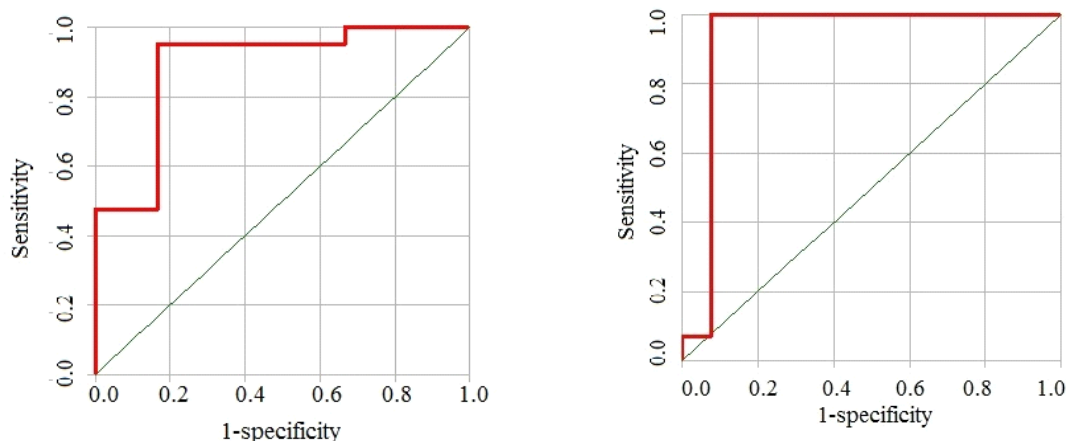


Рис. 5, 6

Подані ROC-криві щодо рівня бактеріального забруднення тканин навколо норицевого ходу до та після VAC-терапії та швидкості загоєння нориці. $AUC=0,889$ (95% ДІ 0,723-1,0). При чутливості 0,82 та специфічності 0,83. $AUC=0,929$ (95% ДІ 0,793-1,0). При чутливості 0,86 та специфічності 0,92.

створюються передумови для формування ентероатмосферної нориці. Так, у вогнепальній рані обов'язково поєднуються: анатомічний дефект, функційні розлади в тканинах, навкružний дефект (елементи травми й ушкодження), значне бактеріальне забруднення мертвих та напівмертвих тканин рани. Тому одним із ускладнень при загоєнні вогнепальних ран є норицевий рубець (друге місце за частотою), що є досить специфічною формою патології рани передньої черевної стінки за особливостями розвитку та перебігу. До групи норицевих рубців входять складні норицеві ходи, що йдуть не лише під шкіру, а й до очеревини, з наявністю хронічних вогнищ нагноєння в тканинах та навколо нориці. Частіше за все у поранених наявний не один, а декілька норицевих каналів, що іноді з'єднуються між собою. Норицевий рубець є результатом флегмони на місці післяопераційного розрізу, що має млявий перебіг. У деяких випадках повільне загоєння рани супроводжується формуванням кишкової нориці, а згодом - ентероатмосферної.

Тобто, ентероатмосферна нориця є підтипом кишково-шкірної фістули, та являє собою зв'язок між шлунково-кишковим трактом та зовнішньою атмосферою без васкуляризованого покриття м'яких тканин. Відомо, що ентероатмосферна нориця може розвинути вздовж будь-якого відділу шлунково-

кишкового тракту. Існує кілька способів класифікації ентероатмосферних нориць, у тому числі за дебетом, етіологією та джерелом.

Багатофакторна хірургічна оцінка у цьому випадку здійснюється відповідно до класифікації "відкритого живота" за М. Bjorck (2009):

1 - відсутня фіксація: 1А - чистий живіт, немає фіксації; 1В - контамінований живіт, немає фіксації; 1С - дефект порожнистого органа, немає фіксації.

2 - розвивається фіксація: 2А - чистий живіт, розвивається фіксація; 2В - контамінований живіт, розвивається фіксація; 2С - дефект порожнистого органа, розвивається фіксація.

3 - "Заморожений живіт": 3А - чистий "заморожений живіт"; 3В - контамінований "заморожений живіт".

4. Ентероатмосферна нориця, "заморожений живіт".

Основними критеріями, що характеризували рану передньої черевної стінки, вважали колір тканин, наявність ділянок некрозу, грануляцій, інфільтрації, виділень, можливість зближення країв, результати мікробіологічного дослідження.

Висновки

Вважаємо, що наш досвід лікування ентероатмосферних нориць буде корисним, а схема лікування ентероатмосферних нориць, що

пропонується, допомагає досягти значних успіхів у лікуванні цієї категорії пацієнтів. Запропонований алгоритм дає можливість відійти від наступної можливої лапаротомії (що має на увазі масивну операційну травму), що дає змогу допомогти навіть дуже важким у соматичному плані пацієнтам. Так, у зазначених 17 випадках вдалося відійти від подальшого масивного оперативного втручання (лапаротомії) для ліквідації нориці. Усі випадки, які ввійшли до цього дослідження, демонструють закриття нориць та у групі відсутні летальні наслідки. Також, якщо взяти до уваги економічний аспект, то економічно менш

затратне лікування ентероатмосферних нориць згідно з запропонованим алгоритмом, ніж проводити масове оперативне втручання (що потягне за собою розтрата на інтраопераційні заходи, інтенсивне лікування у відділенні інтенсивної терапії, анестезійні засоби).

Конфлікт інтересів - відсутній.

Внесок авторів: концепція та дизайн дослідження - Пархоменко К.Ю., редагування - Пархоменко К.Ю., збір та обробка матеріалу - Прокопенко К.А., Дроздова А.Г., Пархоменко І.К., написання тексту - Прокопенко К.А., Дроздова А.Г.

OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS FORMED AS A RESULT OF MINE-EXPLOSIVE INJURY

Introduction

Since the creation of the world and the creation of mankind, man has suffered injuries due to falls, fires, floods and interpersonal conflicts. Over the millennia, the mechanism and frequency of injuries has changed significantly. Not for nothing, even based on the foundations of religious studies, war is represented by one of the four horsemen of the Apocalypse. So, on February 24, 2022, a new story began for medicine, namely for surgery. A mine-explosive injury is a special type of injury, and in most cases, the surgeon encounters a victim with polytrauma who needs both general surgery and traumatological, neurosurgical, urological, and specialized vascular care. However, 87% of all penetrating wounds of the abdominal cavity are accompanied by intestinal damage, which in the future can lead to the formation of enteroatmospheric fistulas.

Taking into account the specifics and pathogenetic features of mine-explosive injuries (a massive damaging effect, which is due to both the large kinetic energy of the fragment(s) and its (their) high temperature), it should be said that, in most cases, the patient needs a whole series of surgical interventions ("damage control surgery") to provide full-fledged surgical assistance, which can be carried out at various stages of evacuating the victim. The patient is not always immediately admitted to a medical institution, where they can

carry out a full surgical correction. In more than half of the cases, the patient arrives at the nearest medical center, where a complex of measures aimed at saving the victim's life (fighting against bleeding, shock) is urgently carried out. In such conditions, when the victim arrives at a specialized institution, he usually already has an enteroatmospheric fistula that is forming. In 15% of cases, in addition to an enteroatmospheric fistula, the patient already has a phlegmon of the anterior abdominal wall (because all this time, which can be taken by evacuation, the intestinal contents reach the surrounding tissues).

Aim. To improve the results of surgical treatment of patients with enteroatmospheric fistulas, which were formed as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity.

Material and Methods

The results of the treatment of 17 victims with enteroatmospheric fistulas, which were formed as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity, were analyzed. All patients were treated in the surgical department of the Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" during 2022-2023. There were 9 (52.9%) female patients, 8 (47.1%) male patients. The age of the patients varied from

42 to 75 years. All patients underwent general clinical blood and urine tests; biochemical blood tests; study of indicators of the blood coagulation system; X-ray of chest organs and abdominal organs; ultrasound examination; fistulography; "Blue-test" with methylene blue; multispiral computed tomography if there are indications; consultations of related specialists.

The study included blast injury victims with penetrating abdominal injuries during 2022 and 2023 with resulting enteroatmospheric fistulae who were older than 18 years and who agreed to participate in the study. Exclusion criteria involved: age under 18, pregnancy, belonging to representatives of vulnerable population groups, and refusal to participate in the study.

Statistical data processing was carried out using the statistical software package StatSoft Statistica 6.0. To assess the adequacy of the comparisons and the accuracy of the forecast, the method of analysis of operating characteristic curves (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis) was used.

Results

The patients were hospitalized in the surgical department of the Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" within three weeks to three months from the moment of receiving the explosive wound. It should be noted that initially all patients were operated on in other medical institutions. Patients have already turned to the surgical department of the Communal non-commercial institution of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" with complaints directly related to the presence of an enteroatmospheric fistula. At the time of hospitalization, the patients were in severe and moderate condition. In 11 (64.7%) patients, in addition to enteroatmospheric fistula, phlegmon of the anterior abdominal wall occurred. 14 (82%) patients had enteroatmospheric fistulas in the jejunum and ileum, 3 (18%) - colon. In 9 (52.9%) patients moderate fistula debit was observed (from 200 to 500 ml/day), in 6 (35.4%) -

low (less than 200 ml/day) and only in 2 (11.7%) - high (more than 500 ml/day).

In the structure of injuries (anamnesis), only 4 (23.5%) patients had isolated intestinal damage, the other 13 (76.5%) had combined and multiple injuries. All 13 patients (except for the intestinal injury) had shrapnel wounds and penetrating injuries to the limbs, of which 4 had a traumatic hemopneumothorax, 4 had kidney and retroperitoneal injury, 3 had liver injury, and 2 had pancreas and retroperitoneal injury. , in 2 - injury of the spleen, in 1 - violation of the integrity of the pelvic bones.

From the documentation provided by the patients (accompanying documents and statements), it was possible to draw a conclusion about the volume of surgical interventions that were performed during the evacuation stages. In 13 cases, surgical treatment of limb wounds was performed, in another 4 cases (when there was a traumatic hemopneumothorax) - drainage of the pleural cavities. In case of kidney damage with the presence of retroperitoneal hematoma, in 3 cases, suturing of the kidney wound and evacuation of the retroperitoneal hematoma followed by its tamponade, and in 1 case, nephrectomy (crushing of the kidney) were performed. In case of concomitant damage to the pancreas and the presence of a hematoma of the retroperitoneal space or the cap bag (2), tamponade of the cap bag and retroperitoneal space was additionally performed. In case of damage to the spleen, the intervention was supplemented with splenectomy (2). In case of liver damage, the operation was supplemented with coagulation of the liver wound and tamponade of the subhepatic space (1). And in case of damage to the pelvic bones (with a violation of the integrity of the pelvic ring), dense tamponade of the pelvic cavity and appropriate immobilization measures were performed (1). As for intestinal injuries, in 3 cases of injuries to the wall of the jejunum and ileum, resection of the damaged area with side-to-side anastomosis was performed, and in 11 cases, the intestinal wall was sutured. In the case of colon wall injuries, resection of the damaged area with side-

by-side anastomosis was performed.

A comprehensive approach to the treatment of patients was implemented. Of course, during all stages of treatment, it is desirable to carry out antibacterial and infusion therapy. The first stage was the opening and drainage of the abscess (or fecal ooze) of the anterior abdominal wall, preferably from several approaches for the possibility of continuous through-flow drainage. Management according to the principles of treatment of purulent wounds was carried out from 5 to 8 days. During this period, enteral nutrition was completely excluded, patients were only on parenteral nutrition, if there were indications - with the alternative purpose of transfusion of blood products.

The second stage involved demarcation of the intestinal fistula (or fistulas, if there are several) with own tissues (if they are available) or with the help of various "fistula adapters". Starting from the second stage, the patient

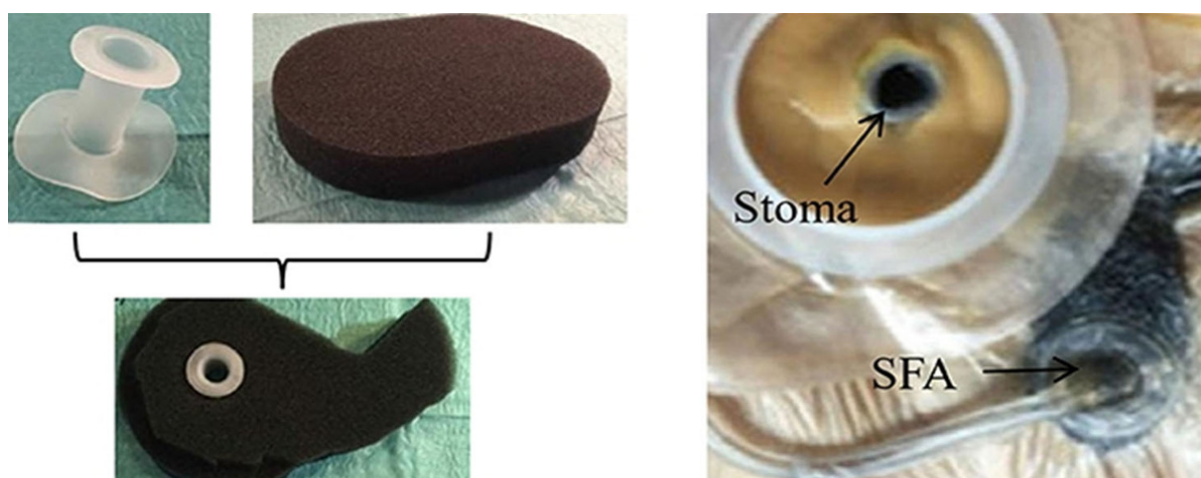
observes a dry diet throughout the treatment period.

Next, VAC-bandages were installed for active drainage. The VAC bandage was made according to the size of the wound, a hole was cut in it according to the diameter and position of the fistula opening in the wound (that is, the size and shape are selected individually, the space with the VAC-bandage is separated from the intestinal fistula (or fistulas) by own tissues or a fistula adapter, full sealing) (Pic. 1, 2, 3, 4). VAC-therapy was used continuously at a negative pressure of 30 to 80 mm Hg. After 3-5 days, the VAC-bandage was replaced. It was concluded that 2 to 4 dressing changes may be needed, depending on the condition of the

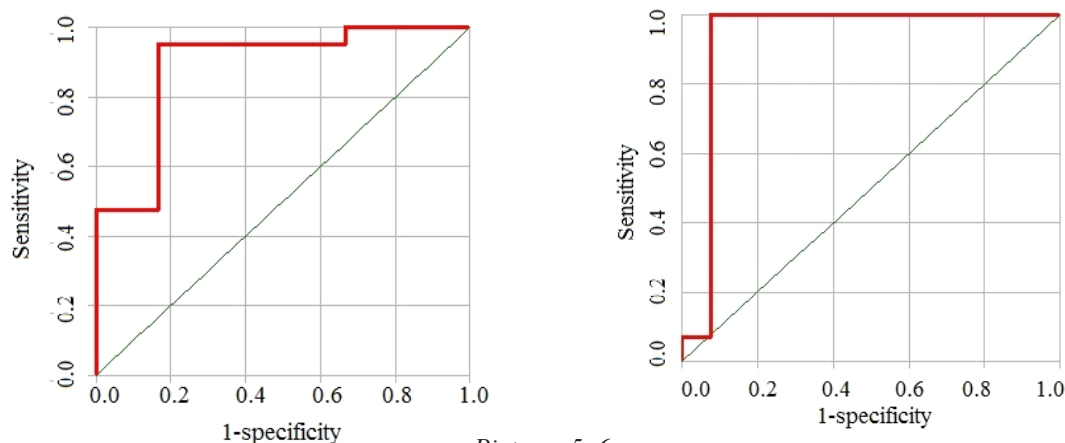
After debridement, plastic defects of the tissues of the anterior abdominal wall were performed with own tissues or ointment bandages were used (except for the area where the opening of the intestinal fistula is separated



Pictures 1, 2, 3
Fistula hole



Pictures 4
Fistula adapter with VAC-bandages



Pictures 5, 6

ROC curves are presented for the level of bacterial contamination of tissues around the fistula before and after VAC therapy and the rate of fistula healing. AUC=0.889 (95% CI 0.723-1.0). With a sensitivity of 0.82 and a specificity of 0.83. AUC=0.929 (95% CI 0.793-1.0). With a sensitivity of 0.86 and a specificity of 0.92

from other tissues), platforms were formed for the calorimeter (if there is a debit of intestinal contents from the fistula) or places for ointment bandages ligaments (if there are no secretions of intestinal contents).

In the course of medical measures, they relied on the developed "Scheme for the treatment of enteroatmospheric fistula complicated by phlegmon of the anterior abdominal wall, which occurred as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity" (Author's certificate belonging to medicine, namely to abdominal surgery and emergency medicine states, and can be used for the treatment of enteroatmospheric fistula complicated by phlegmon of the anterior abdominal wall, which occurred as a result of a mine-explosive injury with a penetrating wound of the abdominal cavity).

As for the results of the microbiological examination of tissues around the fistula, the leading place was occupied by gram-positive microorganisms: *Staphylococcus aureus* and *St. epidermidis* - in 58.3% of patients; gram-negative microflora was represented by *E. coli* - in 51.3%, *Enterobacter* - in 17.1%, *P. aeruginosa* - in 4%. The level of bacterial contamination in 1 g of wound tissue was 12.84 ± 0.67 CFU/ml. After VAC therapy (10 days), the level of bacterial contamination was 6.72 ± 0.62 CFU/ml.

In the presented 17 cases, it was possible to avoid further massive surgical intervention (laparotomy) to eliminate the fistula. All cases

included in this study demonstrate fistula closure. The period of inpatient treatment was 16 ± 3 bed days. In the future, we had the opportunity to observe patients on an outpatient basis, so there was no need for further evacuation of the injured. There were no fatal consequences in the studied group.

Discussion

We believe that explosive injury creates the prerequisites for the formation of an enteroatmospheric fistula. Thus, a gunshot wound necessarily combines: anatomical defect, functional disorders in tissues, surrounding defect (elements of trauma and damage), significant bacterial contamination of dead and semi-dead wound tissues. Therefore, one of the complications in the healing of gunshot wounds is a fistula scar (the second most frequent), which is a rather specific form of pathology of the wound of the anterior abdominal wall in terms of its development and course. The group of fistula scars includes complex fistula passages that go not only under the skin, but also to the peritoneum, with the presence of chronic foci of suppuration in the tissues and around the fistula. Most often, the wounded have not one, but several fistula channels, which sometimes connect with each other. A fistula scar is the result of phlegmon at the site of a postoperative incision, which has an indolent course. In some cases, the slow healing of the wound is

accompanied by the formation of an intestinal fistula, and later - an enteroatmospheric fistula. That is, an enteroatmospheric fistula is a subtype of enterocutaneous fistula, and represents a connection between the gastrointestinal tract and the external atmosphere without a vascularized covering of soft tissues. It is known that an enteroatmospheric fistula can develop along any part of the gastrointestinal tract. There are several ways to classify enteroatmospheric fistulae, including by debit, etiology, and source.

A multifactorial surgical assessment in this case is carried out according to the classification of "open abdomen" according to M. Bjorck (2009):

- 1 - no fixation: 1A - clean stomach, no fixation; 1B - contaminated abdomen, no fixation; 1C - a defect of a hollow organ, there is no fixation.
- 2 - developing fixation: 2A - clean stomach, developing fixation; 2B - contaminated abdomen, developing fixation; 2C - defect of a hollow organ, fixation develops.
- 3 - "Frozen abdomen": 3A - pure "frozen abdomen"; 3B - contaminated "frozen abdomen".
4. Enteroatmospheric fistula, "frozen abdomen".

The main criteria characterizing the wound of the anterior abdominal wall were the color of the tissues, the presence of areas of necrosis, granulation, infiltration, secretions, the possibility of converging edges, and the results of microbiological research.

Conclusions

We believe that our experience in the treatment of enteroatmospheric fistulas will be useful, and the scheme of treatment of enteroatmospheric fistulas proposed helps to achieve significant success in the treatment of this category of patients. The proposed algorithm makes it possible to move away from the next possible laparotomy (which implies a massive operative trauma), which makes it possible to help even very difficult patients in somatic terms. All cases included in this study demonstrate closure of the fistulae and there are no fatal outcomes in the group. Also, if we take into account the economic aspect, it is economically less expensive to treat

enteroatmospheric fistulas according to this algorithm than to carry out a massive surgical intervention (which will involve expenses for intraoperative measures, intensive treatment in the intensive care unit, anesthetics).

There is no conflict of interest.

Contribution of the authors: concept and design of the study - K.Yu. Parkhomenko, editing - K.Yu. Parkhomenko, collection and processing of material - K.A. Prokopenko, A.G. Drozdova, I.K. Parkhomenko., text writing - Prokopenko K.A., Drozdova A.G.

References

1. Cho J, Sung K, Lee D. Management of the enteroatmospheric fistula: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Jul 16;10(20):6954-6959. doi: 10.12998/wjcc.v10.i20.6954. PMID: 36051143; PMCID: PMC9297418.
2. Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract*. 2012 Aug;27(4):507-12. doi: 10.1177/0884533612444541. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22683566.
3. Sun R, Xu X, Luo S, Zhao R, Tian W, Huang M, Yao Z. An alternative negative pressure treatment for enteroatmospheric fistula resulting from small intestinal leakage caused by incision dehiscence. *Heliyon*. 2023 Nov 4;9(11):e22045. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22045. PMID: 38027701; PMCID: PMC10663902.
4. Tian W, Zhao R, Xu X, Zhao Y, Luo S, Tao S, Yao Z. Chyme Reinfusion Reducing the Postoperative Complications After Definitive Surgery for Small Intestinal Enteroatmospheric Fistula: A Cohort Study. *Front Nutr*. 2022 Feb 21;9:708534. doi: 10.3389/fnut.2022.708534. PMID: 35265651; PMCID: PMC8898887.
5. Saleem A, Farsi A. Unusual techniques in the management of enteroatmospheric fistula. Report of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2020;75:292-296. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.024. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32979828; PMCID: PMC7519240.
6. Bobkiewicz A, Walczak D, Smoliński S, Kasprzyk T, Studniarek A, Borejsza-Wysocki M, Ratajczak A, Marciniak R, Drews M, Banasiewicz T. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment: a multicentre observational study. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):255-264. doi: 10.1111/iwj.12597. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27000995; PMCID: PMC7950031.
7. Suter KJL, Fairweather L, Al-Habbal Y, Houli N, Jacobs

- R, Bui HT. How to isolate a high output enteroatmospheric fistula in the open abdomen with negative pressure therapy: an institution's step by step guide to the VAC donut. *ANZ J Surg.* 2023 Mar;93(3):682-686. doi: 10.1111/ans.18270. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36629275.
8. Wirth U, Renz BW, Andrade D, Schiergens TS, Arbogast H, Andrassy J, Werner J. Successful treatment of enteroatmospheric fistulas in combination with negative pressure wound therapy: Experience on 3 cases and literature review. *Int Wound J.* 2018 Oct;15(5):722-730. doi: 10.1111/iwj.12916. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29600578; PMCID: PMC7950098.
9. Alsubaie NM, Albdah AM, Alrushaid NR, Al-Abdullatif F, Aljamili GA. Vacuum-Assisted Closure in a Patient With Entero-Atmospheric Fistula: A Case Report. *Cureus.* 2021 Jan 18;13(1):e12777. doi: 10.7759/cureus.12777. PMID: 33628649; PMCID: PMC7891799.



ЗНАЧЕННЯ АНТИ-VEGF ТЕРАПІЇ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ

Сидорчук У.П. ORCID: 0000-0003-4720-2737

Новицький І.Я. ORCID: 0000-0002-6348-4781

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Кафедра офтальмології ФПДО

Медичний центр "Oculus", Львів, Україна

Медичний центр "Lviv Medical Center", Львів, Україна

Ключові слова: вторинна неоваскулярна глаукома, синусотрабекулоектомія, імплантація міні-шунту Ex-PRESS, інтравітреальна ін'єкція anti-VEGF, ранібізумаб, ендотеліальний фактор росту судин, водяниста волога, внутрішньоочний тиск

Для цитування: Сидорчук У.П., Новицький І.Я. Значення анти-VEGF терапії у підвищенні ефективності хірургічного лікування вторинної неоваскулярної глаукоми. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 35-49.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.035>

Для кореспонденції: Сидорчук Уляна Петрівна, аспірант кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: ulianasem1120@gmail.com

Стаття надійшла: 10.01.2024 **Прийнята до друку:** 22.03.2024

THE ROLE OF ANTI-VEGF THERAPY IN IMPROVING THE EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA

Uliana Sydorhuk ORCID: 0000-0003-4720-2737

Ihor Novytskyi ORCID: 0000-0002-6348-4781

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Ophthalmology FPDO

Medical Centre "Oculus", Lviv, Ukraine

Medical Centre "Lviv Medical Center", Lviv, Ukraine

Keywords: secondary neovascular glaucoma, trabeculectomy, Ex-PRESS mini-shunt implantation, intravitreal anti-VEGF injection, ranibizumab, vascular endothelial growth factor, aqueous humour, intraocular pressure

For citation: Sydorhuk U., Novytskyi I. The role of anti-VEGF therapy in improving the efficacy of surgical treatment of secondary neovascular glaucoma. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):35-49.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.035>

For correspondence: Sydorhuk Uliana Petrivna, PhD student of the Department of Ophthalmology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: ulianasem1120@gmail.com

Received: January 10, 2024 **Accepted:** March 22, 2024

Реферат

Неоваскулярна глаукома (НВГ) - це рефрактерна глаукома, вторинна до ішемічних захворювань сітківки.

Мета. Вивчити динаміку концентрації ендотеліального фактору росту судин після інтравітреальних ін'єкцій ранібізумабу і дослідити вплив анти-VEGF терапії на результати хірургічного лікування вторинної НВГ.

Матеріал і методи. У дослідженні брали участь 25 пацієнтів (25 очей) з НВГ, прооперованих у зв'язку з некомпенсацією (більше 26 мм рт.ст.) внутрішньоочного тиску (ВОТ) на максимальній гіпотензивній терапії. Причиною НВГ в 21 випадках була проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) і в 4 випадках - оклюзії центральної вени сітківки (ОЦВС) або її гілки. Група контролю - 20 пацієнтів (20 очей) з ПДР, але без НВГ. Пацієнтам проводили синостра-

Abstract

Neovascular glaucoma (NVG) is a refractory glaucoma secondary to retinal ischemic diseases.

Aim. To investigate the fluctuation of vascular endothelial growth factor concentration after intravitreal ranibizumab injections and to evaluate the effect of anti-VEGF therapy on the outcome of surgical treatment of NVG.

Materials and Methods. The study included 25 patients (25 eyes) with NVG who underwent surgery due to IOP non-compensation (more than 26 mm Hg) on maximal hypotensive therapy. In 21 cases the cause of IOP was proliferative diabetic retinopathy (PDR), in 4 cases it was central retinal vein occlusion (CRVO) or its branches. The control group consisted of 20 patients (20 eyes) with PDR, but without NVG. Patients underwent trabeculectomy (TE) according to our modification in 18 cases or

бекулоектомію (СТЕ) у нашій модифікації у 18 випадках або імплантацію міні-шунту EXPRESS у 7 випадках. За 5-7 днів до операції проводили інтравітреальну ін'єкцію Ранібізумабу в дозі 0,5 мг. В ході оперативного втручання проводили забір водянистої вологи для визначення концентрації VEGF.

Результати й обговорення. У всіх пацієнтів через 3-5 днів після ін'єкції Ранібізумабу спостерігалась редукція неоваскуляризації. До початку лікування ВОТ становив $30,2 \pm 5,8$ мм рт.ст., а через 7 днів після оперативного втручання - $17,3 \pm 3,8$ мм рт.ст. Кількість гіпотензивних препаратів через 24 міс. після операції зменшилась на 66,7%. Середня гострота зору до оперативного втручання становила $0,94 \pm 0,48$ LogMar, а у післяопераційному періоді через 24 місяці - $0,88 \pm 0,56$ LogMar. До початку лікування концентрація VEGF у волозі передньої камери становила в середньому $336,61 \pm 270,33$ пг/мл, а через 5-7 днів після ін'єкції $47,86 \pm 12,27$ пг/мл. У контрольній групі на 5-7 день після ін'єкції в середньому становила $54,78 \pm 18,56$ пг/мл.

Висновки. Анти-VEGF терапія та операції фільтруючого типу дозволяють досягти зниження ВОТ на 47,2%, компенсації ВОТ в 96,8% випадків, зменшити кількість використання гіпотензивних крапель у віддаленому післяопераційному періоді на 66,7% і не допустити значного зниження гостроти зору в 88,2% випадків.

Абревіатури:

1. НВГ - неоваскулярна глаукома
2. ВОТ - внутрішньоочний тиск
3. ПДР - проліферативна діабетична ретинопатія
4. ОЦВС - оклюзія центральної вени сітківки
5. СТЕ - синусотрабекулоектомія
6. ФПДО - факультет післядипломної освіти
7. ФЕК - факоемульсифікація катаракти
8. ІОЛ - інтраокулярна лінза
9. ЗВЕ - закрита вітректомія
10. NVG - neovascular glaucoma
11. IOP - intraocular pressure
12. VEGF - vascular endothelial growth factor
13. Anti-VEGF - anti-vascular endothelial growth factor
14. PDR - proliferative diabetic retinopathy
15. CVA - occlusion of the central vein
16. TE - trabeculectomy

Вступ

Неоваскулярна глаукома (НВГ) - це рефрактерна глаукома, вторинна до ішемічних захворювань сітківки [1]. Найпоширенішими причинами розвитку НВГ є проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) та оклюзія центральної вени сітківки або її гілок (ОЦВС) [2].

Ішемія сітківки призводить до утворення та вивільнення фактора росту ендотелію

implantation of the Ex-PRESS mini-shunt in 7 cases. Lucentis was injected intravitreally at a dose of 0.5 mg 5-7 days before surgery. Aqueous humour samples were taken during surgery to determine the concentration of VEGF.

Results and Discussion. All patients showed a reduction of neovascularisation 3-5 days after ranibizumab injections. Pre-treatment intraocular pressure was 30.2 ± 5.8 mm Hg in all patients and 17.3 ± 3.8 mm Hg after 7 days. The number of antiglaucoma medications before and after surgery decreased by 66.7%. Mean visual acuity before surgery was 0.94 ± 0.48 LogMar and 0.88 ± 0.56 LogMar after surgery. Before treatment, the concentration of VEGF in the anterior chamber fluid ranged from 336.61 ± 270.33 pg/ml to 47.86 ± 12.27 pg/ml - 5-7 days after injection. In the control group, it averaged 54.78 ± 18.56 pg/ml on days 5-7 after injection.

Conclusions. Anti-VEGF therapy and filtering surgery can reduce IOP by 47.2%, achieve IOP compensation in 96.8% of cases, reduce the number of antiglaucoma medications by 66.7% and prevent a significant decrease in visual acuity in 88.2% of cases.

Abbreviation:

1. NVG- neovascular glaucoma
2. IOP - intraocular pressure
3. PDR - proliferative diabetic retinopathy
4. CRVO- occlusion of the central vein of the retina
5. Phaco - phacoemulsification of cataract
6. IOL - intraocular lens
7. PPV - pars plana vitrectomy
8. VEGF - vascular endothelial growth factor
9. Anti-VEGF - anti-vascular endothelial growth factor
10. TE - trabeculectomy
11. IOP - intraocular pressure
12. VEGF - vascular endothelial growth factor
13. Anti-VEGF - anti-vascular endothelial growth factor
14. PDR - proliferative diabetic retinopathy
15. CVA - occlusion of the central vein
16. TE - trabeculectomy

судин (vascular endothelial growth factor - VEGF) клітинами пігментного епітелію сітківки, клітинами Мюллера, астроцитами та ін.[3].

VEGF сприяє проліферації та міграції ендотеліальних клітин судин, підвищенню проникності судин, що в результаті призводить до неоваскуляризації райдужки та кута передньої камери ока [4].

VEGF відіграє ключову роль у виник-

ненні НВГ. Згідно з рядом останніх досліджень рівень концентрації VEGF у водянистій волозі передньої камери ока у пацієнтів з НВГ значно вищий ніж у пацієнтів з іншими типами глауком [8].

Механізм підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) пов'язаний із проліферацією неоваскулярної тканини та утворенням фіброваскулярних мембран над трабекулярною сіткою. В результаті, високий ВОТ впливає на кровопостачання зорового нерва та викликає незворотну втрату зору [6].

У подальшому внаслідок скорочення фіброваскулярних мембран відбувається закриття кута передньої камери ока [5]. Таким чином, відтік водянистої вологи блокується, що призводить до значного підвищення ВОТ та розвитку больового синдрому.

На даний момент стратегія лікування НВГ остаточно неузгоджена, а ефективність фільтраційної хірургії часто незадовільна [7].

Однією з причин невдач хірургії НВГ є зарощення фільтраційних шляхів у зв'язку з підвищеною фібропластичною активністю і утворенням неоваскулярних мембран в куті передньої камери ока. Інтраопераційна кровотеча і післяопераційна гіфема також є важливими факторами ризику невдачі операції фільтруючого типу [7].

Передопераційна підготовка у вигляді інтравітреальної ін'єкції анти-VEGF блокує вивільнення VEGF, що слугує як допоміжний метод в терапії НВГ та забезпечує успішну реалізацію антиглаукомної операції [9].

Також немає даних про динаміку концентрації VEGF у волозі передньої камери після інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF у разі НВГ.

Мета роботи: вивчити динаміку концентрації ендотеліального фактору росту судин після інтравітреальних ін'єкцій ранібізумабу і дослідити вплив анти-VEGF терапії на результати хірургічного лікування вторинної НВГ.

Матеріал і методи

Проспективне нерандомізоване когортне дослідження було проведене згідно з протоко-

лом Комітету з етики Львівського національного медичного університету № 7 від 26.10.2020 р. і відповідало положенням Гельсінської декларації.

Усі пацієнти, що брали участь у клінічних дослідженнях, були під нашим спостереженням та лікуванням на клінічних базах кафедри офтальмології ФПДО - у медичних центрах "Oculus" та "Lviv Medical Center". Пацієнтами була підписана інформована згода на проведення обстеження, лікування, оперативного втручання та забору водянистої вологи в ході оперативного втручання.

Критерії включення: хворі з некомпенсованою НВГ на максимальній гіпотензивній терапії або з некомпенсованою НВГ на не максимальній гіпотензивній терапії у зв'язку з непереносимістю певних гіпотензивних препаратів крапель на ґрунті ПДР та ОЦВС або її гілок.

Критерії виключення: пацієнти після попередніх антиглаукомних операцій або трансклеральної циклокоагуляції та пацієнти з некомпенсованим перебігом цукрового діабету.

Під нашим лікуванням і спостереженням знаходилося 25 пацієнтів (25 очей) з НВГ, прооперованих у зв'язку з некомпенсацією (більше 26 мм рт.ст.) ВОТ на максимальній гіпотензивній терапії. Показом до операції фільтруючого типу була також некомпенсація ВОТ у разі застосування не максимальної гіпотензивної терапії у зв'язку з непереносимістю деяких гіпотензивних препаратів.

Для підвищення достовірності отриманих результатів для дослідження враховувалось тільки одне око кожного пацієнта.

Середній вік хворих становив $64,4 \pm 11,2$ років, чоловіків було 13, жінок - 12. Причиною НВГ в 21 випадках була ПДР і в 4 випадках - ОЦВС або її гілки. Діабет першого типу діагностовано у 8 пацієнтів і другого типу - у 13 пацієнтів.

Усім хворим проводилася візометрія з максимальною корекцією, тонометрія за Маклаковим, обстеження переднього відділу ока і очного дна з допомогою щілинної лампи і ширококутової лінзи (Volk Digital Wide Field,

USA), гоніоскопія з допомогою тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk Optical, USA).

При біомікроскопії переднього відділу ока у 25 випадках відмічена неоваскуляризація зіничного краю райдужки. При гоніоскопії у 20 випадках з 25 виявлено неоваскулярні мембрани в куті передньої камери і в 2 випадках з 25 виявлено гоніосинехії.

До початку дослідження панретинальна коагуляція сітківки у хворих з ПДР або локальна фотокоагуляція у хворих з ОЦВС або її гілок проведена усім 25 пацієнтам на 25 очах в ході лікування основного захворювання.

До початку дослідження ЗВЕ, як самостійну операцію було проведено у 3 очах з 21 з приводу ПДР, а у комбінації з ФЕК+ІОЛ у 2 очах з 21.

Пацієнтам проводили антиглаукомні операції фільтруючого типу, а саме - синострабекулоектомію (СТЕ) у нашій модифікації або імплантацію міні-шунту EXPRESS [7]. СТЕ проведено у 18 випадках з 25. Імплантацію міні-шунту Ex-PRESS у 7 випадках з 25.

СТЕ як самостійну операцію провели в 13 випадках з 18, в тому числі на 2 артифактичних очах і в комбінації з факоемулсифікацією катаракти та імплантацією інтраокулярної лінзи (ФЕК + ІОЛ) - в 5 випадках з 18. Імплантацію міні-шунту Ex-PRESS як самостійну операцію провели в 5 випадках з 7 і в комбінації з ФЕК + ІОЛ - в 2 випадках з 7.

За 5-7 днів до операції проводили інтравітреальну ін'єкцію Луцентісу в дозі 0,5 мг (Ranibizumab, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія) з метою попередження геморагічних ускладнень під час операції та для підвищення ефективності операції фільтруючого типу.

Інтравітреальну ін'єкцію комбінували з рогівковим парацентезом. Рогівковий парацентез проводили з метою зниження ВОТ і забору водянистої вологи. Забір водянистої вологи в об'ємі 0,1 мл проводили інсуліновим шприцом для визначення концентрації VEGF у волозі передньої камери до інтраокулярного введення Ранібізумабу.

Забір водянистої вологи для визначення концентрації VEGF після інтраокулярної ін'єкції анти-VEGF проводили в ході антиглаукомної операції через рогівковий парацентез перед введенням в передню камеру ока віскоеластиків.

Із метою визначення ефективності інтраокулярних ін'єкцій Ранібізумабу у разі НВГ проводилося визначення концентрації VEGF у волозі передньої камери у хворих з ПДР, але без НВГ - група контролю. Цю групу склали 20 пацієнтів (20 очей) з ПДР, котрим проводили комбіноване хірургічне втручання у вигляді ФЕК + ІОЛ та закритої вітректомії (ЗВЕ). З метою пригнічення неоваскуляризації райдужки і кута передньої камери ока усім 20 пацієнтам за 5-7 днів до оперативного втручання проводилися інтраокулярні ін'єкції 0,5 мг Ранібізумабу.

Забір водянистої вологи в об'ємі 0,1 мл в контрольній групі проводили в ході оперативного втручання під час проведення рогівкового парацентезу, передбаченого при ФЕК.

Післяопераційні огляди після операцій фільтруючого типу проводили на 1-й та 7-й дні, через 1, 3, 6, 9 і 12 місяців, за потреби - регулярніше. Мінімальний час спостереження 12 місяців, максимальний - 24 місяці.

Ефективність проведеного хірургічного лікування оцінювали за кількістю та характером операційних ускладнень, функціями ока, гіпотензивним ефектом операцій з урахуванням кількості гіпотензивних препаратів. Успіх операції у разі зниження ВОТ до 26 мм рт.ст. і нижче без застосування гіпотензивних препаратів визначається як абсолютний, а у разі зниження ВОТ до 26 мм рт.ст. і нижче з застосуванням гіпотензивних препаратів - як відносний. Відмічали кількість гіпотензивних препаратів, які застосовували пацієнти до операції та в післяопераційному періоді. Та в процесі спостереження проводили корекцію гіпотензивної терапії.

Ефективність анти-VEGF терапії оцінювали по редукції новоутворених судин райдужки і кута передньої камери ока та динамікою концентрації VEGF у волозі передньої

камери у порівнянні з контролем.

Визначення вмісту фактора росту ендотелію судин (VEGF) проводили у волозі передньої камери ока людини методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів для визначення концентрації VEGF людини "Human VEGF (vascular endothelial cell growth factor) ELISA Kit" (виробник Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, Китай).

На переданалітичному етапі у лабораторії проби, що були забрані у пацієнтів в ході операції та зберігалися при температурі - 80о С розморожували та ідентифікували відповідно до протоколу та маркування.

Аналіз проводили згідно з інструкцією до набору реагентів фірми-виробника.

Принцип методу. Метод визначення VEGF заснований на тристадійному "сендвіч"-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл, специфічних до VEGF людини.

На першій стадії аналізу стандарти (калібрувальні зразки, що містять відомі концентрації VEGF) та досліджувані і контрольні зразки інкубували з сорбованими на внутрішній поверхні лунок полістирольного планшета іммобілізованими моноклональними антитілами до VEGF. Наявний у зразках VEGF зв'язувався з іммобілізованими антитілами. Непов'язаний матеріал видаляли 2-кратним відмиванням.

На другій стадії зв'язаний VEGF при інкубації взаємодівав з кон'югатом № 1 (поліклональні антитіла до VEGF людини з біотинном). Незв'язані компоненти рідкої фази видаляли 3-кратним відмиванням.

На третій стадії зв'язаний кон'югат № 1 при інкубації взаємодівав з кон'югатом № 2 (стрептавідін з пероксидазою хрому). Незв'язані компоненти видаляли 5-кратним відмиванням і видаляли сліди рідини.

Кількість кон'югату, що зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому - перекису водню та хромогену - тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту

і вимірювали оптичну щільність розчинів у лунках на спектрофотометрі вертикального сканування (мікропланшетний імуноферментний аналізатор "Stat Fax 2100", США) при двоххвиловому режимі (основна довжина хвилі 450 нм, довжина хвилі порівняння 630 нм). Інтенсивність кольорового забарвлення пропорційна концентрації VEGF, який міститься у зразку. Концентрацію VEGF визначали за калібрувальним графіком залежності значення оптичної щільності від концентрації VEGF у калібрувальних зразках. Результат вимірювання виражали у пг/мл.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням комп'ютерної програми MS Excel. Результати дослідження представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm Sd$). Для визначення вірогідності розбіжностей (p) показників залежних груп, було застосовано t -критерій Стьюдента для пов'язаних сукупностей. Достовірною вважалася різниця $p < 0,05$. Із метою статистичної обробки показників гостроти зору десяткові значення переведені в значення LogMar.

Результати

Жодних ускладнень після інтраокулярних ін'єкцій ранібізумабу у 25 пацієнтів досліджуваної групи та у 20 пацієнтів контрольної групи ми не спостерігали.

Через 3-5 днів після інтраокулярних ін'єкцій ранібізумабу спостерігалася часткова (20) або повна (5) редукція новоутворених судин райдужки (Рис. 1, 2) та кута передньої камери ока.

Ускладнень в ході антиглаукомних операцій не було.

У післяопераційному періоді гіпотонія і мілка передня камера внаслідок надмірної фільтрації відмічена в 3 випадках з 18 після СТЕ. Гіфема висотою до 3 мм відмічена в 3 випадках з 18 після СТЕ і в 1 випадку з 7 - після імплантації міні-шунту EXPRESS. Ознаки післяопераційного іридоцикліту відмічено в 3 випадках з 18 після СТЕ і в 2 випадках з 7 після імплантації міні-шунту EXPRESS. Від-

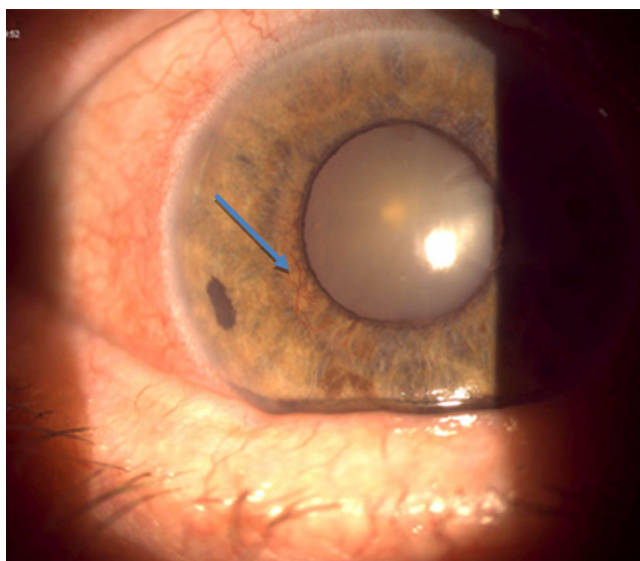


Рис. 1

Неоваскуляризація райдужки у пацієнта з НВГ до інтраокулярного введення ранібізумабу (стрілкою позначено новоутворені судини райдужки) новлення середньої глибини передньої камери, розсмоктування гіфеми і зникнення явищ іридоцикліту відбувалося в межах 7 днів після операції.

Повторні антиглаукомні операції були проведені в термін понад 6 місяців у 2 випадках з 18 після СТЕ.

ВОТ після лікування суттєво і достовірно знизився в усіх пацієнтів. До початку лікування ВОТ у всіх хворих становив $30,2 \pm 5,8$ мм рт.ст., а після оперативного втручання через 7 днів - $17,3 \pm 3,8$ мм рт.ст. ВОТ

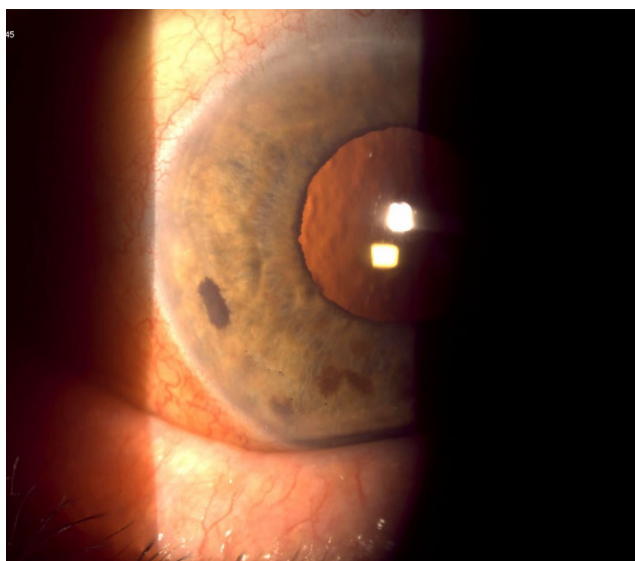


Рис. 2

Повна редукція новоутворених судин райдужки у пацієнта з НВГ після інтраокулярного введення ранібізумабу

знизився на 47,2%.

У віддаленому періоді через 12 міс. після антиглаукомної операції ВОТ становив $19,7 \pm 2,2$ мм рт.ст. Через 24 міс. ВОТ становив в середньому $19,9 \pm 4,6$ мм рт.ст.

Динаміка рівня ВОТ у досліджуваній групі до операції та в різні терміни у післяопераційному періоді представлена на графіку (Рис. 3).

Кількість гіпотензивних препаратів, які застосовували усі пацієнти до оперативного втручання в середньому становила

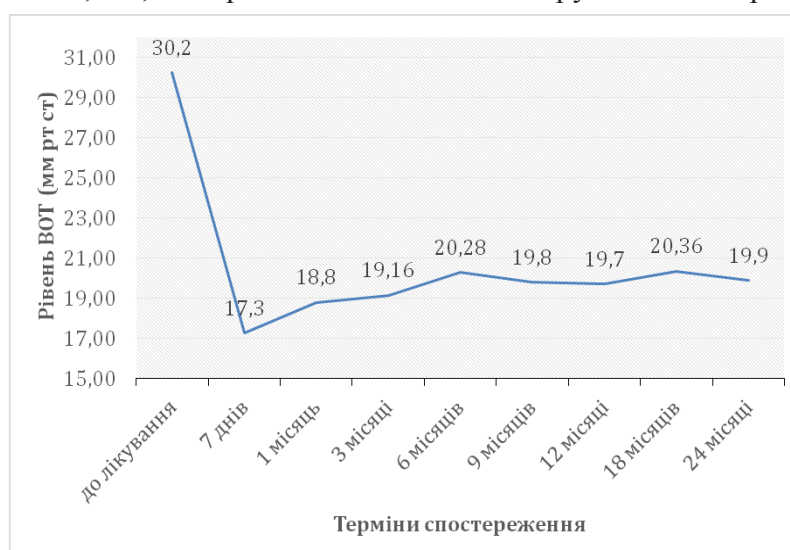


Рис. 3

Динаміка рівня внутрішньоочного тиску (мм рт. ст.) у досліджуваній групі пацієнтів з НВГ до операції та в різні терміни після проведеного хірургічного лікування

2,4±1,0, а у післяопераційному періоді через 1, 3, 6, 9, 12 і 24 міс. - 1,2±0,5; 1,3±0,4; 1,3±0,4; 1,2±0,4 і 1,3±0,5; 0,8±0,8, відповідно. Кількість гіпотензивних препаратів перед оперативним втручанням та у післяопераційному періоді через 24 міс. зменшилась на 66,7 %.

Середня гострота зору у досліджуваній групі пацієнтів з НВГ до оперативного втручання становила 0,94±0,48 LogMar, а у післяопераційному періоді через 1, 3, 6, 9, 12 та 24 місяці - 0,93±0,48; 0,91±0,45; 0,89±0,46; 0,88±0,45; 0,89±0,51 та 0,88±0,56 LogMar відповідно. Різниця між середніми показниками гостроти зору до операції та через 24 місяці є недостовірною ($p=0,68$). Таким чином у більшості пацієнтів вдалося зберегти вихідний рівень гостроти зору.

До початку лікування концентрація VEGF у волозі передньої камери становила в середньому 336,61±270,33 пг/мл, а через 5-7 днів після ін'єкції 47,86±12,27 пг/мл. У контрольній групі на 5-7 день після ін'єкції в середньому становила 54,78±18,56 пг/мл. Рівень VEGF у водянистій волозі передньої камери ока (пг/мл) у досліджуваній групі хворих з НВГ до та після інтраокулярної ін'єкції ранібізумабу та у контрольній групі хворих з ПДР представлено на графіку (Рис. 4).

Обговорення

НВГ відноситься до рефрактерних глауком, що пов'язано з втратою гіпотензивного ефекту антиглаукомних операцій внаслідок рецидивів неоваскуляризації райдужки та кута передньої камери ока. Це обумовлює несприятливий прогноз оперативного втручання. Оскільки неоваскуляризація - це першочергова причина розвитку НВГ, інтраокулярна ін'єкція anti-VEGF препаратів збільшує вірогідність успіху подальшої хірургії глаукоми [8, 9].

Згідно з дослідженнями R. C. Tripathi та сп. у водянистій волозі пацієнтів з рубезом на фоні НВГ виявлено вищий рівень VEGF у порівнянні з концентрацією VEGF у водянистій волозі пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою [10].

Значно підвищений рівень VEGF у водянистій волозі до початку лікування вказує на те, що VEGF є важливим фактором у патогенезі неоваскуляризації у пацієнтів з НВГ [11].

Новоутворені судини є високопроникними, і було доведено, що VEGF, в свою чергу, підвищує проникність наявного мікроциркуляторного русла. Це призводить до збільшення проникнення медіаторів запалення в тканини ока [12].

Зменшення концентрації VEGF у во-

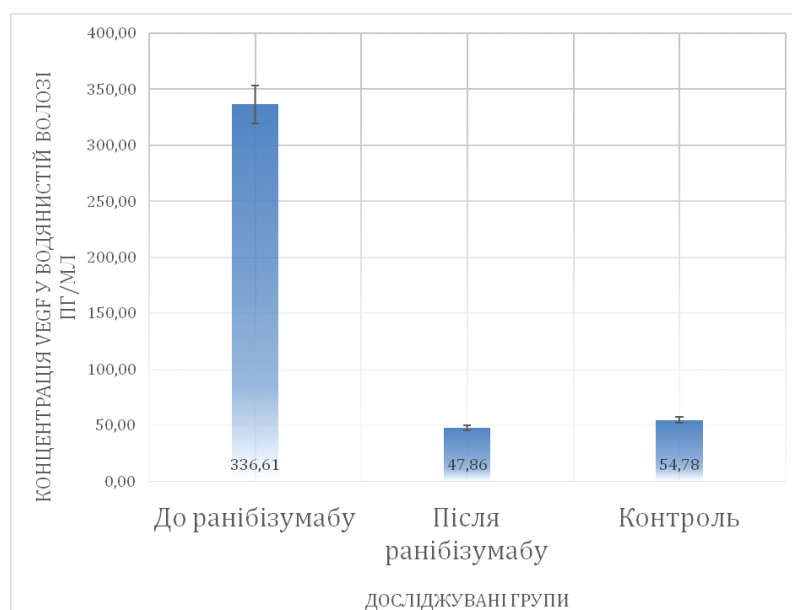


Рис. 4

Середній рівень VEGF у водянистій волозі передньої камери ока (пг/мл) у досліджуваній групі хворих з НВГ до та після інтраокулярної ін'єкції ранібізумабу та у контрольній групі хворих з ПДР

лозі передньої камери сприяє редукції неоваскуляризації, що призводить до зменшення запального процесу тканин ока [13].

Sawada O. та сп. у своєму дослідженні після інтравітреальної ін'єкції бевацизумабу у пацієнтів з діабетичною ретинопатією виявили, що концентрація VEGF у водянистий волозі становила в середньому 326 ± 125 пг/мл до інтравітреального введення, а після ін'єкції бевацизумабу знизилась до 31 ± 14 пг/мл в усіх очах через 7 днів після ін'єкції, що становить приблизно в 10 разів [14].

Наші результати дослідження аналогічно показали швидке та значне зниження концентрації VEGF у всіх пацієнтів досліджуваної групи. Концентрація VEGF у водянистий волозі становила в середньому $336,61 \pm 270,33$ пг/мл до інтравітреального введення, а після ін'єкції ранібізумабу знизилась до $47,86 \pm 12,27$ пг/мл в усіх очах через 5-7 днів після ін'єкції. Отже, згідно з нашими дослідженнями концентрація VEGF після ін'єкції знижується до такого ж рівня, як і при ПДР.

Автори Yalvac I. S., Eksioglu U. вказують, що гіфема є найпоширенішим ускладненням під час і після операцій фільтруючого типу у пацієнтів з НВГ та повідомляють про виникнення гіфеми в середньому у 8-20% випадків. [15].

У нашому дослідженні кількість геморагічних ускладнень (гіфема до 3 мм) була незначною і становила 16%. Разом з тим гіфема в жодному випадку не вимагала додаткового хірургічного втручання і не приводила до незворотного зниження зору.

Згідно з науковими твердженнями, для кращого розуміння ефекту анти-VEGF препаратів у пацієнтів, яким проводять хірургічне лікування глаукоми, потрібні додаткові докази щодо використання інгібіторів VEGF для запобігання післяопераційної ангіогенної та фібробластичної активності, що насамперед, пов'язане зі зарощенням фільтраційних шляхів у ранньому або віддаленому післяопераційних періодах [16].

Результати, отримані нами, показують високу ефективність використання інгібіторів

VEGF для попередження формування неоваскулярних мембран в ділянці сформованих в ході оперативного втручання фільтраційних шляхів. Оскільки повторні антиглаукомні операції були проведені в термін понад 6 місяців лише у 2 випадках з 18 після СТЕ.

Висновки

1. Концентрація ендотеліального фактору росту судин у волозі передньої камери ока після інтравітреальних ін'єкцій ранібізумабу значно знижується: в середньому від $336,61 \pm 270,33$ пг/мл до $47,86 \pm 12,27$ пг/мл через 5-7 днів після ін'єкції. У групі пацієнтів з ПДРП без НВГ концентрація ендотеліального фактору росту судин після інтравітреальних ін'єкцій ранібізумабу на 5-7 день в середньому становила $54,78 \pm 18,56$ пг/мл.
2. Анти-VEGF терапія є ефективним методом пригнічення неоваскуляризації райдужки і кута передньої камери ока (через 3-5 днів після інтраокулярних ін'єкцій ранібізумабу спостерігалася часткова (20 випадків з 25) або повна (5 випадків з 25) редукція новоутворених судин райдужки та кута передньої камери ока).
3. Комбінація Анти-VEGF терапії та операцій фільтруючого типу дозволяють досягти зниження ВОТ на 47,2%, компенсації ВОТ в 96,8% випадків, зменшити кількість використання гіпотензивних крапель у віддаленому післяопераційному періоді через 24 міс. на 66,7% і не допустити значного зниження гостроти зору в 88,2% випадків.

Внесок кожного автора в роботу:

Новицький І.Я.: розробка концепції, проектування, аналіз даних та підготовка рукопису.
Сидорчук У.П.: розробка концепції, проектування, збір даних та проведення дослідження, інтерпретація даних, написання рукопису.

Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є нашими власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Джерела підтримки: відсутні.

Декларація про конфлікт інтересів: автори за-

свідчують про відсутність конфлікту інтересів (фінансових, персональних, професійних та інших інтересів), які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Учасники дослідження: дослідження прово-

дилося за участю людей. Дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідження. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. До цього дослідження тварини не були включені.

THE ROLE OF ANTI-VEGF THERAPY IN IMPROVING THE EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA

Introduction

Neovascular glaucoma (NVG) is a refractory glaucoma secondary to ischaemic retinal diseases [1]. The most common causes of NVG include proliferative diabetic retinopathy (PDR) and central retinal vein occlusion (CRVO) or its branches [2].

Retinal ischaemia leads to the formation and release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by retinal pigment epithelial cells, Muller cells, astrocytes, etc [3].

VEGF promotes proliferation and migration of vascular endothelial cells and increases vascular permeability, resulting in neovascularisation of the iris and anterior chamber angle [4].

VEGF plays a key role in the development of IOP. According to a number of recent studies, the concentration of VEGF in the aqueous humour of the anterior chamber is significantly higher in patients with NVG than in patients with other types of glaucoma [8].

The mechanism of elevated IOP is related to the proliferation of neovascular tissue and the formation of fibrovascular membranes over the trabecular meshwork. As a result, high IOP affects the blood supply to the optic nerve and causes irreversible vision loss [6].

Subsequently, the angle of the anterior chamber closes due to the contraction of the fibrovascular membranes [5]. This blocks the outflow of aqueous humour, leading to a significant increase in IOP and the development of pain.

Currently, the treatment strategy for NVG is not fully agreed and the effectiveness of filtration surgery is often unsatisfactory [7].

One of the reasons for the failure of NVG

surgery is the overgrowth of filtration channels due to increased fibroplastic activity and the formation of neovascular membranes in the anterior chamber angle. Intraoperative bleeding and postoperative hyphema are also important risk factors for failure of filtering surgery [7].

Preoperative preparation by intravitreal injection of anti-VEGF blocks the release of VEGF, which serves as an adjunctive method in the treatment of NVG and ensures the success of antiglaucoma surgery [9].

There is also no data on the dynamics of VEGF concentration in the anterior chamber fluid after intravitreal anti-VEGF injections in NVG.

Aim. The research aims to study the dynamics of vascular endothelial growth factor concentration after intravitreal ranibizumab injections and to investigate the effect of anti-VEGF therapy on the outcome of surgical treatment of secondary NVG.

Material and Methods

The prospective, non-randomized cohort study was conducted by the protocol approved by the Ethics Committee of the Lviv National Medical University No. 7 on 26/10/2020 and complied with the provisions of the Declaration of Helsinki.

All patients enrolled in the clinical trials were treated under our supervision at the clinical sites of the Department of Ophthalmology of the FPDO - "Oculus" and "Lviv Medical Centre". Patients signed an informed consent for examination, treatment, surgery and aqueous humour sampling during surgery.

Inclusion criteria: patients with uncompensated IOP on maximal antihypertensive therapy or with uncompensated IOP on non-maximal antihypertensive therapy due to

intolerance to certain antihypertensive drops, due to PDR and CRVO or its branches.

Exclusion criteria: patients after previous antiglaucoma surgery or transscleral cyclocoagulation and patients with uncompensated diabetes mellitus.

We treated and observed 25 patients (25 eyes) with NVG who underwent surgery due to IOP non-compensation (more than 26 mm Hg) on maximal antihypertensive therapy. Noncompensation of IOP on non-maximal antihypertensive therapy due to intolerance to certain antihypertensive drugs was also an indication for filtering surgery.

To increase the reliability of the results, only one eye of each patient was included in the study.

The mean age of the patients was 64.4 ± 11.2 years, 13 men and 12 women. In 21 cases the cause of NVG was PDR and in 4 cases - CRVO or its branches. Type 1 diabetes was diagnosed in 8 patients and type 2 diabetes in 13 patients.

All patients underwent visometry with maximal correction, Maklakov tonometry, slit-lamp examination of the anterior segment and fundus with a wide-angle lens (Volk Digital Wide Field, USA), and gonioscopy with a three-mirror Goldmann lens (Volk Optical, USA).

Biomicroscopy of the anterior segment showed neovascularisation of the pupillary margin of the iris in 25 cases. Gonioscopy showed neovascular membranes in the anterior chamber angle in 20 of 25 cases and synechiae in 2 of 25 cases.

Prior to the study, all 25 patients in 25 eyes had received panretinal coagulation in patients with DR or local photocoagulation in patients with CRVO or its branches as part of the treatment of the underlying disease.

Prior to the study, PPV was performed as a stand-alone procedure for PDR in 3 of 21 eyes and in combination with phaco+IOL in 2 of 21 eyes.

Patients underwent filtering antiglaucoma surgery - trabeculectomy (TE in our modification or implantation of the Ex-PRESS mini-shunt) [7]. TE was performed in 18 out of 25 cases and Ex-PRESS mini-shunt implantation in 7 out of 25 cases.

TE was performed as a stand-alone procedure in 13 of 18 cases, including 2 pseudophakic eyes, and in combination with phacoemulsification of cataract and intraocular lens implantation (phaco + IOL) in 5 of 18 cases. Implantation of the Ex-PRESS mini-shunt was performed as a stand-alone procedure in 5 out of 7 cases and in combination with phaco + IOL in 2 out of 7 cases.

Intravitreal injection of Lucentis 0.5 mg (ranibizumab, Novartis Pharma Stein AG, Switzerland) was performed 5-7 days before surgery to prevent haemorrhagic complications during surgery and to increase the efficacy of filtering surgery.

Intravitreal injection was combined with corneal paracentesis. Corneal paracentesis was performed to lower IOP and to obtain aqueous humour. A volume of 0.1 ml aqueous humour was collected with an insulin syringe to determine the concentration of VEGF in the aqueous humour of the anterior chamber before intravitreal injection of ranibizumab.

Aqueous humour samples for determination of VEGF concentration after intravitreal injection of anti-VEGF were obtained during antiglaucoma surgery by corneal paracentesis before injection of viscoelastic into the anterior chamber.

To determine the efficacy of intravitreal ranibizumab in NVG, the concentration of VEGF in the aqueous humour was measured in patients with PDR but without NVG - control group. This group consisted of 20 patients (20 eyes) with PDR, while the control group underwent combined surgery in the form of phaco + IOL and PPV. To suppress neovascularization of the iris and anterior chamber angle, all 20 patients received intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab 5-7 days before surgery.

In the control group, 0.1 ml of aqueous humour was collected during surgery via the corneal paracentesis required for phacoemulsification.

Postoperative examinations were performed on days 1 and 7, after 1, 3, 6, 9 and 12 months, and more frequently if necessary. The minimum follow-up period was 12 months and

the maximum 24 months.

The effectiveness of the surgical treatment was assessed by the number and type of surgical complications, ocular function, and the hypotensive effect of the surgery, taking into account the amount of antihypertensive medication. The success of surgery was defined as absolute in the case of IOP reduction to 26 mm Hg and below without the use of antihypertensive drugs, and relative in the case of IOP reduction to 26 mm Hg and below with the use of antihypertensive drugs. The number of antihypertensive drugs used by the patients before surgery and in the postoperative period was recorded. The antihypertensive therapy was adjusted during the observation period.

The efficacy of anti-VEGF therapy was assessed by the reduction of newly formed iris vessels and anterior chamber angle and the dynamics of VEGF concentration in the anterior chamber humour compared with the control.

The level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the aqueous humour of the anterior chamber was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a reagent kit to determine the concentration of human VEGF 'Human VEGF (vascular endothelial cell growth factor) ELISA Kit' (manufactured by Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, China).

At the pre-analytical stage in the laboratory, samples collected from patients during surgery and stored at -80°C were thawed and identified according to protocol and labelling.

The analysis was performed according to the manufacturer's reagent kit instructions.

Principle of the method

The VEGF assay is based on a three-step sandwich enzyme-linked immunosorbent assay using mono- and polyclonal antibodies specific for human VEGF.

In the first stage of the assay, standards (calibration samples containing known concentrations of VEGF), test and control samples were incubated with immobilised monoclonal antibodies to VEGF adsorbed to the inner surface of the wells of the polystyrene

plate. VEGF present in the samples bound to the immobilised antibodies. Unbound material was removed by two washes.

In the second step, the bound VEGF interacted with conjugate No. 1 (polyclonal antibodies against human VEGF with biotin) during incubation. Unbound components of the liquid phase were removed by washing 3 times. In the third step, the bound conjugate No. 1 interacted with conjugate No. 2 (streptavidin with horseradish peroxidase) during incubation. Unbound components were removed by washing 5 times and traces of liquid were removed.

The amount of conjugate bound was determined by a colour reaction using the horseradish peroxidase substrate, hydrogen peroxide, and the chromogen, tetramethylbenzidine.

The reaction was stopped by the addition of a stop reagent and the optical density of the solutions in the wells was measured using a vertical scanning spectrophotometer (Stat Fax 2100 microplate immunoassay analyser, USA) in a dual wavelength mode (450 nm main wavelength, 630 nm reference wavelength). The intensity of the colour is proportional to the concentration of VEGF in the sample. The concentration of VEGF was determined from the calibration curve of the dependence of the optical density value on the concentration of VEGF in the calibration samples. The results were expressed in pg/ml.

Statistical analysis of the data was performed using MS Excel. The results of the study are presented as arithmetic mean and standard deviation ($M \pm Sd$). To determine the probability of differences (p) in the indicators of the dependent groups, Student's t-test was used for related populations. A difference of $p < 0.05$ was considered significant. For statistical processing of visual acuity, decimal values were converted to LogMar values.

Results

We observed no complications after intravitreal ranibizumab injections in 25 patients in the study group and 20 patients in the control group.

At 3-5 days after intravitreal ranibizumab injections, we observed partial (20) or complete

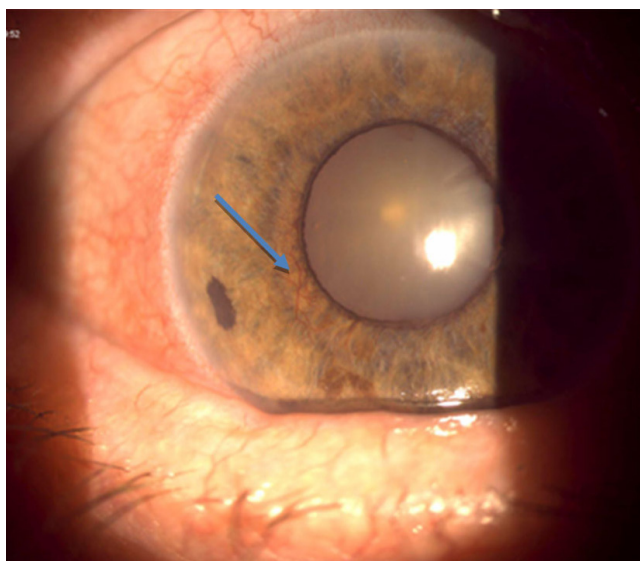


Fig.1

Neovascularisation of the iris in a patient with NVG prior to intravitreal ranibizumab (newly formed iris vessels are marked with an arrow)

(5) reduction of newly formed iris vessels (Fig. 1, 2) and anterior chamber angle.

There were no complications during the antiglaucoma surgeries.

In the postoperative period, hypotony and shallow anterior chamber due to excessive filtration were observed in 3 out of 18 cases after TE. Hyphema up to 3 mm was observed in 3 of 18 cases after TE and in 1 of 7 cases after EXPRESS mini-shunt implantation. Signs of postoperative iridocyclitis were observed in 3 of 18 cases after TE and in 2 of 7 cases after EXPRESS mini-shunt implantation. Restoration of mean anterior chamber depth, resorption of hyphema and resolution of iridocyclitis occurred within 7 days after surgery.

Repeated antiglaucoma surgery was performed more than 6 months after TE in 2 of 18 cases.

IOP decreased significantly and reliably after treatment in all patients. Pre-treatment IOP in all patients was 30.2 ± 5.8 mm Hg and after 7 days of surgery IOP was 17.3 ± 3.8 mm Hg.

In the long term, 12 months after antiglaucoma surgery, the IOP was 19.7 ± 2.2 mm Hg. The mean IOP was 19.9 ± 4.6 mm Hg.

The graph (Fig. 3) shows the dynamics of the IOP level in the study group before surgery and at different times during the postoperative period.

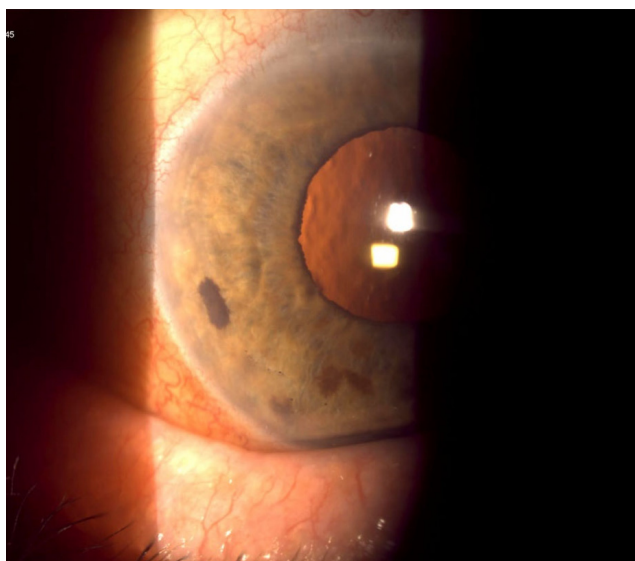


Fig.2

Complete reduction of newly formed iris vessels in a patient with NVG after intravitreal ranibizumab administration

The average number of antihypertensive medications used by all patients before surgery was 2.4 ± 1.0 , and in the postoperative period after 1, 3, 6, 9, 12 and 24 months - 1.2 ± 0.5 , 1.3 ± 0.4 , 1.3 ± 0.4 , 1.2 ± 0.4 and 1.3 ± 0.5 , 0.8 ± 0.8 , respectively. The number of antihypertensive medications before surgery and in the postoperative period at 24 months decreased by 66.7%.

The mean visual acuity in the study group of patients with NVG was 0.94 ± 0.48 LogMar before surgery and 0.93 ± 0.48 , 0.91 ± 0.45 , 0.89 ± 0.46 , 0.88 ± 0.45 , 0.89 ± 0.51 and 0.88 ± 0.56 LogMar at 1, 3, 6, 9, 12 and 24 months postoperatively, respectively. The difference between preoperative and 24-month mean visual acuity was insignificant ($p=0.68$). Thus, most patients were able to maintain their initial visual acuity.

The average concentration of VEGF in the aqueous humour was 336.61 ± 270.33 pg/ml before treatment and 47.86 ± 12.27 pg/ml 5-7 days after injection. In the control group, the average level was 54.78 ± 18.56 pg/ml on days 5-7 after injection. The levels of VEGF in the aqueous humour of the anterior chamber (pg/ml) in the study group of patients with NVG before and after intravitreal ranibizumab injection and in the control group of patients with PDR are shown in the graph (Fig. 4).

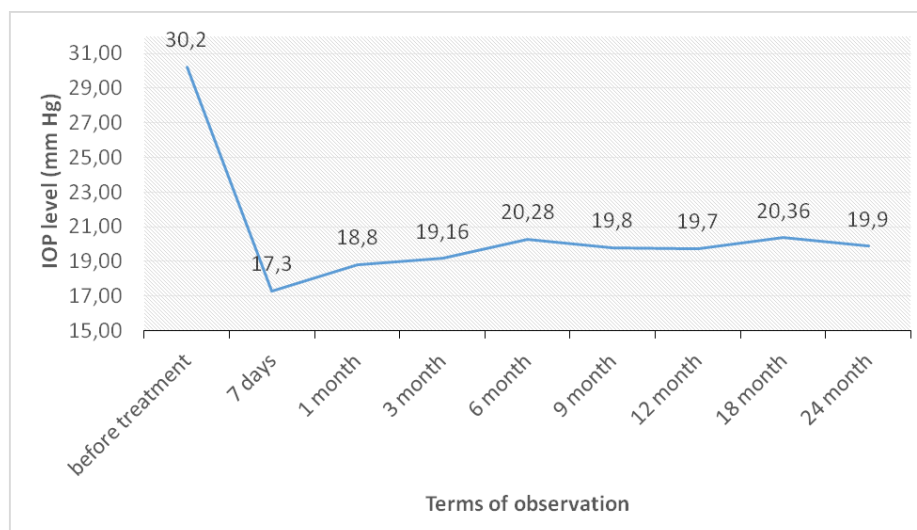


Fig.3

Dynamics of intraocular pressure level (mm Hg) in the studied group of patients with NVG before surgery and at different times after surgical treatment

Discussion

NVG is a refractory glaucoma associated with the loss of the hypotensive effect of antiglaucoma surgery due to recurrent neovascularisation of the iris and anterior chamber angle. This leads to an unfavourable prognosis for surgical intervention. As neovascularisation is the primary cause of NVG, intravitreal injection of anti-VEGF drugs increases the likelihood of success of subsequent glaucoma surgery [8, 9]. According to studies by R. C. Tripathi and

colleagues, higher levels of VEGF were found in the aqueous humour of patients with rubeosis associated with NVG compared to the concentration of VEGF in the aqueous humour of patients with primary open-angle glaucoma [10].

Significantly elevated levels of VEGF in the aqueous humour before treatment indicate that VEGF is an important factor in the pathogenesis of neovascularisation in patients with NVG [11].

Newly formed vessels are highly permeable and VEGF has been shown to increase

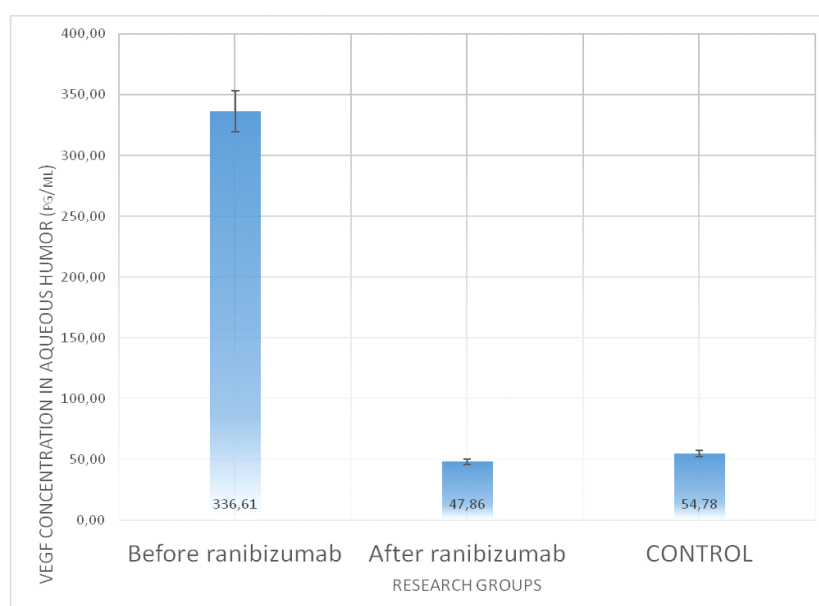


Fig.4

Mean VEGF levels in the aqueous humour of the anterior chamber (pg/ml) in the study group of patients with NVG before and after intravitreal ranibizumab and in the control group of patients with PDR

the permeability of the existing microcirculatory bed. This leads to increased penetration of inflammatory mediators into the ocular tissues [12].

Reducing the concentration of VEGF in the aqueous humour of the anterior chamber helps to reduce neovascularisation, leading to a reduction in the inflammatory process of the ocular tissues [13].

Sawada O. et al. found in their study that after intravitreal injection of bevacizumab in patients with diabetic retinopathy, the concentration of VEGF in the aqueous humour was on average 326 ± 125 pg/ml before the injection, and 7 days after the injection, it decreased to 31 ± 14 pg/ml in all eyes, which is approximately 10 times lower [14].

Our study results also showed a rapid and significant decrease in VEGF levels in all patients in the study group. The average aqueous VEGF concentration before intravitreal injection was 336.61 ± 270.33 pg/ml, and after ranibizumab injection, it decreased to 47.86 ± 12.27 pg/ml in all eyes 5-7 days after injection. Thus, according to our studies, the concentration of VEGF decreases after injection to the same level as in PDR.

The authors Yalvac I.S., Eksioglu U. point out that hyphema is the most frequent complication during and after filtering surgery in patients with NVG and report the occurrence of hyphema in an average of 8-20% of cases. [15].

In our study, the number of haemorrhagic complications (hyphema up to 3 mm) was insignificant and amounted to 16%. At the same time, in no case did the hyphema require additional surgical intervention and did not lead to irreversible visual impairment.

According to scientific statements, for a better understanding of the effect of anti-VEGF drugs in patients undergoing glaucoma surgery, additional evidence is needed on the use of VEGF inhibitors to prevent postoperative angiogenic and fibroblastic activity. This is primarily associated with the overgrowth of filtration pathways in the early or remote postoperative period [16].

Our results demonstrate the high efficacy of VEGF inhibitors in preventing the formation

of neovascular membranes in the area of surgically created filtration channels. Repeated antiglaucoma surgery for more than 6 months was performed in only 2 of 18 cases after TE.

The contribution of each author to the work:

Ihor Novytskyi: concept development, design, data analysis and drafting of the manuscript.

Uliana Sydorchuk: concept development, design, data collection and interpretation of data, drafting of the manuscript. All authors analysed the results and agreed on the final version of the manuscript.

Disclaimer: The opinions expressed in this article are our own and do not represent the official position of the and do not represent the official position of any institution or foundation. Sources of support: none.

Declaration of competing interests: The authors declare that they have no competing of interest (financial, personal, professional or other) that might influence their judgement of the material described and materials described and discussed in this manuscript.

Study participants: The study was conducted in human subjects. The study was approved by the local bioethics committee. All patients signed an informed consent form to participate in the study. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. No animals were used in this study.

Conclusions

1. The concentration of vascular endothelial growth factor in the aqueous humour decreases significantly after intravitreal injection of ranibizumab: from a mean of 336.61 ± 270.33 pg/ml to 47.86 ± 12.27 pg/ml 5-7 days after injection. In the group of patients with PDR without NVG, the average concentration of vascular endothelial growth factor after intravitreal ranibizumab injections on days 5-7 was 54.78 ± 18.56 pg/ml.
2. Anti-VEGF therapy is an effective method to suppress neovascularisation of the iris and anterior chamber angle (3-5 days after intravitreal injections of ranibizumab, partial (20 cases out of 25) or complete (5 cases out of 25)

reduction of newly formed vessels of the iris and anterior chamber angle was observed.

3. The combination of anti-VEGF therapy and filtering surgery allows to reduce IOP by 47.2%, to achieve IOP compensation in 96.8% of cases, to reduce the number of hypotensive drops in the long-term postoperative period after 24 months by 66.7% and to prevent a significant decrease in visual acuity in 88.2% of cases.

References

1. Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, Rani PK, Rao H, Singla S, Vijaya L. Neovascular glaucoma - a review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(3):525-34.
2. Yang Hongfang, Yu Xiaobo, Sun Xinghuai. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018;8:53-5.
3. Shi L, Yang J, Lin J. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients: a prospective, interventional case series study. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):128.
4. Widomska Justyna. Angiogenesis in Glaucoma Filtration Surgery and Neovascular Glaucoma-A Review. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139-48.
5. Dr Karishma Goyal. "Role of intravitreal Anti-VEGF as an adjunct in neovascular glaucoma management Contributors." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 18, no. 11, 2019, pp 51-56.
6. DeBoer C, Wong B, Ameri H. Ischemic index and distribution of retinal capillary non-perfusion in neovascular glaucoma. *Front Biosci*. 2022;27(1):24.
7. Sydorchuk U, Novytskyi I. Efficacy of surgery plus anti-VEGF for the treatment of neovascular glaucoma. *J.ophthalmol. (Ukraine) [Internet]*. 2023 Feb. 28 [cited 2024 Jan. 27];(1):3-8. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/1>
8. Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, Iwao K, Fukushima M, Tanihara H. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3541-8.
9. Guo X, Wang Y, Yang L, Wang P, Chen K, Zhou L, Wu Y. Comparison of conbercept and ranibizumab combined mitomycin C-augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2021;41(8):2869-77.
10. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):232-7. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92782-8. PMID: 9479280.
11. Simha A, Aziz K, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley KB. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 6;2(2):CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 3;4:CD007920. PMID: 32027392; PMCID: PMC7003996.
12. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jul;27(4):331-71. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.001. Epub 2008 May 28. PMID: 18653375; PMCID: PMC3682685.
13. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*. 2006 Mar;26(3):354-6. doi: 10.1097/00006982-200603000-00017. PMID: 16508439.
14. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada T, Ohji M. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007 Oct;125(10):1363-6. doi: 10.1001/archophth.125.10.1363. PMID: 17923544.
15. Yalvac IS, Eksioglu U, Satana B, Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007 Jan;21(1):65-70. doi: 10.1038/sj.eye.6702125. Epub 2005 Oct 7. PMID: 16215538.
16. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2141-2145.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.009. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18692246.



ТРАНШЕЙНА ГАРЯЧКА, ЯК ІНФЕКЦІЯ ВІЙНИ

¹ Виноград Наталія ORCID: 0000-0001-6133-6841

¹ Василюшин Зоряна ORCID: 0000-0002-8120-6662

¹ Козак Людмила ORCID: 0000-0001-6835-2684

² Чаклош Ігор ORCID: 0000-0001-8008-3018

¹ Байдалка Ірина ORCID: 0000-0003-1819-4125

¹ Шуль Уляна ORCID: 0000-0003-1650-8944

¹ Чаплик-Чижо Ірина ORCID: 0000-0001-6217-5226

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра епідеміології

² Малопольський державний університет імені Вітольда Пілецкого в Освенцимі, м. Освенцим, Польща

Ключові слова: траншейна гарячка, педикульоз, клініко-епідеміологічні особливості, війна

Для цитування: Виноград Н., Василюшин З., Козак Л., Чаклош І., Байдалка І., Шуль У., Чаплик-Чижо І. Траншейна гарячка, як інфекція війни. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 50-61.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.050>

Для кореспонденції: Виноград Наталія Олексіївна, завідувачка кафедри епідеміології Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, e-mail: vynogradno@ukr.net

Стаття надійшла: 24.02.2024 **Прийнята до друку:** 28.03.2024

TRENCH FEVER AS WAR INFECTION

¹ Nataliya Vynograd ORCID: 0000-0001-6133-6841

¹ Zoriana Vasylyshyn ORCID: 0000-0002-8120-6662

¹ Lyudmyla Kozak ORCID: 0000-0001-6835-2684

² Ihor Chaklosh ORCID: 0000-0001-8008-3018

¹ Iryna Baidalka ORCID: 0000-0003-1819-4125

¹ Uliana Shul ORCID: 0000-0003-1650-8944

¹ Iryna Chaplyk-Chyzho ORCID: 0000-0001-6217-5226

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Epidemiology

² Captain Witold Pilecki University of Malopolska in Oswiecim, Oswiecim, Poland

Keywords: trench fever, pediculosis, clinical and epidemiological characteristics, war

For citation: Vynograd N., Vasylyshyn Z., Kozak L., Chaklosh I., Baidalka I., Shul U., Chaplyk-Chyzho I. Trench fever as war infection. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):50-61. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.050>

For correspondence: Nataliya Vynograd, DMS, Professor, Chief of Epidemiology Department Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: vynogradno@ukr.net

Received: February 24, 2024 **Accepted:** March 28, 2024

Реферат

Траншейна гарячка - бартонельозне захворювання з трансмісивним механізмом передачі збудника вошею (*Pediculus humanis*), маніфестує раптовим початком, поворотною гарячкою, сильними болями в литкових м'язах, рясним макуло-папульозним висипом.

Мета. Визначити інфестованість населення як предиктор виникнення епідемічних ускладнень, зумовлених траншейною гарячкою, оцінити вплив на показники ураженості населення соціальних чинників, зумовлених російсько-українською війною.

Матеріал і методи. Використано комплексний епідеміологічний метод, здійснено аналіз даних офіцій-

Abstract

Trench fever is a bartonellosis disease with a transmissible mechanism transmitted via a specific vector - the human body louse (*Pediculus humanus*), manifested by a sudden onset, relapsing fever, severe pain in the calf muscles, and abundant maculopapular rash.

Aim. The research aims to determine the infestation of the population as a predictor of the occurrence of epidemic complications caused by trench fever and to assess the impact of social factors resulting from the Russo-Ukrainian war on population prevalence rates.

Material and Methods. A comprehensive epidemiological method was employed, involving the analysis of official

ної статистики щодо педикульозу, особливості динаміки і територіального розподілу в 2021-2023 роках, опрацьовано періоджерела щодо траншейної гарячки.

Результати. Траншейна гарячка є актуальним ендемічним трансмісивним захворюванням в Україні. Виявлення серопозитивних осіб у всіх вікових групах свідчить про скритий епідемічний процес цього захворювання, а також про невідповідність системи епідеміологічного нагляду щодо виявлення і обліку хворих. Зростання показників поширення педикульозу є найвищим в адміністративних територіях із найбільшою щільністю розселення внутрішньо переміщених осіб.

Обговорення. Інтенсивність епідемічного процесу траншейної гарячки корелює зі соціально-економічними потрясіннями та війнами, що супроводжуються порушеннями умов життя, зuboжінням населення. Адаптація збудника до поширення вошами голови зумовила зміни клініко-епідеміологічних характеристик захворювання.

Висновки. Україна є ендемічною щодо траншейної гарячки. У період війни має здійснюватися активний варіант епідеміологічного нагляду для своєчасного виявлення хворих, із контролем ураженості педикульозом сукупного населення.

Абревіатури:

МКХ - міжнародна класифікація хвороб;

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота;

ООН - Організація об'єднаних націй;

ТП - темп приросту;

ІП - інтенсивний показник;

ВІЛ - вірус імунodefіциту людини;

США - Сполучені штати Америки.

Вступ

Траншейна гарячка - гостре інфекційне трансмісивне захворювання, яке спричиняє *Bartonella quintana*, збудник якого передається специфічним вектором - одежною вошею (*Pediculus humanis*). Захворювання має рапто́вий початок, поворотну гарячку, супроводжується сильними болями в м'язах ніг, рясним макуло-папульозним висипом. Існує велика кількість синонімів цієї хвороби: волинська гарячка, окопна гарячка, 5-денна гарячка, хвороба Гіса-Вернера, лихоманка з ураженням гомілки та стопи; молдавсько-валахська, Trench fever, Quintan fever, Wolhynian fever, Irene fever; а за МКХ-10 - "Траншейна гарячка" A79.0.

В історії людства війни супроводжувалися тяжкими соціально-економічними збитками і стражданнями, у тому числі за ра-

statistics data on pediculosis, the dynamics and geographical distribution characteristics for years 2021-2023, and the processing of primary literature sources regarding trench fever.

Results. Trench fever remains a relevant endemic transmissible disease in Ukraine. The detection of seropositive individuals in all age groups indicates a hidden epidemic process of this disease, as well as the inadequacy of the epidemiological surveillance system in detecting and recording cases. The increase in the prevalence of pediculosis is the highest in administrative areas with the largest population density of internally displaced persons.

Discussion. The intensity of the epidemic process of trench fever correlates with socio-economic disruptions and wars; it is accompanied by worsening of living conditions and impoverishment of the population. The adaptation of the pathogen to spread by body lice has led to changes in the clinical and epidemiological characteristics of the disease.

Conclusions. Ukraine is endemic of trench fever. During war, active epidemiological surveillance should be conducted to promptly identify cases, with control of pediculosis infestation in the general population.

Abbreviations:

ICD - International classification of diseases;

DNA - deoxyribonucleic acid;

UN - United Nations Organization;

GR - growth rate;

PR - prevalence rate;

HIV - human immunodeficiency virus;

USA - United States of America.

хунок втрат людських життів військовиків і цивільного населення [1, 2]. До середини ХХ сторіччя значна частка депопуляційних змін внаслідок війни ставалася за рахунок епідемічного поширення збудників інфекційних хвороб, чому сприяли зuboжіння населення, порушення гігієнічних стандартів організації життєзабезпечення у місцях дислокації військ і проживання населення. Обидві останні світові війни супроводжувалися епідеміями різних за етіологією захворювань, серед яких висипний тиф і траншейна (окопна) гарячки були провідними у структурі смертності від інфекційних хвороб [3, 4]. Спільним для цих двох нозологій було те, що збудники поширювалися до людей живими переносниками - одежними вошами.

Історія траншейної гарячки поринає у сиву давнину. Дослідження молекулярно-ге-

нетичними методами вмісту знайденого у Франції зуба людини, що померла 4 тисячі років тому, виявили ДНК *B. quintana* [5].

Відомо, що за 2000 років до Першої світової війни захворювання поширювалося серед населення південної Європи. Підтвердженням тому є виявлення ДНК *B. quintana* у 20 % фрагментів кісток і зубів 145 осіб, що жили в період з 1 по 19 століття, які проживали у Сіракузи, Сицилія [6].

Спалахи захворювань, подібні до траншейної гарячки, відзначали під час воєн протягом Середньовіччя та описували під збірною назвою "тиф", "гарячка". Нещодавні дослідження методикою "суїцидальної ПЛР" решток зубів загиблих французьких солдатів часів франко-російської війни 1812 р., залишків платтяних вошей, знайдені під Вільнюсом, показали наявність в них ДНК збудника траншейної гарячки [7]. ДНК цього збудника знайшли в зубах людських трупів у військовому похованні в Німеччині [8].

За період першої світової війни в окопах воюючих країн на всіх фронтах на волинську гарячку переохворіло понад 1 млн осіб. Так, до третини особового складу англійських та французьких військових контингентів, та близько 1/5 німецьких та австрійських солдат до кінця війни переохворіли на цю хворобу [9].

Перший детальний опис клінічних проявів хвороби опублікував у 1915 році Graham J.H.P. [10]. І хоча у 1917 році Schmincke A. опублікував роботу, де вперше описав безпосереднього збудника хвороби, якого виділили з розеолезних висипань хворих [11], чисту культуру збудника від хворого на траншейну гарячку було отримано Vinson J.W. із співавторами лише у 1969 році [12].

Збудник траншейної гарячки - *B. quintana* (попередня назва - *Rochalimea quintana*), детально охарактеризовано, як й епідеміологічні характеристики цього захворювання. Люди, як біологічний вид *Homo sapiens*, є резервуаром патогену, але також встановленим є факт зараження хатніх котів, гризунів, хоча вони не мають епідеміологічного значення у збереженні патогену [13].

Хворі люди є заразливими у всі періоди хвороби, а у разі формування носійства період заразливості може тривати до 300-400 днів.

Воші становлять епідемічну небезпеку через 5-16 днів після кровосмоктання, коли в їхньому кишечнику накопичується достатня кількість бартонел. Інфікування людини відбувається шляхом специфічної контамінації. Додаткові дослідження підтвердили можливість зараження людей повітряно-пиловим шляхом у разі перебування їх в хронічних осередках цього захворювання і недотримання санітарно-гігієнічних стандартів [14]. Сприйнятливість людей до збудника цього захворювання є високою, з характерною зимово-весняною сезонністю. В Україні траншейна гарячка відома від початку XX сторіччя, особливо на західних теренах, де у першу світову війну велися активні бойові дії. Із того, цю хворобу ще називали "волинською" гарячкою [15].

Типова клінічна маніфестація характеризується раптовим початком і тяжким перебігом хвороби. Після 5-20 днів інкубаційного періоду хвороба розпочинається загально інтоксикаційним синдромом: гіпертермією, яка триває 4-5 днів, вираженим головним болем, міалгією, артралгією, що посилюється у вечірній і нічний час. Особливо сильний біль є у гомілках та попереку, хворі не можуть ходити, сидіти, навіть ворухнутися у ліжку. На фоні загальної слабкості, хворий сонливий, млявий, має місце втрата ваги тіла, набряк обличчя та гіперемія кон'юнктиви очей, іноді помірні менінгеальні симптоми; з'являється жовтушність склер, гепатоспленомегалія, шлунково-кишкові розлади, які можуть маніфестувати значним блюванням та діареєю; виразна тахікардія, зниження артеріального тиску й задишка. Після 3-8 днів апірексії, знову повторюються напади, яких може бути до чотирьох.

Вже під час першої хвили високої температури тіла з'являється розеолезний, рідше плямисто-папулезний висип на спині та животі, може поширюватись на кінцівки. Після закінчення першого нападу гарячки висип зникає через декілька днів, не залишає пігментації й зрідка може знову виникати під час

наступних нападів. На фазі видужання зберігається субфебрилітет до 1-2 тижнів. Одуjuanня повільне, з тривалою астеноізацією. Імунітет - недовготривалий.

Можливі атипові варіанти перебігу хвороби, що маніфестують постійною гарячкою із вираженим інтоксикаційним синдромом впродовж 1-1,5 місяця; можуть бути легкий перебіг із одним нападом гарячки, як і субклінічний - із відсутністю клінічних проявів, але з бактеріємією.

Подальше вивчення траншейної гарячки виявило поліморфізм клінічної маніфестації: бактеріальні ендокардити [16, 17], ангіоматози (Gasquet S. et al., 1998, Koehler J.E. et al., 1992), гепатити тощо, особливо у людей з імунodefіцитами різного генезу [18].

Існує низка чинників ризику, що потенціюють ймовірність зараження людей збудником траншейної гарячки: висока інфектація населення, проживання (перебування) в ендемічній зоні чи в таборах для переміщених осіб, надзвичайні ситуації, війна, алкоголізм, бідність [19].

Матеріал і методи

Здійснено аналіз зібраних для наративного огляду літературних джерел та інтернет-ресурсів, систематизацію даних щодо траншейної гарячки. Із використанням комплексного епідеміологічного методу проаналізовано динаміку інфектації населення у період російсько-української війни і оцінено ризику для сукупного населення з урахуванням поширеності педикульозу.

Результати

В Україні, як і в інших державах у світі, проблема педикульозу залишалася актуальною завжди. Із огляду на це, висипний тиф і траншейна гарячка в нашій державі були включені до переліку захворювань, що становили національний пріоритет і підлягали епідеміологічному нагляду [20].

Тривалий час в Україні здійснювали моніторинг і системний аналіз стану проблем трансмісивних інфекцій, які передавалися во-

шами. Так за даними С.Ю. Любінського [21], серологічний прошарок населення Львівської, Івано-Франківської, Чернівецької, Волинської областей та Автономної Республіки Криму, що мали антитіла до *B. quintana*, у 1992-1999 рр. коливався в межах 1,72-4,30 %. Збудника волинської гарячки було виявлено у 23,22 % вошей природних популяцій, надісланих із Черкаської, Львівської, Миколаївської, Донецької, Закарпатської та Харківської областей.

Це стало підставою для вивчення проблеми педикульозу в Україні в період активної фази російсько-української війни, адже виражені міграційні процеси населення зі східних областей могли призвести до підвищення ризиків інфектації населення, куди прибували внутрішньо переміщені особи. Ми врахували те, що за даними офіційної статистики [22], від 2019 року впродовж двох років спостерігалася виражена тенденція до зниження показників поширення педикульозу, що було зумовлено суттєвим зменшенням ймовірності ураження у період запровадження карантинних заходів у зв'язку з пандемією Covid-19. Так, у 2019 році темп приросту (ТП) нових випадків серед сукупного населення зменшився у 2,1 рази, а інтенсивний показник (ІП) становив 28,83 на 100 тис населення. У наступні два роки обидва показники продовжували знижуватися: ІП становив у 2020 році 13,92, а ТП - (-) 51,98%, у 2021 році відповідно 10,02 (ІП) і (-)28,43% (ТП).

У рік початку активної фази війни було суттєво порушено функціонування системи протиепідемічного захисту на окупованих і деокупованих територіях, у місцях неорганізованого розміщення внутрішньо переміщеного населення зі східних областей держави. За даними ООН, понад 6 млн громадян України залишили територію держави [23]. Все це зумовило подальше зниження офіційних даних щодо педикульозу, які у 2022 році становили 5,77 (ІП) і (-) 42,58 % (ТП). Лише у Закарпатській і Хмельницькій областях зросли показники ураженості населення педикульозом, середній показник по Україні стано-

вив (-) 42,85%. Слід зазначити, що при здійсненні оцінювання інтенсивності процесів в Україні брали до ваги довоєнні показники кількості населення, що суттєво впливало на визначені ІІ і ТП щодо педикульозу.

Інтенсивні міграційні процеси і низка соціальних обставин, зумовлених війною, призвели до зростання показників ураженості населення педикульозом в Україні в 2023 році: 7,17 (ІІ) і (+) 23,01% (ТП). У порівнянні з попереднім роком, інтенсифікація інфектації спостерігалася у всіх адміністративних територіях, за винятком Житомирської, Запорізької й Закарпатської областей і м. Києва. Найвищі ТП показників були в Житомирській (84,48%), Чернівецькій (70,49%), Миколаївській (69,57%), Хмельницькій (68,75%). Середній показник ТП по Україні становив 23,01%.

У Львівській області, в порівнянні з попереднім роком, у 2023 році кількість виявлених випадків педикульозу зросла у 2,2 рази. Серед уражених осіб переважали діти віком до 17 років (57,9%): до 1 року - 2,8 %, 1-4 роки - 10,4%, 5-9 років - 30,2%, 15-17 років - 14,1%. Порівняно з попереднім роком у три рази зросла і кількість інфестованих серед внутрішньо переміщених осіб [24].

Як зазначали вище, проблема педикульозу залишається актуальною проблемою в усіх країнах світу. У країнах Європейського союзу, рівень інфектації коливається від 1 до 22,4% сукупного населення у різних групах людей. За даними euгоCDC, негативна щорічна тенденція спостерігається і в Англії, де середній показник поширеності педикульозу сягає 37,4% [25].

Дослідження в Польщі в період 2014-2018 років показало, що педикульоз голови був виявлений у 87,5% обстежених шкіл. Найбільша кількість випадків зареєстрована серед дітей у віковій групі 6-9 років (68%). Поширеність педикульозу у дітей із дитячих будинків була від 6,9 до 29,4% (в середньому 16,3%) [26].

Обговорення

Дослідження траншейної гарячки в Україні

та світі засвідчили про циркуляцію *B. quintana* на сучасному етапі. Так, в нашій державі при визначенні серопозитивного прошарку серед сукупного населення антитіла до бартоanel у сироватках крові були виявлені як серед дитячого населення, так і серед дорослих у наступних вікових групах: 0-9 років - 1,72%, 10-19 років - 2,43%, 20-29 років - 4,30%, 30-39 років - 2,94%, 40-49 років - 3,56%, 50-59 років - 3,46%, 60 років і старші у 3,83%. Слід зазначити, що найбільше позитивних сироваток крові було у групі хворих на захворювання серцево-судинної системи (у 70,59% від загальної кількості позитивних сироваток крові), причому у хворих з інфарктом міокарду специфічні антитіла виявлялись статистично достовірно частіше порівняно з іншими нозологічними формами - в 5,51% (р 0,01) [21].

На сучасному етапі переважно спостерігаються спорадичні випадки траншейної гарячки на всіх континентах, окрім Австралії та Антарктиди, а не епідемії, як було на початку ХХ сторіччя. Описані захворювання в США, Франції, Польщі, Китаї, Чаду, Бурунді [17, 27, 28].

Антитіла до збудника виявляють у безхатченків, споживачів наркотиків та ВІЛ-інфікованих [29, 30, 31]. Захворюваність корелює із рівнем інфектації, зростання якої було під час рецесії 2008 року; економічних та медичних проблем, спричинених пандемією COVID-19 [32]; у разі неналежних санітарних умов при наявності високого рівня інфектації, бездомності, бідності, зловживання алкоголю і наркотиків [19].

Однією із причин зміни клініко-епідеміологічних характеристик траншейної гарячки стала адаптація *B. quintana* до нового вектора - головної воші (*Pediculus humanus capitis*). В експериментальних дослідженнях було показано, що після перорального годування кров'ю, яка містила бактерій *B. quintana*, кількість збудника у фекаліях *Pediculus humanus capitis* і *Pediculus humanus v. corporis* була майже однаковою. Автори встановили, що середня життєздатність *B. quintana* стала нижчою у головних вошей, на порівняння з одяжними

протягом 11 днів спостереження [33]. Можливо нижча пермісивність головних вошей для бартонел і стала однією із причин зниження епідемічного потенціалу цього патогену.

Педикульоз людини залишається все-світньою проблемою охорони здоров'я. За оцінками, глобальна поширеність головних вошей серед дітей шкільного віку становить 19%. А отже, за наявності векторів залишається реальною загрозою поширення низки збудників особливо небезпечних захворювань людей. Проведені у різних країнах дослідження виявили, що окрім передачі *R. prowazekii* та *B. quintana*, воші є специфічними векторами збудників інших особливо небезпечних захворювань: *R. rickettsii*, *C. burneti*, *B. recurrentis* і *Y. pestis*, а також *Acinetobacter spp.* [14].

Контингентами ризику ураження педикульозом є організовані колективи (вихованці дитячих дошкільних закладів, шкіл-інтернатів; пацієнти і персонал спеціалізованих відділень закладів охорони здоров'я (психіатричного, геронтологічного профілю, хоспіси); закладів опіки для осіб літнього віку, безхатченки тощо.

Те, що у сучасному періоді траншейна гарячка трапляється частіше, ніж клінічно її виявляють, зумовлено зміною маніфестації хвороби, адже багато випадків клінічно перебігають малосимптомно або субклінічно. Варто зазначити, це захворювання розглядають як опортуністичну інфекцію, що виникають у людини при зниженні імунітету.

Складно передбачити подальшу еволюцію *B. quintana*, але слід враховувати тяжкий досвід епідемій траншейної гарячки минулого і можливість реверсії патогену з фор-

муванням вірулентних штамів зі значним епідемічним потенціалом, як і те, що збудник потенційно може бути використаний як складова бойових біологічних рецептур [34].

Висновки

Територія України залишається ендемічною щодо траншейної гарячки, а надзвичайна ситуація внаслідок війни потенціює ризики виникнення захворювань серед населення. Доцільно посилити епідеміологічний нагляд, особливо до хворих на сезонні гарячкові стани із невстановленою етіологією та із осередків педикульозу, особливо груп ризику, а також боротьбу з педикульозом. Важливим завданням є створення резерву і доступність протипедикульозних засобів, організація санітарно-просвітницької роботи серед населення.

Заява про авторський внесок:

Концепція: Наталія Виноград.

Збирання й аналізування даних: Зоряна Васишин, Людмила Козак, Ігор Чаклош, Ірина Байдалка, Уляна Шуль, Ірина Чаплик-Чижо.

Написання статті: Наталія Виноград, Зоряна Васишин, Людмила Козак, Ігор Чаклош.

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Наталія Виноград, Зоряна Васишин, Людмила Козак, Ігор Чаклош

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення стану проблеми серед переміщених осіб як в Україні, так і на території Польщі.

Конфлікт інтересів: автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: не отримували.

Схвалення комісії з біоетики щодо проведення досліджень: для цього дослідження не потрібне.

TRENCH FEVER AS WAR INFECTION

Introduction

Trench fever is an acute infectious transmissible disease caused by *Bartonella quintana*, the agent of which is transmitted by the specific vector - the human body louse (*Pediculus humanis*). The disease has a sudden onset, recurrent fever, accompanied by severe pain in the leg muscles,

and abundant maculopapular rash. There are numerous synonyms for this disease: Volhynian fever, trench fever, 5-day fever, Haverhill fever, shin and foot fever; Moldavian-Wallachian, Trench fever, Quintan fever, Irene fever; and according to ICD-10 - "Trench fever" A79.0.

Throughout human history, wars have

been accompanied by severe socio-economic losses and suffering, including through the loss of lives of soldiers and civilians [1, 2]. Until the mid-20th century, a significant portion of depopulation changes due to war occurred as a result of the epidemic spread of infectious diseases, facilitated by population impoverishment, violations of hygiene standards, and inadequate living conditions in areas of military deployment and civilian habitation. Both World Wars were accompanied by epidemics of various etiologies, among which typhus and trench fever were leading causes of mortality from infectious diseases [3, 4]. A common feature of these two nosologies was that the pathogens were spread to humans by live carriers - body lice.

The history of trench fever dates back to ancient times. Research using molecular genetic methods on the contents of a tooth found in France from a person who died 4 thousand years ago revealed DNA of *Bartonella Quintana* [5].

It is known that 2000 years before the First World War, the disease spread among the population of southern Europe. Confirmation of this is the detection of DNA of *B. quintana* in 20% of bone and tooth fragments from 145 individuals who lived during the 1st to 19th centuries in Syracuse, Sicily [6].

Outbreaks of diseases similar to trench fever were noted during wars throughout the Middle Ages and described under the collective terms "typhus" or "fever." Recent studies using the "suicidal PCR" technique on dental remains of fallen French soldiers from the Franco-Russian War of 1812, as well as remnants of body lice found near Vilnius, showed the presence of DNA of the trench fever agent in them [7]. The DNA of this pathogen was found in the teeth of human corpses in a military burial site in Germany [8].

During the First World War, over 1 million people contracted trench fever in the trenches of the warring countries on all fronts. For instance, up to a third of the personnel of the English and French military contingents, and around 1/5 of German and Austrian soldiers, had contracted this disease by the end of the war [9].

The first detailed description of the clinical manifestations of the disease was published in 1915 [10]. Although in 1917, Schmincke A. published a paper where he first described the direct pathogen of the disease, which was isolated from the roseola rashes of patients [11], a pure culture of the pathogen from a patient with trench fever was only obtained by Vinson J.W. and colleagues in 1969 [12].

The causative agent of trench fever, *B. quintana* (formerly *Rochalimea quintana*), has been extensively characterized, as have the epidemiological characteristics of this disease. Humans, as the biological species *Homo sapiens*, serve as the reservoir for the pathogen. However, it is also established that domestic cats and rodents can become infected, although they do not have epidemiological significance in the preservation of the pathogen [13].

Infected individuals are contagious throughout all stages of the illness, and in cases where carrier status develops; the period of contagiousness can last up to 300-400 days.

Lice pose an epidemiological threat 5-16 days after feeding on blood, when a sufficient quantity of *Bartonellae* accumulates in their intestines. Human infection occurs through specific contamination. Further research has confirmed the possibility of human infection through airborne (via dust) transmission in cases where individuals are in chronic foci of the disease and fail to adhere to sanitary-hygienic standards [14]. Human susceptibility to the agent of this disease is high, with characteristic winter-spring seasonality. In Ukraine, trench fever has been known since the beginning of the 20th century, especially in the western regions where active combat took place during the First World War. As a result, this disease was also referred to as "Volhynian fever" [15].

The typical clinical manifestation is characterized by a sudden onset and severe course of the disease. After a 5-20 days incubation period, the disease begins with a general intoxication syndrome: hyperthermia lasting 4-5 days, severe headache, myalgia, and arthralgia, which worsen in the evening and at

night. The pain is particularly intense in the calves and lower back, making it difficult for patients to walk, sit, or even move in bed. Against a background of general weakness, the patient feels drowsy, lethargic, experiences weight loss, facial swelling, conjunctival hyperemia, and sometimes moderate meningeal symptoms; jaundice of the sclera appears, hepatosplenomegaly, gastrointestinal disorders manifesting with significant vomiting and diarrhea; pronounced tachycardia, decreased blood pressure, and shortness of breath are also present. After 3-8 days of afebrile period, the attacks recur, which may occur up to four times.

During the first wave of high body temperature, a roseola rash, occasionally maculopapular, appears on the back and abdomen, which may spread to the limbs. After the first fever attack ends, the rash disappears within a few days, leaving no pigmentation and occasionally reappears during subsequent attacks. During the recovery phase, subfebrile temperatures persist for 1-2 weeks. Recovery is slow, with prolonged asthenization. Immunity is short-lasting.

Atypical variants of the disease are possible, manifesting as persistent fever with pronounced intoxication syndrome for 1-1.5 months; they may have a mild course with a single fever attack, as well as a subclinical course with the absence of clinical manifestations but with bacteremia.

Further study of trench fever has revealed polymorphism in clinical manifestations, including bacterial endocarditis [16, 17], hepatitis and other conditions, especially in individuals with various types of immunodeficiency [18].

There are several risk factors that increase the likelihood of individuals being infected with the trench fever pathogen: high population infestation, residing (staying) in an endemic zone or in camps for displaced persons, emergencies, war, alcoholism, and poverty [19].

Material and Methods

An analysis of collected literary sources and internet resources was conducted for a narrative review of trench fever. Using a comprehensive

epidemiological method, the dynamics of population infestation during the Russian-Ukrainian war period were analyzed, and risks for the general population were assessed considering the prevalence of pediculosis.

Results

In Ukraine, as in other countries around the world, the problem of pediculosis has always remained relevant. Due to this, typhus and trench fever in our country were included in the list of diseases that were considered national priorities and subject to epidemiological surveillance [20].

For a long time in Ukraine, monitoring and systematic analysis of the state of problems related to transmissible infections transmitted by lice have been conducted. According to S.Yu. Lyubinsky's data [21], the serological layer of the population of Lviv, Ivano-Frankivsk, Chernivtsi, Volyn, and the Autonomous Republic of Crimea, which had antibodies to *B. quintana*, fluctuated between 1.72% and 4.30% from 1992 to 1999. The pathogen of Volhynian fever was detected in 23.22% of natural populations of lice sent from Cherkasy, Lviv, Mykolaiv, Donetsk, Zakarpattia, and Kharkiv regions.

This became the basis for studying the problem of pediculosis in Ukraine during the active phase of the Russian-Ukrainian war since pronounced migration processes of the population from the eastern regions could lead to increased risks of infestation among the population where internally displaced persons arrived. We took into account that according to official statistics [22], since 2019, there has been a significant trend of decreasing prevalence rates of pediculosis over two years, which was due to a substantial reduction in the likelihood of infestation during the implemented quarantine measures related to the Covid-19 pandemic. In 2019, the growth rate (GR) of new cases among the total population decreased by 2.1 times, and the prevalence rate (PR) was 28.83 per 100,000 populations. Over the next two years, both indicators continued to decrease: in 2020, the PR was 13.92, and the GR decreased by (-) 51.98%, while in 2021, the PR was 10.02, and the GR decreased by (-) 28.43%.

In the year the active phase of the war began, the functioning of the epidemic control system was significantly disrupted in the occupied and de-occupied territories, as well as in areas where internally displaced persons from the eastern regions of the country were residing in unorganized settings. According to the United Nations, over 6 million citizens of Ukraine left the country's territory [23]. All of this led to further decline in the official data regarding pediculosis, which in 2022 amounted to 5.77 (PR) and (-) 42.58% (GR). Only in the Zakarpattia and Khmelnytskyi regions did the indicators of population infestation with pediculosis increase, with the average meaning for Ukraine being (-) 42.85%. It is worth noting that when assessing the intensity of processes in Ukraine, pre-war population figures were taken into account, which significantly influenced the determination of PR and GR regarding pediculosis.

Intensive migration processes and a range of social circumstances, driven by the war, led to an increase in the indicators of population infestation with pediculosis in Ukraine in 2023: 7.17 (PR) and (+) 23.01% (GR). Compared to the previous year, intensification of infestation was observed in all administrative territories, except for the Zhytomyr, Zaporizhzhia, and Zakarpattia regions and the city of Kyiv. The highest GR indicators were in the Zhytomyr (84.48%), Chernivtsi (70.49%), Mykolaiv (69.57%), and Khmelnytskyi (68.75%) regions. The average GR indicator for Ukraine was 23.01%.

In Lviv region, compared to the previous year, the number of detected cases of pediculosis increased by 2.2 times in 2023. Among the affected individuals, children aged up to 17 years predominated (57.9%): up to 1 year - 2.8%, 1-4 years - 10.4%, 5-9 years - 30.2%, 15-17 years - 14.1%. Compared to the previous year, the number of infested internally displaced persons tripled [24].

As mentioned earlier, the problem of pediculosis remains relevant worldwide. In European Union countries, the infestation rate varies from 1 to 22.4% of the total population

across different demographic groups. According to data from the European Centre for Disease Prevention and Control (euroCDC), a negative annual trend is observed even in England, where the average prevalence rate of pediculosis reaches 37.4% [25].

Research in Poland during the period 2014-2018 showed that head lice infestation was detected in 87.5% of the examined schools. The highest number of cases was registered among children in the age group of 6-9 years (68%). The prevalence of pediculosis among children in orphanages ranged from 6.9% to 29.4% (on average 16.3%) [26].

Discussion

Studies on trench fever in Ukraine and worldwide have confirmed the circulation of *B. quintana* in the modern era. In our country, when determining the seropositive layer among the total population, antibodies to Bartonella in blood sera were detected both among the children and among adults in the following age groups: 0-9 years - 1.72%, 10-19 years - 2.43%, 20-29 years - 4.30%, 30-39 years - 2.94%, 40-49 years - 3.56%, 50-59 years - 3.46%, 60 years and older - 3.83%. It should be noted that the highest number of positive blood sera was found in the group of patients with cardiovascular diseases (70.59% of the total number of positive blood sera), and in patients with myocardial infarction, specific antibodies were statistically significantly more frequent compared to other nosological forms - at 5.51% ($p < 0.01$) [21].

At the present stage, sporadic cases of trench fever are mainly observed on all continents except Australia and Antarctica, rather than epidemics as it was at the beginning of the 20th century. Cases of the disease have been described in the United States, France, Poland, China, Chad, and Burundi [17, 27, 28]. Antibodies to the pathogen are detected in homeless individuals, drug users, and HIV-infected individuals [29, 30, 31]. Disease prevalence correlates with the level of infestation, which increased during the 2008 recession, as well as economic and medical

issues caused by the COVID-19 pandemic [32]; in case of inadequate sanitary conditions, high infestation levels, homelessness, poverty, alcohol, and drug abuse [19].

One of the reasons for the change in the clinical and epidemiological characteristics of trench fever was the adaptation of *B. quintana* to a new vector - the human head louse (*Pediculus humanus capitis*). Experimental studies have shown that after oral feeding on blood containing *B. quintana* bacteria, the quantity of the pathogen in the feces of *Pediculus humanus capitis* and *Pediculus humanus v. corporis* was almost the same. The authors found that the average viability of *B. quintana* decreased in head lice compared to body lice during 11 days of observation [33]. Perhaps the lower susceptibility of head lice to *Bartonella* could be one of the reasons for the reduction in the epidemic potential of this pathogen.

Human pediculosis remains a global public health issue. Estimates suggest that the global prevalence of head lice among school-age children is 19%. Therefore, the presence of vectors remains a real threat for the spread of several pathogens, causing extremely dangerous infections. Studies conducted in various countries have found that in addition to transmitting *R. prowazekii* and *B. quintana*, lice are specific vectors for other extremely dangerous diseases: *R. rickettsii*, *C. burnetii*, *B. recurrentis*, and *Y. pestis*, as well as *Acinetobacter* spp. [14].

Risk groups for pediculosis include organized collectives such as children in preschools, boarding schools, patients, and staff in specialized healthcare facilities (psychiatric, gerontological, hospices), care facilities for the elderly, homeless individuals, and so on.

The fact that trench fever is encountered more frequently in the modern period than clinically diagnosed is due to changes in the disease manifestation, as many cases clinically present with mild or subclinical symptoms. It is worth noting that this disease is considered an opportunistic infection that occurs in individuals with lowered immunity.

Predicting the further evolution of *B. quintana* is challenging, but it should be considered the severe experience of past trench fever epidemics and the possibility of pathogen reversion with the formation of virulent strains with significant epidemic potential. Additionally, there is a concern that the pathogen could potentially be weaponized as part of biological warfare recipes [34].

Conclusions

The territory of Ukraine remains endemic for trench fever, and the state of emergency due to the war exacerbates the risks of disease occurrence among the population. It is advisable to strengthen epidemiological surveillance, with particular attention to patients with seasonal febrile conditions of unknown etiology and outbreaks of pediculosis, especially among high-risk groups, as well as to combat pediculosis. An important task is to create reserves and ensure the availability of pediculicidal medications, as well as to organize sanitary and educational work among the population.

Author Contributions:

Conceptualization: Nataliya Vynograd

Data collection and analysis: Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Ihor Chaklosh, Iryna Baidalka, Uliana Shul, Iryna Chaplyk-Chyzho.

Writing: Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Ihor Chaklosh, Uliana Shul.

Review & editing: Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Ihor Chaklosh.

Further research will be aimed at studying the state of the problem among displaced persons both in Ukraine and on the territory of Poland.

Disclosures: the authors declared no conflict of interest.

Ethical approval: not required for this review.

Funding: the authors declared no funding.

References

1. Lefort H, Ferrandis JJ, Tabbagh X, Domanski L, Tourtier JP. Health problems of combatants during the First World War. *Soins*. 2014;4(786):18-23.
2. Cox F. the First World War: disease the only Victor.

- Gresham College. [March 10, 2014]. Available at: <https://www.gresham.ac.uk/lectures-and-events/the-first-world-war-disease-the-only victor>.
3. Anstead, Gregory M (1 August 2016). The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War 1. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8):e164-e172. Available at:
 4. Hurst A. Medical diseases of war. Williams and Wilkins; Baltimore (MD): 1944.
 5. Drancourt M, Tran-Hung L, Courtin J, de Lumley H, and Raoult D. Bartonella quintana in a 4000-Year-Old Human Tooth. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191:607-11. Available at: <https://doi.org/10.1086/427041>.
 6. Mai B-H-A, Barbieri R, Chenal T, et al. Five millennia of Bartonella quintana bacteraemia. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0239526. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239526>.
 7. Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, et al. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *The Journal of infectious diseases*. 2006;193 (1):112-20. DOI:10.1086/498534.
 8. Grumbkow P, Zipp A, Seidenberg V, et al. Brief communication: Evidence of Bartonella quintana infections in skeletons of a historical mass grave in Kassel, Germany. *American Journal of Physical Anthropology*. 2011;146(1):134-137. DOI:10.1002/ajpa.21551.
 9. Hunt GH, Rankin AC. Intermittent fever of obscure origin occurring among British soldiers in France. The so-called "trench fever". *Lancet*. 1915;ii:1133-6.
 10. Graham JHP. A note on a relapsing febrile illness of unknown origin. *Lancet*. 1915;ii:703-4. DOI:10.1016/S0140-6736(01)53692-2.
 11. Schmincke A. Histopathological findings in roseoles of the skin in Wolhynian fever. *Muench. Med. Wochschr*. 1917;64:91. [German] (Schmincke A. Histopathologischer Befund in Roseolen der Haut bei wolhynischem Feiber. *Muench. Med. Wochschr*. 1917;64:91.).
 12. Vinson JW, Varela G, Molina-Pasquel C. Trench fever. 3. Induction of clinical disease in volunteers inoculated with Rickettsia quintana propagated on blood agar. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18(5):713-22.
 13. La VD, Tran-Hung L, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. Bartonella quintana in domestic cat. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1287-1289. doi:10.3201/eid1108.050101.
 14. Feldmeier H. Head lice as vectors of pathogenic microorganisms *Tropical Medicine and Health*. 2023;51:53 <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00545-5>.
 15. Volyn news. The first news agency. Historians determined when and how the Volyn fever appeared [April 24, 2024]. Available <https://www.volynnews.com/news>. [Ukrainian] (Волинські новини. Перше інформаційне агентство. Історики визначили, коли і як з'явилася волинська лихоманка, [24 квітня 2024 р.]).
 16. Jourdain P, Blanchard H, Cabanes L, Fouchard J, Weber S. Bartonella quintana endocarditis. Aortic localization and mitral valve abscess *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998;91(10):1271-5.
 17. Maurin M, Raoult D. Bartonella (Rochalimaea) quintana infections. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(3):273-292. doi:10.1128/CMR.9.3.273.
 18. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(11):909-20.
 19. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al. Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995;332:424-8.
 20. On the organization and implementation of measures to combat pediculosis, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 38 [Internet], 28.03.1994. Available: https://zakononline.com.ua/documents/show/113375_113375. [Ukrainian] (Про організацію та проведення заходів по боротьбі з педикульозом, Наказ МОЗ України № 38 [Internet], 28.03.1994.)
 21. Volyn fever in Ukraine: epidemiology and laboratory diagnostics: Diss. Cand. Med. nauk: 14.02.02 / Lyubinskyi Serhii Yurievich; Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene. - Lviv., 1999. - 157 p. [Ukrainian] (Волинська гарячка в Україні: епідеміологія та лабораторна діагностика: дис...канд. мед. наук: 14.02.02 / Любінський Сергій Юрійович; Львівський НДІ епідеміології та гігієни. - Львів., 1999. - 157 с.)
 22. Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Available <https://moz.gov.ua>. [Ukrainian] (Міністерство охорони здоров'я України [Internet]).
 23. United Nations Refugee Agency (UNHCR). Available: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine>. [Ukrainian] (Агенція ООН у справах біженців (UNHCR)).
 24. SE "Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine" [Internet]. Available: <https://www.cdc.lviv.ua/post>. [Ukrainian] (ДУ "Львівський обласний центр контролю і профілактики хвороб МОЗ України" [Internet]).
 25. European Center for Disease Prevention and Control [Internet]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.
 26. Bartosik K, Janczaruk M, Zajc Z, et al. Head Lice Infestation in Schoolchildren, in Poland-Is There a Chance for Change? *J Clin Med*. 2022;11(3):783. doi: 10.3390/jcm11030783. PMID: 35160233; PMCID: PMC8837132.

27. Raoult D; Ndiokubwayo JB; Tissot-Dupont H; et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *The Lancet*. 1998; 352(9125):353-358. doi:10.1016/S0140-6736(97)12433-3. PMID9717922.S2CID25814472.
28. Znazen A, Rolain JM, Hammami N, Kammoun S, Hammami A, Raoult D. High prevalence of Bartonella quintana endocarditis in Sfax, Tunisia. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(5):503-7.
29. Comer, James A. Antibodies to Bartonella Species in Inner-city Intravenous Drug Users in Baltimore, Md. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(21):2491-5. doi:10.1001/archinte.1996.00440200111014. PMID 8944742.
30. Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic Bartonella quintana bacteremia in homeless patients. *NEJM*. 1999;340(3):184-9.
31. Ehrenborg C, Bystrom R, Hjelm E, Friman G, Holmberg M. High Bartonella spp. seroprevalence in a Swedish homeless population but no evidence of trench fever. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(3):208-15.
32. www.healio.com. 22 May 2021, [Retrieved 2 December 2021]. Available at: <https://www.healio.com/news/infectious-disease>.
33. Kim JH, Previte DJ, Yoon KS, et al. Comparison of the proliferation and excretion of Bartonella quintana between body and head lice following oral challenge. *Insect Mol Biol*. 2017;26(3):266-76.
34. European Medicines Agency Biological and chemical threats /Committee on Proprietary Medicinal Products (18 November 2014). EMA/CHMP Guidance document on use of medicinal products for the treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism (europa.eu). [Last updated: 07/07/2015]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>.



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.062>

УДК: 616.314.17-008.1:616.36:612.33: 1577.112.386.5+577.164.184/161.2

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МЕТІОНІНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ХОЛІНОМ І ВІТАМІНОМ D НА СТАН ПАРОДОНТУ, ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

¹ Кутельмах О.І. ORCID: 0000-0003-0838-032X

² Чумакова Ю.Г. ORCID: 0000-0002-8500-5446

¹ Ковальчук Л.О. ORCID: 0000-0002-1757-6212

³ Одноріг Ю.О. ORCID: 0009-0007-1827-9627

³ Кутельмах О.О. ORCID: 0009-0005-9123-1465

¹ Сподарук А.Л. ORCID: 0009-0004-4603-5679

¹ Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна
Кафедра терапевтичної стоматології

² Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна
Кафедра загальної стоматології

³ Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини

Ключові слова: гомоцистеїн, вітамін D, холін, пародонт, печінка, тонкий кишечник

Для цитування: Кутельмах О.І., Чумакова Ю.Г., Ковальчук Л.О., Одноріг Ю.О., Кутельмах О.О., Сподарук А.Л.
Вивчення впливу метіонінової гіпергомоцистеїнемії та її корекції холіном і вітаміном D на стан пародонту,
тонкого кишечника та печінки щурів. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С.62-74.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.062>

Для кореспонденції: Кутельмах О.І., кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, e-mail: ahzelo1968vin@i.ua

Стаття надійшла: 1.02.2024 **Прийнята до друку:** 28.03.2024

STUDY OF THE EFFECT OF METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION WITH CHOLINE AND VITAMIN D ON THE CONDITION OF THE PERIODONTIUM, SMALL INTESTINE, AND LIVER OF RATS

¹ Oleh Kutelmakh ORCID: 0000-0003-0838-032X

² Yulia Chumakova ORCID: 0000-0002-8500-5446

¹ Lina Kovalchuk ORCID: 0000-0002-1757-6212

³ Yulia Odnorih ORCID: 0009-0007-1827-9627

³ Olexandra Kutelmakh ORCID: 0009-0005-9123-1465

¹ Anastasiya Spodaruk ORCID: 0009-0004-4603-5679

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
Department of Therapeutic Dentistry,

² International Humanitarian University, Odesa, Ukraine
Department of General Dentistry,

³ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
Department of Propedeutics of Internal Medicine

Keywords: homocysteine, vitamin D, choline, periodontium, liver, small intestine

For citation: Kutelmakh O., Chumakova Y., Kovalchuk L., Odnorih Y., Kutelmakh O., Spodaruk A. Study of the effect of
methionine hyperhomocysteinemia and its correction with choline and vitamin D on the condition of the periodontium,
small intestine, and liver of rats. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):62-74.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.062>

For correspondence: Kutelmakh O.I., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of
Therapeutic Dentistry of Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov, e-mail: ahzelo1968vin@i.ua

Received: February 3, 2024 **Accepted:** March 28, 2024

Реферат

В останні роки з'явилися повідомлення щодо клінічного взаємозв'язку між пародонтитом, захворюваннями кишечника і печінки людського організму, так звана "ротово-кишково-печінкова вісь", хоча причинно-наслідковий механізм такої "асоціації" поки незрозумілий.

Мета. Дослідити функціональний стан печінки, тонкого кишечника і пародонта щурів на фоні тривалої метіонін-індукованої ГГЦ і недостатності вітаміну D та її корекції холіном і вітаміном D.

Матеріал і методи. Дослідження тривалістю 8 тижнів було проведене на 36 дорослих щурах обох статей віком 5 місяців. Експериментальна гіпергомоцистеїнемія була відтворена згідно з діючими рекомендаціями, її корекції проводилися за допомогою холіну і вітаміну D. Досліджувалися і порівнювалися біохімічні показники в крові і гомогенатах, визначався ступінь атрофії альвеол.

Результати. Експериментальне дослідження підтвердило результати попередніх досліджень, що за тривалої метіонінової ГГЦ у щурів виникає помірне ураження пародонту, що віддалено нагадує клінічну картину генералізованого пародонтиту легкого ступеня важкості у людей.

Обговорення. У експериментальних тварин гіпергомоцистеїнемія викликає низку аберацій в крові, кишечнику та печінці (високий рівень гомоцистеїну, оксидативний стрес, гальмування антиоксидантного захисту, зниження рівня вітаміну D, зміну активності ензимів печінки, порушення обміну кальцієм).

Висновки. Зміни в пародонті, кишечнику і печінці експериментальних тварин, які виникають на фоні гіпергомоцистеїнемії підтверджують наявність "ротово-кишково-печінкової" асоціації. Збагачення дієти холіном та вітаміном D відчутно знижує вказані порушення, а саме: попереджує виникнення процесів резорбції в альвеолах щелеп, покращує функціональний стан тонкого кишечника і печінки. Збільшення виведення кальцію з організму щурів із сечею вказує на порушення кісткового метаболізму, що може бути наслідком дефіциту кальцію в тварин з ГГЦ. Отже, взаємозв'язок між ротовою порожниною, тонким кишечником і печінкою існує, як і підтвердило наше дослідження, проте відповіді на те, яка патологія в цій тріаді передує і викликає ланцюгову реакцію, сказати складно. Наведені наративи з проблем осі "рот-кишечник-печінка" дають надію на можливий новий практичний крок в стоматології.

Вступ

В останні роки з'явилися повідомлення щодо клінічного взаємозв'язку між пародонтитом, захворюваннями кишечника і печінки людського організму, так звана вісь "рот-кишечник-

Abstract

In recent years, there have been reports of a clinical relationship between periodontitis, intestinal and liver diseases of the human body, the so-called "oral-intestinal-hepatic axis", although the causal mechanism of such an "association" is still unclear.

Aim. The study aims to investigate the functional state of the liver, small intestine, and periodontium of rats against the background of long-term methionine-induced hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction with choline and vitamin D.

Materials and Methods. The study, lasting 8 weeks, was conducted on 36 adult rats of both sexes, aged 5 months. Experimental hyperhomocysteinemia was reproduced according to current recommendations, and its correction was carried out with the help of choline and vitamin D. Biochemical parameters in blood and homogenates were studied and compared, and the degree of alveolar atrophy was determined.

Results. The experimental study confirmed the data of previous studies that with long-term methionine hyperhomocysteinemia in rats, moderate periodontal damage occurs, which remotely resembles the clinical picture of generalized periodontitis of a mild degree of severity in humans.

Discussion. In experimental animals, hyperhomocysteinemia causes a number of aberrations in the blood, intestines, and liver (high level of homocysteine, oxidative stress, inhibition of antioxidant protection, decreased vitamin D levels, changes in the activity of liver enzymes, disturbances in calcium metabolism).

Conclusions. Changes in the periodontium, intestines, and liver of experimental animals that occur against the background of hyperhomocysteinemia confirm the presence of an "oral-intestinal-hepatic" association. Enriching the diet with choline and vitamin D significantly reduces the indicated disorders, namely: prevents the occurrence of resorption processes in the alveoli of the jaws, and improves the functional state of the small intestine and liver. Increased excretion of calcium from the body of rats with urine indicates a violation of bone metabolism, which may be a consequence of calcium deficiency in animals with hyperhomocysteinemia. So, there is a relationship between the oral cavity, the small intestine, and the liver; which was confirmed by our research, but it is difficult to answer what pathology in this triad precedes and causes a chain reaction. The given narratives about the problems of the "mouth-intestine-liver" axis provide hope for a possible new practical step in dentistry.

печінка", хоча причинно-наслідковий механізм такої "асоціації" поки що незрозумілий [1].

Як відомо, однією із недостатньо вивчених причин виникнення багатьох органних патологій, в тому числі кишечника та печінки,

є гіпергомоцистеїнемія (ГГц) і дефіцит вітаміну D, як у провокуючому патологічному тандемі, так і поодиноці [2]. В попередніх наших експериментальних дослідженнях на лабораторних щурах [3, 4, 5], нами висвітлено асоціативний зв'язок деяких стоматологічних патологій і підвищеними рівнями гомоцистеїну (Гц) та вмістом вітаміну D в організмі людини. Нас зацікавило, чи існує комплексний зв'язок між ГГц, вмістом вітаміну D, здоров'ям ротової порожнини, патологією тонкого кишечника і печінки у лабораторних щурів, наявність якого відкриває перспективи для подальших досліджень.

Мета дослідження - дослідити функціональний стан печінки, тонкого кишечника і пародонта щурів на фоні тривалої метіонін-індукованої ГГц і недостатності вітаміну D та її корекції холіном і вітаміном D.

Матеріал і методи

Експерименти проводили відповідно до Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 "Про захист тварин від жорстокого поводження" та діючих вимог про гуманне ставлення до експериментальних тварин [6], ухвалених "Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1987) [7], ДФЦ МОЗ України, з дотриманням правил, запроваджених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Дослідження тривалістю 8 тижнів було проведене на 36 дорослих щурах обох статей віком 5 місяців імбредного розведення масою 160-220 г. Докладно методика відтворення експериментальної ГГц та її корекції була описана раніше [5]. Тварини були розділені на 3 групи: 1-а група-інтактний контроль, 2-а - тварини з метіоніновою ГГц та 3-я група - тварини, в яких ГГц корегувалася холіном і вітаміном D. Відтворення експериментальної моделі відбувалося відповідно до діючих рекомендацій і тривало 4 тижні. Чотири наступних тижнів всі щурі знаходилися на стандартному раціоні віварію, впродовж яких прово-

дилося тільки спостереження за тваринами для прогресування більш вираженої патології. В кінці досліду після забору сечі, в якій визначали вміст загального кальцію, лабораторних тварин усіх груп виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом і забирали кров з серця для біохімічних досліджень. З фрагментів тонкого кишечника та ясен виготовляли гомогенати, на скелетованих альвеолярних паростках в ділянці молярів нижніх щелеп правої сторони проводили морфометричні дослідження.

У плазмі крові експериментальних тварин рівень гомоцистеїну досліджували за допомогою методу конкурентного імуноаналізу з електрохемілюмінесцентною детекцією "ECLIA" на аналізаторі Cobas 6000 з тест-системою "Roche Diagnostics" (Швейцарія). Діапазон вимірювань становив 3,0-50,0 мкмоль/л. Вітамін D (25-гідроксивітамін D (25-OH D)) визначали методом імуноферментного аналізу на твердому сорбенті "ELISA", аналізатор і тест-система "EUROIMMUN" (Німеччина), діапазон вимірювань становив 0-4800 МО/л. Біохімічні маркери, які характеризують стан печінки визначали загальновідомими методами: загальний білок, малоновий діальдегід - по реакції з тіобарбітуровою кислотою, катепсин Д - по реакції з гемоглобіном, аланін-амінотрансферазу (АлАТ) і аспартатаміно-трансферазу (АсАТ) [8, 9, 10].

Виділені фрагменти тонкого кишечника і ясен промивали та гомогенізували з використанням 50 мМ трис HCl буфера (pH 7,4), що містить 1,15% KCl. Гомогенат центрифугували при 4°C протягом 10 хвилин, а його супернатант зберігали при -8°C і використовували для оцінки біохімічних параметрів: активності еластази [11], кислої фосфатази (імуноферментним методом "ELISA" на напівавтоматичному мікропланшетному фотометрі SUNRISE (Tecan, Австрія), з використанням тест-системи IDS-Deutschland GmbH (Німеччина)), катепсину D [9], вмісту малонового діальдегіду [8], та стану антиоксидантної системи (активність СОД) - за реакцією з кверцетином [12]. Морфометричні до-

слідження проводили на нижніх щелепах після механічного видалення м'яких тканин (з попередньою одноденною витримкою в 5% розчині NaOH) за методикою, описаною в попередніх дослідженнях [4]. Статистичну обробку результатів проводили для середніх величин за t-критерієм Стюдента [13]. Результати представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати й обговорення

Як і в попередніх експериментах [3, 5] найвищий рівень Гц реєстрували у 2-й групі тварин (метіонінова ГГц), що з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$) відрізнялося від показників у контрольній групі, в якій він був нижчий в 1,8 рази, що свідчить про методологічне відтворення нами моделі метіонінової гіпергомоцистеїнемії (Табл. 1). Про ефективність застосованого нами методу корекції ГГц холіном та вітаміном D свідчить і вірогідна різниця показників даного маркера між 2-ю та 3-ю групами ($p < 0,05$), який зменшився в $\sim 1,4$ рази.

У кінці досліду рівні загального білка

в крові тварин усіх груп був практично однаковим і статистичної різниці між групами не спостерігали (Табл. 2).

У сироватці крові щурів 2-ї групи "метіонінова ГГц" відзначається збільшення на 30% вмісту МДА ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою здорового контролю і на 27% порівняно з 3-ю групою щурів, в яких проводилася корекція гіпергомоцистеїнемії. Деструкція й руйнування клітинних мембран унаслідок нагромадження продуктів вільнорадикального окислення в крові піддослідних тварин супроводжується підвищенням активності лізосомального ферменту катепсину D - в 1,7 і в 1,6 рази ($p < 0,001$) відповідно до контрольної та 3-ї експериментальних груп. (Табл. 2).

Підвищення активності в плазмі крові таких ензимів як аланінамінотрансфераза (АлАТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ) є надійним індикатором ушкодження печінки і свідчить про деяке порушення цілісності гепатоцитів, бо відомо, що підвищення активності цих ферментів, а особливо АлАТ, відбувається значно раніше, ніж інші очевидні

Таблиця 1

Рівні гомоцистеїну (Гц), вітаміну D в сироватці крові щурів ($M \pm m$) на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

Групи тварин	Гц (мкмоль/л)	Вітамін D (нмоль/л)
1. Контроль n=12	6,23 $\pm$ 0,65	31,98 $\pm$ 1,38
2. Метіонінова модель ГГц, n=12	11,35 $\pm$ 0,75 $p_1 < 0,001$	23,55 $\pm$ 1,30 $p_1 < 0,05$
3. Метіонінова модель ГГц та її корекція холіном та вітаміном D, n=12	7,97 $\pm$ 0,83 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	31,75 $\pm$ 2,39 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка. У цій та наступних таблицях позначена вірогідна ($p < 0,05$) та високо вірогідна ($p < 0,001$) різниця між групами, $p_{1,2}$ -цифрами позначені групи порівняння

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові щурів, що характеризують стан печінки ($M \pm m$) на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

Групи тварин	Загальний білок (г/л)	МДА (мкмоль/л)	Катепсин D (од)
Контрольна група, n=12	72,6 $\pm$ 4,54	10,3 $\pm$ 0,45	0,044 $\pm$ 0,004
Метіонінова модель ГГц, n=12	68,8 $\pm$ 5,94	13,3 $\pm$ 0,76 $p_1 < 0,05$	0,075 $\pm$ 0,006 $p_1 < 0,001$
Метіонінова модель ГГц та її корекція холіном та вітаміном D, n=12	70,9 $\pm$ 5,65	10,6 $\pm$ 0,69 $p_2 < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,047 $\pm$ 0,005 $p_2 < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Примітка: * - катепсин D виражали в одиницях оптичної щільності на 1 мг білка за 10 хв

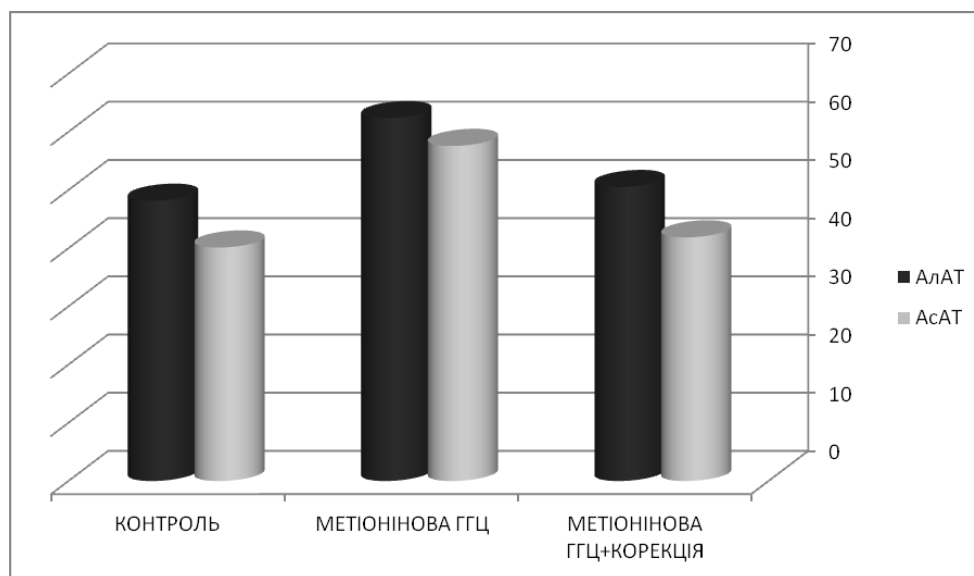


Рис. 1

Рівні АЛТ і АсАТ в сироватці крові щурів (нмоль/мл/хв) на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

ознаки негативних ефектів. При експериментальній метіоніновій гіпергомоцистеїнемії, в тварин 2-ї групи рівні АЛТ вірогідно вищі ($p < 0,05$) ніж у щурів 1-ї та 3-х груп, а саме в 1,28 і 1,23 рази, відповідно (Рис. 1). Стосовно активності АсАТ реєструється практично аналогічна тенденція.

Серед маркерів запалення слизової оболонки тонкої кишки щурів ми акцентували свою увагу на малоновому діальдегіді (МДА), еластазі і кислій фосфатазі. Активність еластази у слизовій оболонці тонкої кишки щурів усіх груп вірогідно не змінювалася ($p > 0,05$) (Табл. 3).

Активність кислій фосфатази (КФ) як маркера проникності мембран з високою вірогідністю ($p < 0,001$) була вища у тварин другої групи з некорегованою експерименталь-

ною гіпергомоцистеїнемією. Порівняно з групою здорового контролю, активність цього ферменту виросла на 64%, а при зрівнянні з тваринами 3 групи, в яких проводилася корекція ГГЦ холіном та вітаміном D, активність КФ була вищою на 52%. Вірогідної різниці в показниках вищезгаданого маркера у тварин 1-ї та 3-ї груп не спостерігалося.

Ріст концентрації малонового діальдегіду в кишкових гомогенатах щурів з метіоніновою ГГЦ (2-га група) свідчить про інтенсифікацію процесу перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці тонкої кишки. Вміст МДА достовірно підвищувався за гіпергомоцистеїнемії (група 2), особливо в порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,001$). Збагачення дієти холіном та вітаміном D (група 3) суттєво нормалізувало цей

Таблиця 3

Показники запалення в гомогенатах слизової оболонки тонкого кишечника щурів на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

Групи тварин	МДА (нмоль/мг білка)	Кисла фосфатаза (нкат/кг)	Еластаза (Од/кг)
Контрольна група n=12	1,95±0,17	2,55±0,19	14,85±0,88
2. Метіонінова модель ГГЦ, n=12	3,35±0,21 $p_1 < 0,001$	4,19±0,28 $p_1 < 0,001$	17,62±1,16 $p_1 > 0,05$
Метіонінова модель ГГЦ та її корекція холіном та вітаміном D, n=12	2,15±0,13 $p_2 < 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,76±0,11 $p_2 < 0,05$ $p_1 > 0,05$	15,35±0,52 $p_2 > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка: 1 Од=0,0167мк-кат/кг

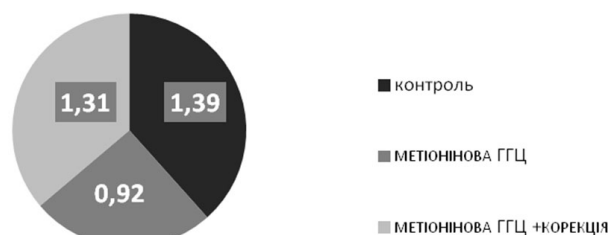


Рис.2

Стан антиоксидантного захисту тонкого кишечника щурів на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції (%)

Примітка: * - активність СОД виражали як % гальмування утворення супероксидного радикалу на 1 мг білка

показник ($p < 0,05$).

Як відомо, ГГЦ та дефіцит вітаміну D в організмі впливають на виникнення оксидативного стресу. Дані цього дослідження показали вірогідне посилення ($p < 0,05$) активності супероксиддисмутази в 3-й групі тварин, де проводилася корекція гіпергомоцистеїнемії, порівняно з 2-ю групою, де корекція ГГЦ не проводилася. Різниця між показника-

ми в цих експериментальних групах склала 42% (Рис. 2).

На тлі модельованої метіонінової ГГЦ у тканинах ясен щурів 2 групи спостерігали високо достовірне підвищення вмісту МДА - в 2,3 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровим контролем (1-ша група) та в 1,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із 3-ю групою тварин (Табл. 4). Зниження активності СОД - у 2,3 рази ($p < 0,001$) та зріст активності катепсину D ($p < 0,001$) також підтверджують наявність вираженої запальної реакції у пародонті. Збагачення дієти холіном та вітаміном D (група 3) нормалізувало вищевказані показники.

Показник резорбції кістки альвеолярного паростку в щурів на тлі гіпергомоцистеїнемії (група 2), який розраховували за ступенем оголення коренів молярів, склав 36,77 1,08 %, що вірогідно вище показника атрофії кістки в інтактних щурів (група 1) - 27,59 0,58% ($p < 0,05$) та щурів 3 групи з корегованою ГГЦ ($p < 0,05$) (Рис.3).

Таблиця 4

Біохімічні показники в гомогенатах ясен щурів на фоні метіонінової ГГЦ і недостатності вітаміну D та її корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	МДА (нмоль/мг білка)	СОД (%)	Катепсин D (од.)
Контрольна група, n=12	2,97±0,42	43,3±1,59	0,097±0,006
2. Метіонінова модель ГГЦ, n=12	6,73±0,29 $p_1 < 0,001$	17,0±1,62 $p_1 < 0,001$	0,212±0,008 $p_1 < 0,001$
Метіонінова модель ГГЦ та її корекція холіном та вітаміном D, n=12	3,57±0,37 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	39,4±1,76 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,125±0,004 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

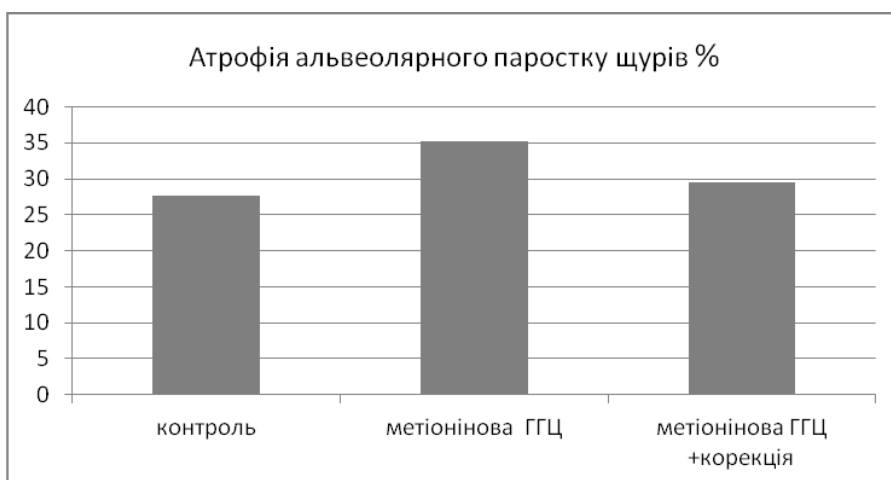


Рис 3

Атрофія пародонтальних альвеол (%) на фоні змін в печінці і тонкому кишечнику під впливом метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

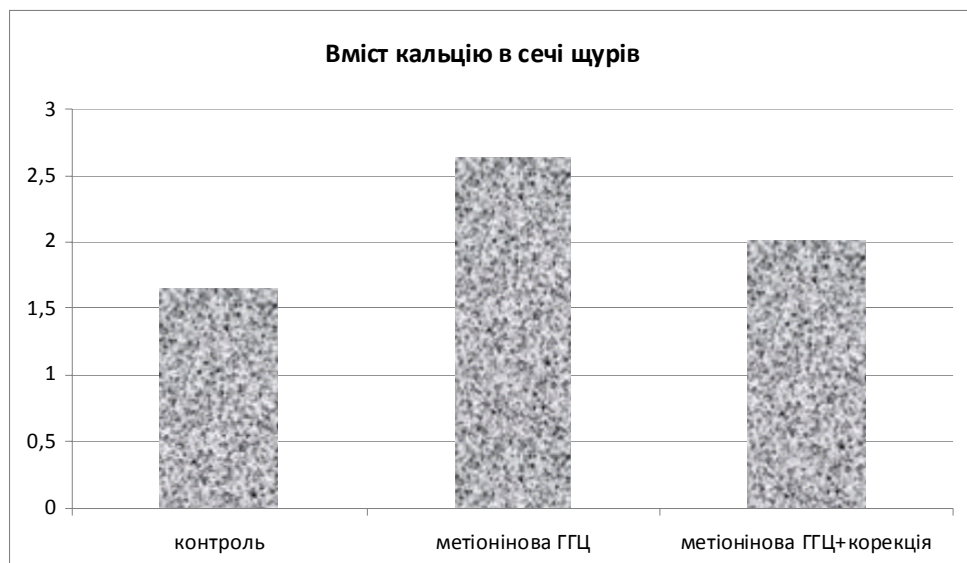


Рис 4.

Кількість виведення кальцію з організму щурів із сечею (ммоль/л) на фоні метіонінової гіпергомоцистеїнемії і недостатності вітаміну D та її корекції

У тварин 2 групи спостерігається виражене виведення кальцію зі сечею, а саме на 60% більше, ніж у тварин контрольної групи та на 23 % більше, ніж у тварин 3 групи (Рис. 4).

Висновки

Проведене нами експериментальне дослідження підтвердило результати попередніх досліджень, що за тривалої метіонінової ГГЦ у щурів виникає помірне ураження пародонту, що віддалено нагадує клінічну картину генералізованого пародонтиту легкого ступеня важкості у людей. У експериментальних тварин гіпергомоцистеїнемія викликає низку аберацій в крові, кишечнику та печінці (високий рівень гомоцистеїну, оксидативний стрес, інтенсифікація ПОЛ, зниження рівня вітаміну D, зміну активності ензимів печінки тощо). Збагачення дієти холіном та вітаміном D відчутно зни-

жує вказані порушення, а саме: попереджує виникнення процесів резорбції в альвеолах щелеп, покращує стан тонкого кишечника і печінки. Збільшення виведення кальцію з організму щурів із сечею вказує на порушення кісткового метаболізму, що може бути наслідком дефіциту кальцію в тварин з ГГЦ.

Перспективи подальших досліджень.

Взаємозв'язок між ротовою порожниною, тонким кишечником й печінкою існує, що і підтвердило наше дослідження, проте, відповіді на те, яка патологія у цій тріаді передує і викликає ланцюгову реакцію, сказати складно.

Наведені наративи з проблем осі "рот-кишечник-печінка" дають надію на можливий новий практичний крок в стоматології.

Конфлікт інтересів: немає.

Інформація про фінансування: немає.

STUDY OF THE EFFECT OF METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION WITH CHOLINE AND VITAMIN D ON THE CONDITION OF THE PERIODONTIUM, SMALL INTESTINE, AND LIVER OF RATS

Introduction

In recent years, there have been reports of a clinical relationship between periodontitis, intestinal and liver diseases of the human body, the so-called "oral-intestinal-hepatic axis",

although the causal mechanism of such an "association" is still unclear [1].

As it is known, one of the insufficiently studied causes of the occurrence of many organ pathologies, including intestines and liver, is

hyperhomocysteinemia (HHcy) and vitamin D deficiency, both in a provoking pathological tandem and individually [2]. In our previous experimental studies on laboratory rats [3,4,5], we highlighted the association between some dental pathologies and elevated levels of homocysteine (Hcy) and vitamin D content in the human body. We were interested in whether there is a complex relationship between HHcy, vitamin D content, oral health, and pathology of the small intestine and liver in laboratory rats, the presence of which opens perspectives for further research. The study aims to investigate the functional state of the liver, small intestine, and periodontium of rats against the background of long-term methionine-induced HHcy and vitamin D deficiency and its correction with choline and vitamin D.

Material and Methods

The experiments were conducted in accordance with Law of Ukraine No. 3447-IV dated 21.02.2006 "On the Protection of Animals from Cruelty" and the current requirements for the humane treatment of experimental animals [6] adopted by the "European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other for a scientific purpose" (Strasbourg, 1987) [7], DPC of the Ministry of Health of Ukraine, in compliance with the rules introduced by the Bioethics Committee of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov.

The study, lasting 8 weeks, was conducted on 36 adult rats of both sexes, 5 months old, inbred breeding, weighing 160-220 g. The method of reproducing the experimental HHcy and its correction was described in detail earlier [5]. Animals were divided into 3 groups: 1st group - intact control, 2nd - animals with methionine HHcy, and 3rd group - animals in which HHcy was corrected with choline and vitamin D. Reproduction of the experimental model took place by current recommendations, and lasted 4 weeks. For the next four weeks, all rats were on a standard vivarium diet, during which only the animals were observed for the

progression of more pronounced pathology. At the end of the experiment, after taking urine, in which the content of total calcium was determined, laboratory animals of all groups were removed from the experiment under thiopental anesthesia, and blood was taken from the heart for biochemical studies. Homogenates were made from fragments of the small intestine and gums, and morphometric studies were performed on skeletonized alveolar sprouts in the area of the molars of the lower jaws of the right side.

In the blood plasma of experimental animals, the level of homocysteine was studied using the competitive immunoassay method with ECLIA electrochemiluminescence detection on the Cobas 6000 analyzer with the Roche Diagnostics (Switzerland) test system. The measurement range was 3.0-50.0 $\mu\text{mol/l}$. Vitamin D (25-hydroxyvitamin D (25-OH D)) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay method on solid sorbent "ELISA", analyzer and test system "EUROIMMUN" (Germany), the measurement range was 0-4800 IU/l. Biochemical markers that characterize the state of the liver were determined by well-known methods: total protein, malondialdehyde - by reaction with thiobarbituric acid, cathepsin D - by reaction with hemoglobin, alanine aminotransferase (AlAT) and aspartate aminotransferase (AST) [8,9,10].

Isolated fragments of the small intestine and gums were washed and homogenized using 50 mM Tris HCl buffer (pH 7.4) containing 1.15% KCl. The homogenate was centrifuged at 4°C for 10 minutes, and its supernatant was stored at -8°C and used to evaluate biochemical parameters: elastase activity [11], acid phosphatase - for the formation of inorganic phosphate, the content of malondialdehyde [8], cathepsin D [9] and the state of the antioxidant system (SOD activity) - by reaction with quercetin [12]. Morphometric studies were performed on the lower jaws after mechanical removal of soft tissues (with previous one-day exposure in 5% NaOH solution) according to the method described in previous studies [4]. Statistical processing of the results was

performed for average values according to Student's t-test [13]. Results are presented as $M \pm m$.

Results and Discussion

As in previous experiments [3, 5], according to the data given in the Table. 1, the highest level of Hc was registered in the 2nd group of animals (methionine HHcy), which differed with a high degree of probability ($p < 0.001$) from the indicators in the control group, in which it was 1.8 times lower, which indicates methodological reproduction models of methionine hyperhomocysteinemia. The effectiveness of our method of HHcy correction with choline and vitamin D is evidenced by the probable difference in the indicators of this marker between the 2nd and 3rd groups ($p < 0.05$), which decreased by ~ 1.4 times.

The Table. 2 shows that at the end of the experiment, the level of total protein in the blood of animals of all groups was practically the same, and no statistical difference was observed between the groups.

In the blood serum of rats of the 2nd group of "methionine HHcy" there was a 30% increase

in the content of MDA ($p < 0.05$) in comparison with the 1st group of healthy controls and by 27% in comparison with the 3rd group of rats in which hyperhomocysteinemia was corrected. The destruction and destruction of cell membranes due to the accumulation of free radical oxidation products in the blood of experimental animals is accompanied by an increase in the activity of the lysosomal enzyme cathepsin D - by 1.7 and 1.6 times ($p < 0.001$), respectively, with the control and 3rd experimental groups (Table 2).

An increase in the activity of such enzymes as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the blood plasma is a reliable indicator of liver damage and indicates some violation of the integrity of hepatocytes, as it is known that an increase in the activity of these enzymes, and especially ALT, occurs much earlier than other obvious signs of negative effects. As shown in Fig. 1, with experimental methionine hyperhomocysteinemia, the levels of ALT in animals of the 2nd group are probably higher ($p < 0.05$) than in rats of the 1st

Table 1
Levels of homocysteine (Hz), vitamin D in blood serum of rats ($M \pm m$) against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

Groups of animals	Hcy ($\mu\text{mol/l}$)	Vitamin D (nmol/l)
1. The control n=12	6.23 ± 0.65	31.98 ± 1.38
2. Methionine model HHcy, n=12	11.35 ± 0.75 $p_1 < 0.001$	23.55 ± 1.30 $p_1 < 0.05$
3. Methionine model HHcy and its correction with choline and vitamin D, n=12	7.97 ± 0.83 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.05$	31.75 ± 2.39 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.05$

Note: in this and the following tables, a probable ($p < 0.05$) and highly probable ($p < 0.001$) difference between groups is marked, $p_{1,2}$ - numbers indicate comparison groups

Table 2
Biochemical indicators of blood serum of rats characterizing the state of the liver ($M \pm m$) against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

Groups of animals	Total protein (g/l)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	Cathepsin D (units)
1. The control n=12	72.6 ± 4.54	10.3 ± 0.45	0.044 ± 0.004
2. Methionine model HHcy, n=12	68.8 ± 5.94	13.3 ± 0.76 $p_1 < 0.05$	0.075 ± 0.006 $p_1 < 0.001$
3. Methionine model HHcy and its correction with choline and vitamin D, n=12	70.9 ± 5.65	10.6 ± 0.69 $p_2 < 0.05$ $p_1 > 0.05$	0.047 ± 0.005 $p_2 < 0.001$ $p_1 > 0.05$

Note: * - cathepsin D was expressed in units of optical density per 1 mg of protein in 10 min

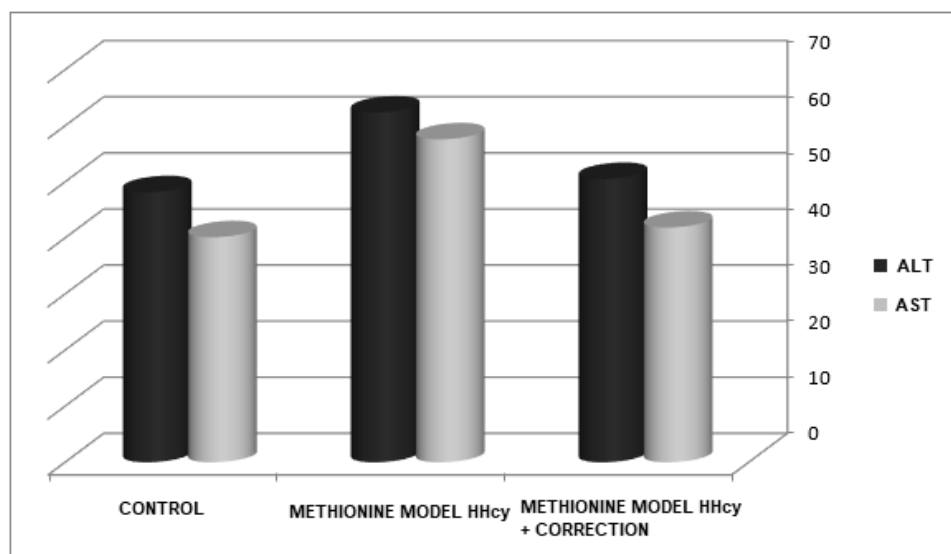


Figure 1

Levels of ALT and AST in blood serum of rats (nmol/ml/min) against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

and 3rd groups, namely in 1.28 and 1, 23 times respectively. About the activity of AsAT, an almost similar trend is registered.

Among the markers of inflammation of the mucous membrane of the small intestine of rats, we focused our attention on malondialdehyde (MDA), elastase and acid phosphatase. Table 3 shows that the activity of elastase in the mucous membrane of the small intestine of rats of all groups probably did not change ($p < 0.05$).

The activity of acid phosphatase (AC), as a marker of membrane permeability, with high probability ($p < 0.001$) was higher in animals of the second group with uncorrected experimental hyperhomocysteinemia. In comparison with the healthy control group, the activity of this enzyme increased by 64%, and in comparison with the animals of the 3 groups, in which the correction of HHcy with choline and vitamin D was carried

out, the activity of CF was higher by 52%. A probable difference in the indicators of the above-mentioned marker was not observed in the animals of the 1st and 3rd groups.

An increase in the concentration of malondialdehyde in the intestinal homogenates of rats with methionine HHcy (2nd group) indicates the intensification of the process of lipid peroxidation in the mucous membrane of the small intestine. The content of MDA significantly increased in hyperhomocysteinemia (group 2), especially in comparison with the control group of animals ($p < 0.001$). Enrichment of the diet with choline and vitamin D (group 3) significantly normalized this indicator ($p < 0.05$).

As is well known, HHcy and vitamin D deficiency in the body affect the occurrence of oxidative stress. The data of this study showed a probable increase ($p < 0.05$) of superoxide

Table 3

Indicators of inflammation in homogenates of the mucous membrane of the small intestine of rats against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

Groups of animals	MDA (nmol/mg protein)	Acid phosphatase (ncat h/kg)	Elastase (Unit/kg)
1. The control n=12	1.95±0.17	2.55±0.19	14.85±0.88
2. Methionine model HHcy, n=12	3.35±0.21 $p_1 < 0.001$	4.19±0.28 $p_1 < 0.001$	17.62±1.16 $p_1 > 0.05$
3. Methionine model HHcy and its correction with choline and vitamin D, n=12	2.15±0.13 $p_2 < 0.05$ $p_1 > 0.05$	2.76±0.11 $p_2 < 0.05$ $p_1 > 0.05$	15.35±0.52 $p_2 > 0.05$ $p_1 > 0.05$

Note: 1 unit=0.0167 μ -cat/kg

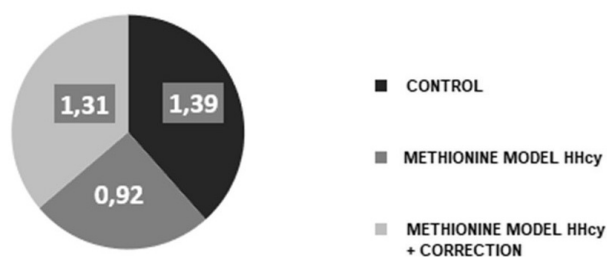


Figure 2

The state of antioxidant protection of the small intestine of rats against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction (%)

Note: * - SOD activity was expressed as % inhibition of superoxide radical formation per 1 mg of protein

dismutase activity in the 3rd group of animals, where hyperhomocysteinemia was corrected, compared to the 2nd group, where the GHZ correction was not carried out. The difference between the indicators in these experimental groups was 42% (Fig. 2).

The Table 4 presents that on the background of simulated methionine HHcy in

the gingival tissues of rats of group 2, a highly reliable increase in MDA content is observed - by 2.3 times ($p < 0.001$) compared to the healthy control (group 1) and by 1.9 times ($p < 0.05$) in comparison with the 3rd group of animals. A decrease in the activity of SOD - by 2.3 times ($p < 0.001$) and an increase in the activity of cathepsin D ($p < 0.001$) also confirm the presence of a pronounced inflammatory reaction in the periodontium. Enrichment of the diet with choline and vitamin D (group 3) normalized the above indicators.

The rate of bone resorption of the alveolar sprout in rats on the background of hyperhomocysteinemia (group 2), which was calculated by the degree of molar root exposure, was 36.77 $\pm$ 1.08%, which is probably higher than the rate of bone atrophy in intact rats (group 1) - 27.59 $\pm$ 0.58% ($p < 0.05$) and rats of 3 groups with corrected GHZ ($p < 0.05$) (Fig. 3).

As can be seen from Figure 4, the animals

Table 4
Biochemical parameters in rat gingival homogenates against the background of methionine GHZ and vitamin D deficiency and its correction ($M \pm m$)

Groups of animals	MDA (nmol/mg protein)	SOD (%)	Cathepsin D (units)
1. The control n=12	2.97 $\pm$ 0.42	43.3 $\pm$ 1.59	0.097 $\pm$ 0.006
2. Methionine model HHcy, n=12	6.73 $\pm$ 0.29 $p_1 < 0.001$	17.0 $\pm$ 1.62 $p_1 < 0.001$	0.212 $\pm$ 0.008 $p_1 < 0.001$
3. Methionine model HHcy and its correction with choline and vitamin D, n=12	3.57 $\pm$ 0.37 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.05$	39.4 $\pm$ 1.76 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.05$	0.125 $\pm$ 0.004 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.05$

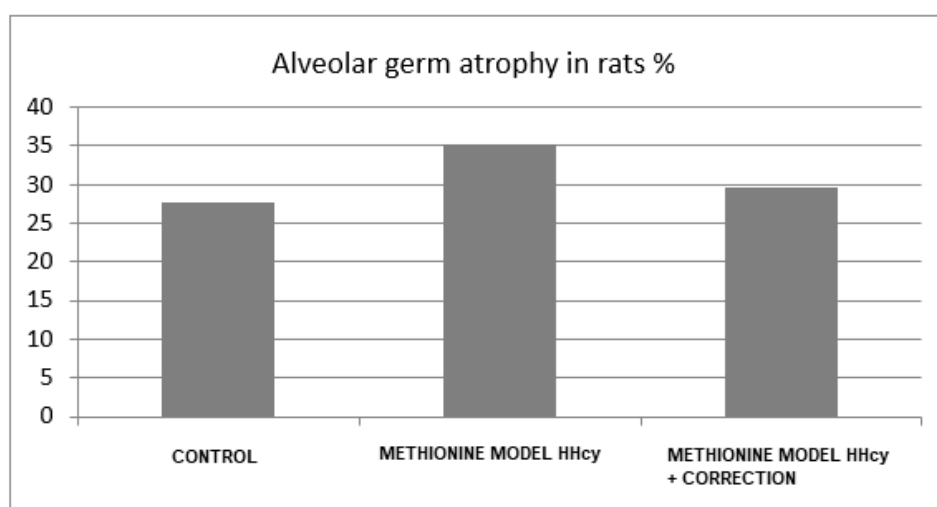


Figure 3

Atrophy of periodontal alveoli (%) against the background of changes in the liver and small intestine under the influence of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

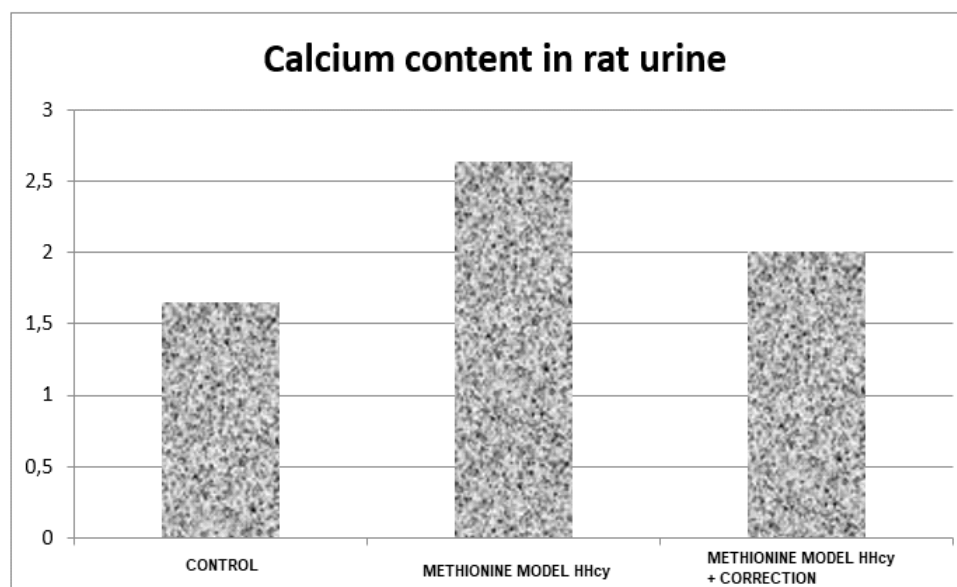


Figure 4

The amount of calcium excretion from the body of rats with urine (mmol/l) against the background of methionine hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and its correction

of group 2 have a marked excretion of calcium with urine, namely 60% more than the animals of the control group and 23% more than the animals of the 3rd group.

Conclusions

The experimental study confirms the data of our previous studies that long-term methionine HHcy in rats is accompanied with moderate periodontal damage, which remotely resembles the clinical picture of generalized periodontitis of a mild degree of severity in humans. In experimental animals, hyperhomocysteinemia causes several aberrations in the blood, intestines, and liver (high level of homocysteine, oxidative stress, intensification of Lipid peroxidation (LPO), decreased vitamin D levels, changes in the activity of liver enzymes, etc.). Enrichment of the diet with choline and vitamin D significantly reduces the indicated disorders, namely: prevents the occurrence of resorption processes in the alveoli of the jaws, and improves the condition of the small intestine and liver. Increased excretion of calcium from the body of rats with urine indicates a violation of bone metabolism, which may be a consequence of calcium deficiency in animals with HHcy.

Prospects for further research.

Thus, there is a relationship between the oral cavity, the small intestine, and the liver, which was confirmed by our research. However, it is difficult to answer which pathology in this triad precedes and causes a chain reaction.

The given narratives about the problems of the "mouth-intestine-liver" axis give hope for a possible new practical step in dentistry.

Conflict of interest. There is none.

Funding information. There is none.

References

1. Albuquerque Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral gut liver axis. *Periodontology* 2000. 2022;89(1):125-141.
2. Kutelmakh OI. Relationship between vitamin D, homocysteine and dental diseases (literature review). *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2019;12(1):104-112. (In Ukrainian).
3. Kutelmakh OI, Lutsyuk MB, Lesyk RB, Kutelmakh YuO. Biochemical indicators of blood and alveolar bone homogenate of female rats under the influence of long-term methionine hyperhomocysteinemia and its correction with choline and vitamin D. *ECPB* 2019;4(88):22-28. (In Ukrainian).
4. Kutelmakh OI. Assessment of Dental Status in Rats with Experimental Hyperhomocysteinemia and its Correction with Choline and Vitamin D. *ECPB*. 2019;2(86): 66-71. (In Ukrainian).

5. Kutelmakh OI, Lutsyuk MB, Lesik RB, Popova OI., Kutelmakh YuO. Effect of Experimental Hyperhomocysteinemia and its Correction by Choline and Vitamin D on the Biochemical Indicators of the Female rats. ECPB. 2019; 1(85): 72-77. (In Ukrainian).
6. Kozhemyakin YM, Khromov OS, Filonenko MA, Sayretdinova GA. Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them. Kyiv; 2002. (In Ukrainian)
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasburg, France: Council of Europe: Publication and Documents Division; 1987.
8. Draper HH, Squires EJ, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. Free Radical Biology and Medicine. 1993;15(4):353-63.
9. Krizek T, Kubickova A. Microscale separation methods for enzyme kinetics assays. Analytical and bioanalytical chemistry. 2012;403:2185-95.
10. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. 3th ed. USA: Columbia University Press; 1989.
11. Visser L, Blout ER. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology. 1972;268(1):257-60.
12. Mirsa H.P. The role of super oxide anion in the antioxidation of epinefrine and simple assay for superoxide dismutase / H.P. Mirsa, Y Fredovich // IAMA. - 1972. - Vol. 247 (10): 3170-75.
13. Armitage P, Berry G, Matthews JN. Statistical methods in medical research. USA: New Jersey, John Wiley & Sons; 2008.



СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ТА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ЗА НАЯВНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

Ковальчук Р.А. ORCID: 0000-0001-6093-0689

Баган У.Р. ORCID: 0000-0002-5790-2705

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра сімейної медицини ФПДО

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, артеріальна гіпертензія, перенесений COVID-19, структурно-функціональний стан міокарда, активність системного запалення

Для цитування: Ковальчук Р.А., Баган У.Р. Структурно-функціональний стан міокарда та активність системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії та перенесеного COVID-19. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 75-92.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.075>

Для кореспонденції: Баган Ульяна Романівна, асистент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: ulyana_bagan@ukr.net

Стаття надійшла: 2.04.2024 **Прийнята до друку:** 19.05.2024

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM AND SYSTEMIC INFLAMMATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN THE PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVIOUS COVID-19

Rostyslav Kovalchuk ORCID: 0000-0001-6093-0689

Uliana Bagan ORCID: 0000-0002-5790-2705

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Department of FPE Family Medicine, Lviv, Ukraine

Keywords: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, arterial hypertension, COVID-19, structural and functional state of the myocardium, activity of systemic inflammation

For citation: Kovalchuk R., Bagan U. Structural and functional state of the myocardium and systemic inflammation activity in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in the presence of arterial hypertension and previous COVID-19. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):75-92. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.075>

For correspondence: Bagan Uliana, assistant of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: ulyana_bagan@ukr.net

Received: April 2, 2024 **Accepted:** May 19, 2024

Реферат

Мета. З'ясувати особливості структурно-функціонального стану міокарда та проявів системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності таких чинників ризику як артеріальна гіпертензія й перенесений COVID-19.

Матеріал і методи. У дослідження включено 68 пацієнтів зі STEMI у віці від 45 до 83 років (середній вік $63,80 \pm 9,30$ роки), яким упродовж 24 годин з моменту виникнення клінічних проявів було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання із стентуванням інфарктноз'язаної коронарної артерії. Частка чоловіків склала 71,43 (60,36-81,33) %, жінок - 28,57 (18,67-39,64) %. Артеріальна гіпертензія була наявна

Abstract

Aim. The research aims to identify the features of the structural and functional state of the myocardium and manifestations of systemic inflammation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the presence of such risk factors as arterial hypertension and COVID-19.

Material and Methods. The study included 68 patients with STEMI aged 45 to 83 years (mean age $63,80 \pm 9,30$ years) who underwent primary percutaneous coronary intervention with stenting of the infarcted coronary artery within 24 hours of the onset of clinical manifestations. The proportion of men was 71,43 (60,36-81,33) %, women - 28,57 (18,67-39,64) %. Hypertension was present in 46 patients, and a history of COVID-19 in 26 (67,64 (56,14-

у 46 осіб, COVID-19 в анамнезі - у 26 (67,64 (56,14-78,17) % та 38,24 (27,12-50,01) % серед усіх обстежених відповідно); 17 пацієнтів мали обидва чинники ризику, їх частка в загальній вибірці складала 25,00 (15,51-35,90) %. Усім пацієнтам здійснювались загальноприйняті обстеження згідно локальних клінічних протоколів. Додатково визначався вміст у крові натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та С-реактивного протеїну, а також проводилось ультразвукове обстеження серця - на стаціонарному етапі лікування та через 6 тижнів спостереження. Результати оцінювали із застосуванням описових методів статистичного аналізу (середнє арифметичне та його стандартне відхилення; медіана та проценти, частки та їхні 95 % довірчі інтервали, розраховані за методами Вальда та Фішера), непарного критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном.

Результати й обговорення. У більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією при поступленні в стаціонар з приводу STEMI наявне патологічне ремоделювання міокарда, яке у 32,61 (19,97-46,69) % випадків представлене концентричною гіпертрофією, а в 26,09 (14,56-39,59) % - концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. В цих осіб на момент госпіталізації достовірно знижена фракція викиду лівого шлуночка ($50,00 \pm 9,40$ %; $p < 0,001$) і вищий від референтних значень вміст у крові NT-proBNP (0,50 (0,30; 3,30) нг/мл) та С-реактивного протеїну (8,98 (2,30; 18,60) МО/мл, $p < 0,05$). Упродовж 6 тижнів спостереження фракція викиду лівого шлуночка зросла до $55,30 \pm 6,80$ % ($p = 0,003$), рівень С-реактивного протеїну набув нормальних значень (2,25 (2,30; 3,20) МО/мл, $p < 0,001$), однак практично не змінився вміст у крові NT-proBNP (0,50 (0,40; 1,30) нг/мл, $p = 0,19$), що свідчить про збереження проявів серцевої недостатності в цих пацієнтів. Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та фракцією викиду за наявності артеріальної гіпертензії обернений і слабкий ($r = -0,29$; $p = 0,06$). У пацієнтів, що перенесли COVID-19, нормальну геометрію лівого шлуночка при госпіталізації відмічено лише в 23,08 (9,24-40,84) % випадків; переважали, як і в осіб з артеріальною гіпертензією, концентрична гіпертрофія (42,31 (24,34-61,40) % випадків) та концентричне ремоделювання (у 34,62 (17,90-53,58) % хворих). У динаміці спостереження фракція викиду лівого шлуночка у цієї категорії пацієнтів, достовірно знижена на момент поступлення в стаціонар ($48,50 \pm 9,00$ %, $p < 0,001$), а також децю менша, ніж в осіб з артеріальною гіпертензією ($p = 0,43$), зростала до $51,00 \pm 9,80$ % ($p = 0,20$); значення С-реактивного протеїну нормалізувались, знижуючись від 8,20 (5,30; 14,30) до 2,25 (1,30; 2,60) МО/мл ($p = 0,006$); вміст у крові NT-proBNP, який при госпіталізації достовірно перевищував норму та відповідні значення у хворих з артеріальною гіпертензією ($p = 0,039$), статистично значуще зменшувався (від 0,61 (0,30; 1,30) до 0,55 (0,40; 0,80) нг/мл, $p = 0,021$), що вказує на відчутніше відновлення функції міокарда за наявності перенесеного COVID-19, у порівнянні з таким чинником ризику як ар-

78,17) % and 38,24 (27,12-50,01) %; 17 patients had both risk factors, their proportion in the total sample was 25,00 (15,51-35,90) %. All patients underwent conventional examinations in accordance with local clinical protocols. In addition, the blood levels of natriuretic peptide (NT-proBNP) and C-reactive protein were determined, and an ultrasound examination of the heart was performed at the inpatient stage of treatment and after 6 weeks of follow-up. The results were evaluated using descriptive statistical analysis (arithmetic mean and its standard deviation; median and percentile, proportions and their 95 % confidence intervals calculated using the Wald and Fisher methods), unpaired Student's t-test, and Pearson correlation analysis.

Results and Discussion. Most patients with hypertension on admission to the hospital for STEMI have pathological myocardial remodeling, which in 32,61 (19,97-46,69) % of cases is represented by concentric hypertrophy, and in 26,09 (14,56-39,59) % - by concentric left ventricular remodeling. At the time of hospitalization, these patients had a significantly reduced left ventricular ejection fraction ($50,00 \pm 9,40$ %; $p < 0,001$) and higher than the reference values of NT-proBNP (0,50 (0,30; 3,30) ng/ml) and C-reactive protein (8,98 (2,30; 18,60) IU/ml, $p < 0,05$). During 6 weeks of observation, the left ventricular ejection fraction increased to $55,30 \pm 6,80$ % ($p = 0,003$), the level of C-reactive protein reached normal values (2,25 (2,30; 3,20) IU/mL, $p < 0,001$), but the blood level of NT-proBNP (0,50 (0,40; 1,30) ng/mL, $p = 0,19$) remained practically unchanged, indicating the persistence of heart failure in these patients. The correlation between NT-proBNP and ejection fraction in the presence of hypertension is inverse and weak ($r = -0,29$; $p = 0,06$). In patients with COVID-19, normal left ventricular geometry at hospitalization was noted in only 23,08 (9,24-40,84) % of cases; concentric hypertrophy (42,31 (24,34-61,40) % of cases) and concentric remodeling (34,62 (17,90-53,58) % of patients) prevailed, as in patients with hypertension. In the dynamics of observation, the left ventricular ejection fraction in this category of patients, which was significantly reduced at the time of admission to the hospital ($48,50 \pm 9,00$ %, $p < 0,001$), and also slightly lower than in patients with arterial hypertension ($p = 0,43$), increased to $51,00 \pm 9,80$ % ($p = 0,20$); C-reactive protein values were normalized, decreasing from 8,20 (5,30; 14,30) to 2,25 (1,30; 2,60) IU/mL ($p = 0,006$); the blood content of NT-proBNP, which at hospitalization significantly exceeded the norm and the corresponding values in patients with hypertension ($p = 0,039$), statistically significantly decreased (from 0,61 (0,30; 1,30) to 0,55 (0,40; 0,80) ng/ml, $p = 0,021$), indicating a more significant recovery of myocardial function in the presence of COVID-19 compared with such a risk factor as hypertension. The use of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors (dapagliflozin or empagliflozin) as part of complex treatment contributed

теріальна гіпертензія. Застосування в складі комплексного лікування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (дапагліфлозину чи емпагліфлозину) сприяло досягненню кращих результатів щодо геометрії лівого шлуночка та значень NT-proBNP й C-реактивного протеїну, в порівнянні з особами, які не приймали вказаних лікарських засобів, однак достовірних відмінностей між цими категоріями пацієнтів не отримано.

Висновки. Патологічне ремоделювання міокарда (з переважанням концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання лівого шлуночка), притаманне пацієнтам з артеріальною гіпертензією, погіршує (згідно динаміки вмісту в крові NT-proBNP) за наявності STEMI перебіг раннього післяінфарктного періоду, сприяючи збереженню проявів серцевої недостатності. У пацієнтів, що перенесли COVID-19, на момент появи STEMI реєструються концентрична гіпертрофія (майже в половини хворих) та концентричне ремоделювання (практично в третини осіб) лівого шлуночка, що супроводжується значнішим зниженням фракції викиду лівого шлуночка та достовірно вищими значеннями NT-proBNP, у порівнянні з пацієнтами з артеріальною гіпертензією ($p=0,50$ та $p=0,039$, відповідно). Перенесений COVID-19 слід розглядати, поряд з артеріальною гіпертензією, важливим чинником ризику несприятливого перебігу STEMI.

Вступ

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з елевациєю сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) є однією із найзагрозливіших форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що нерідко призводить до летальних наслідків та вимагає невідкладного медичного втручання. Наявність таких чинників ризику (ЧР) як артеріальна гіпертензія (АГ) та перенесений COVID-19 значно ускладнює перебіг захворювання та впливає на структурно-функціональний стан міокарда, погіршуючи прогноз пацієнта.

АГ, яка часто супроводжує перебіг ГІМ, сприяє ремоделюванню лівого шлуночка (ЛШ), що в подальшому призводить до розвитку серцевої недостатності (СН). Згідно результатів досліджень, АГ не асоціюється з більшими розмірами інфаркту чи з вираженішою мікросудинною обструкцією після первинної перкутанної коронарної інтервенції при STEMI [1]. Однак, наявна в багатьох пацієнтів з ГІМ, АГ пов'язана з вищими показниками смертності та захворюваності - як у ранній, так і в довгостроковій перспективі [2].

Значно вплинула на особливості пере-

to better results in left ventricular geometry and NT-proBNP and C-reactive protein values compared with patients who did not take these drugs, but no significant differences were obtained between these categories of patients.

Conclusions. Pathologic myocardial remodeling (with predominance of concentric hypertrophy and concentric remodeling of the left ventricle), inherent in patients with hypertension, worsens (according to the dynamics of NT-proBNP in the blood) the course of the early postinfarction period in the presence of STEMI, contributing to the preservation of heart failure. In patients with COVID-19, at the time of STEMI, concentric hypertrophy (in almost half of patients) and concentric remodeling (in almost a third of patients) of the left ventricle are recorded, accompanied by a significant decrease in left ventricular ejection fraction and significantly higher NT-proBNP values compared with patients with hypertension ($p=0,50$ and $p=0,039$, respectively). COVID-19 should be considered, along with arterial hypertension, an important risk factor for adverse STEMI.

бігу ГІМ пандемія COVID-19: коронавірусна хвороба зменшила кількість госпіталізацій, проте смертність серед пацієнтів із STEMI зросла [3]. З'ясувалось, що COVID-19 значно підвищує ризик виникнення ГІМ та ішемічного інсульту, причому цей ризик є найбільшим упродовж першого тижня інфекції [4, 5].

COVID-19 має декілька механізмів впливу на серцево-судинну систему. При потраплянні в організм вірус SARS-CoV-2 здійснює пряму кардіоміоцитотоксичну дію шляхом експресії ангіотензинперетворювального ферменту 2 на клітинах міокарда. Коронавірус зумовлює появу ендотеліальної і мікросудинної дисфункції. Поряд з цим, за наявності вірусу SARS-CoV-2 виникає дезадаптивна відповідь імунної системи - цитокінівий шторм. Надлишок прозапальних цитокінів може призвести до запалення судин, міокарда, нестабільності бляшок, гіперкоагуляції. Найчастішими серцево-судинними проявами COVID-19 є міокардит, інфаркт міокарда (ІМ), аритмії, серцева недостатність (СН), артеріальна та венозна тромбоемболія, кардіогенний шок [5-8]. Пацієнти з COVID-19, які

перенесли ГІМ і вижили, мають високий ризик появи несприятливих серцево-судинних подій та підвищену смертність, порівняно з загальною популяцією [6], про що свідчить аналіз результатів довгострокових спостережень за такими особами під час пандемії [7, 9].

Отже, дослідження структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з ГІМ за наявності таких чинників ризику як АГ та перенесений COVID-19 є важливим внеском у розуміння патофізіологічних процесів, які супроводжують перебіг хвороби, і створює підґрунтя для оптимізації менеджменту цієї категорії хворих. Важливим за цих умов є з'ясування проявів системного запалення, зростання активності якого на сьогодні є визнаним маркером несприятливого перебігу ІХС. Проведене дослідження, таким чином, є доцільним, оскільки спрямоване на вирішення актуальних завдань медицини.

Мета роботи: з'ясувати особливості структурно-функціонального стану міокарда та проявів системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST за наявності таких чинників ризику як артеріальна гіпертензія й перенесений COVID-19.

Матеріал і методи

Дослідження виконувалось упродовж 2023-2024 років на базі відділення кардіології та реперфузійної терапії Лікарні Святого Пантелеймона, а також інфарктного відділення Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради "Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр".

Обстеження пацієнтів здійснювалось після отримання їх письмової згоди, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів та було схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових тво-

рів від 23 січня 2023 року).

У дослідження включено 68 пацієнтів зі STEMI у віці від 45 до 83 років (середній вік $63,80 \pm 9,30$ роки), яким упродовж 24 годин з моменту виникнення клінічних проявів було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ) із стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії. Частка чоловіків склала 71,43 (60,36-81,33)%, жінок - 28,57 (18,67-39,64)%. АГ була наявна у 46 осіб, COVID-19 в анамнезі - у 26 (67,64 (56,14-78,17)% та 38,24 (27,12-50,01)% серед усіх обстежених відповідно); 17 пацієнтів мали обидва фактори ризику, їх частка в загальній вибірці складала 25,00 (15,51-35,90)%.

Усім пацієнтам здійснювались загальноприйняті обстеження згідно локальних клінічних протоколів. Додатково з допомогою флуоресцентного імуноаналізу визначався вміст у крові натрійуретичного пептиду (NT-proBNP, референтні значення 0-0,45 нг/мл) та С-реактивного протеїну (СРП, референтні значення <6 МО/мл), а також проводилось ультразвукове обстеження серця - на стаціонарному етапі лікування та через 6 тижнів спостереження.

Результати оцінювали із застосуванням описових методів статистичного аналізу (середнє арифметичне та його стандартне відхилення; медіана та процентиля, частки та їхні 95% довірчі інтервали, розраховані за методами Вальда та Фішера), непарного критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном.

Результати й обговорення

Згідно результатів ехокардіографії (ЕхоКГ) встановлено, що в пацієнтів з АГ при поступленні у стаціонар спостерігалось достовірне збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ ($p < 0,001$ та $p < 0,001$, відповідно), що було притаманне й особам без АГ ($p < 0,001$ та $p < 0,001$, відповідно); у динаміці спостереження ТМШП і ТЗС ЛШ в обох випадках залишались на попередньому рівні. Достовірно зниженою на момент госпіталізації була фракція викиду (ФВ) ЛШ - як за наявності АГ ($p < 0,001$), так і без неї ($p < 0,001$) (без ста-

тистично значущої відмінності між досліджуваними категоріями хворих), яка упродовж 6 тижнів зростала ($p=0,003$ - при АГ, $p=0,02$ - у пацієнтів без АГ) (Табл. 1).

Відмічено також (Табл. 1) достовірне збільшення діаметра висхідної аорти - і в хворих, що мали АГ, і в осіб без цієї патології ($p=0,003$; $p<0,001$, відповідно), однак у процесі лікування в пацієнтів з АГ спостерігалась тенденція до зростання цього показника, а в пацієнтів без АГ - до його зменшення. Кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ упродовж 6 тижнів за наявності АГ статистично незначуще зростав ($p=0,12$), за її відсутності дещо зменшувався ($p=0,18$). У всіх пацієнтів реєструвалось достовірне збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ), без статистично значущої динаміки в процесі спостереження.

Аналіз показників ЕхоКГ дав можливість з'ясувати, що при поступленні у стаціонар у пацієнтів зі STEMI та супутньою АГ у 32,61 (19,97-46,69)% випадків була наявна концентрична гіпертрофія ЛШ, у 26,09 (14,56-39,59)% осіб спостерігалось концентричне й у 2,17 (0,00-8,31)% - ексцентричне ремоделювання, а в 39,13 (25,67-53,49)% хворих відмічена нормальна геометрія ЛШ. Водночас, за відсутності АГ 50,00 (29,71-70,29)% пацієнтів мали нормальну геометрію ЛШ, 9,09 (0,94-24,28) концентричне й 4,55 (0,00-16,91)% ексцентричне ремоделювання, у решти (36,36 (18,02-57,06)%) виявлено концентричну гіпертрофію ЛШ (Табл. 2).

Отже, практично у кожного четвертого пацієнта з АГ на момент госпіталізації було наявне концентричне ремоделювання, а в кожного третього - концентрична гіпертрофія ЛШ, що, згідно сучасних уявлень, є предиктором несприятливого перебігу ІМ [10]. Майже 40% осіб з АГ мали нормальну геометрію ЛШ, що, на нашу думку, свідчить про адекватний контроль артеріального тиску в таких хворих.

У половини пацієнтів без АГ спостерігалась нормальна геометрія ЛШ, у третини - концентрична гіпертрофія, яка, очевидно, була зумовлена наявними в цих осіб іншими супутніми станами.

Таким чином, результати дослідження вказують, що такий ЧР як АГ зумовлює патологічне ремоделювання серця. Виникнення в таких пацієнтів ІМ, згідно результатів багатьох досліджень [10-12], супроводжується підвищеним ризиком появи небажаних кардіальних подій у післяінфарктний період.

Виявлено, згідно даних ЕхоКГ, що серед пацієнтів з перенесеним COVID-19 теж, Таблиця 1

Показники ЕхоКГ у пацієнтів зі STEMI за наявності артеріальної гіпертензії

Показники	Пацієнти з АГ (n=46)		Пацієнти без АГ (n=22)		Практично здорові особи (n=16) M±σ
	1	2	1	2	
Діаметр висхідної аорти, см	3,20±0,30 p'=0,003	3,30±0,40 p''=0,18	3,30±0,30 p'<0,001	3,20±0,30 p''=0,11	3,00±0,20
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,20±0,20 p'<0,001	1,20±0,10 p''=1,00	1,20±0,10 p'<0,001	1,20±0,10 p''=1,00	0,90±0,10
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,10±0,20 p'<0,001	1,10±0,10 p''=1,00	1,10±0,10 p'<0,001	1,10±0,10 p''=1,00	0,90±0,10
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	4,50±0,70 p'=0,14	4,70±0,50 p''=0,12	4,80±0,30 p'<0,001	4,70±0,40 p''=0,18	4,30±0,60
Фракція викиду ЛШ, %	50,00±9,40 p'<0,001	55,30±6,80 p''=0,003	49,60±10,30 p'<0,001	54,90±11,30 p''=0,02	60,00±3,80
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,80±0,50 p'<0,001	3,80±0,40 p''=1,0	3,60±0,50 p'<0,001	3,80±0,30 p''=0,02	2,80±0,60
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,30±0,30 p'=0,0003	2,40±0,10 p''=0,06	2,50±0,20 p'<0,001	2,40±0,30 p''=0,06	2,10±0,20

1 - при поступленні у стаціонар (p' - статистична значущість різниці, у порівнянні з параметрами норми);

2 - через 6 тижнів спостереження (p'' - статистична значущість відмінності між показниками в динаміці спостереження)

Таблиця 2

Особливості ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів зі STEMI та супутньою артеріальною гіпертензією при госпіталізації

Тип ремоделювання	АГ (n=46)		Без АГ (n=22)	
	Кількість пацієнтів	Відсотки (%)	Кількість пацієнтів	Відсотки (%)
ЕР (ИММ ЛШ↓)	1	2,17 (0,00-8,31)	1	4,55 (0,00-16,91)
КР (ИММ ЛШ↓)	12	26,09 (14,56-39,59)	2	9,09 (0,94-24,28)
ЕГ (ИММ ЛШ↑)	0	0,00	0	0,00
КГ (ИММ ЛШ↑)	15	32,61 (19,97-46,69)	8	36,36 (18,02-57,06)
НГ	18	39,13 (25,67-53,49)	11	50,00 (29,71-70,29)

ЕР - ексцентричне ремоделювання; КР - концентричне ремоделювання; ЕГ - ексцентрична гіпертрофія; КГ - концентрична гіпертрофія; НГ - нормальна геометрія; ИММ ЛШ↓ - індекс маси міокарда лівого шлуночка: у жінок $\leq 43-95$ г/м² (М-режим), $\leq 44-88$ г/м² (В-режим); у чоловіків $\leq 49-115$ г/м² (М-режим), $\leq 50-102$ г/м² (В-режим); ИММ ЛШ↑ - показник перевищує межі норми

як і серед хворих з наявністю АГ, при госпіталізації була достовірно збільшена ТМШП ($p<0,001$), однак її значення дещо переважали відповідні в осіб з АГ ($p=0,50$) і зменшувались упродовж 6 тижнів ($p=0,003$) (Табл. 3).

З'ясовано, що ФВ ЛШ за наявності перенесеного COVID-19 була при поступленні в стаціонар достовірно нижчою від параметрів норми ($p<0,001$), а її значення - меншими від відповідних в осіб з АГ ($p=0,43$). Упродовж періоду спостереження ФВ ЛШ в пацієнтів з COVID-19 в анамнезі зростала ($p=0,20$), однак менш відчутно, ніж за наявності АГ, а її значення через 6 тижнів були дещо нижчими, ніж у пацієнтів з АГ ($p=0,02$) (Табл. 3).

Відмічено, що серед осіб з перенесеним COVID-19, у порівнянні з особами з АГ, спостерігалась тенденція до вищих розмірів діаметра висхідної аорти ($p=0,002$), а також КДР ЛШ ($p=0,50$). У процесі спостереження значення цих показників зростали (статистично незначуще), чого не відмічалось у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі. Достовірно збільшеними в усіх пацієнтів були розміри ЛП та ПШ, однак тенденція до їх зростання була наявна лише серед осіб з перенесеним COVID-19 (Табл. 3).

У хворих, що мали в анамнезі COVID-19 (Табл. 3), у 42,31 (24,34-61,40)% випадків при госпіталізації відмічено концентричну гіпертрофію ЛШ, у 34,62 (17,90-53,58)% - кон-

Таблиця 3

Показники ЕхоКГ у пацієнтів зі STEMI за наявності перенесеного COVID-19

Показники	Пацієнти з COVID-19 (n=26)		Пацієнти без COVID-19 (n=42)		Практично здорові особи (n=16) M±σ
	1	2	1	2	
Діаметр висхідної аорти, см	3,40±0,30 p'<0,001	3,60±0,30 p''=0,001	3,20±0,30 p'=0,0003	3,10±0,20 p''=0,06	3,00±0,20
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,30±0,20 p'<0,001	1,20±0,10 p''=0,003	1,20±0,20 p'<0,001	1,10±0,10 p''=0,003	0,90±0,10
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,10±0,20 p'<0,001	1,10±0,10 p''=1,00	1,10±0,20 p'<0,001	1,00±0,10 p''=0,003	0,90±0,10
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	4,60±0,80 p'=0,04	4,80±0,50 p''=0,15	4,60±0,50 p'=0,01	4,60±0,40 p''=1,0	4,30±0,60
Фракція викиду ЛШ, %	48,50±9,00 p'<0,001	51,00±9,80 p''=0,20	50,50±10,10 p'<0,001	56,00±8,30 p''=0,005	60,00±3,80
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,80±0,50 p'<0,001	4,00±0,40 p''=0,04	3,70±0,40 p'<0,001	3,70±0,40 p''=1,0	2,80±0,60
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,40±0,20 p'<0,001	2,50±0,10 p''=0,003	2,40±0,30 p'<0,001	2,40±0,20 p''=1,0	2,10±0,20

1 - при поступленні у стаціонар (p' - статистична значущість різниці, у порівнянні з параметрами норми);

2 - через 6 тижнів спостереження (p'' - статистична значущість відмінності між показниками в динаміці спостереження)

Таблиця 4

Особливості ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів зі STEMI, які перенесли COVID-19, при госпіталізації

Тип ремоделювання	COVID-19 (n=26)		Без COVID-19 (n=42)	
	Кількість пацієнтів	Відсотки (%)	Кількість пацієнтів	Відсотки (%)
ЕР (ИММ ЛШ↓)	0	0,00	3	7,14 (1,42-16,76)
КР (ИММ ЛШ↓)	9	34,62 (17,90-53,58)	10	23,81 (12,31-37,68)
ЕГ (ИММ ЛШ↑)	0	0,00	0	0,00
КГ (ИММ ЛШ↑)	11	42,31 (24,34-61,40)	13	30,95 (18,05-45,59)
НГ	6	23,08 (9,24-40,84)	16	38,10 (24,17-53,10)

ЕР - ексцентричне ремоделювання; КР - концентричне ремоделювання; ЕГ - ексцентрична гіпертрофія; КГ - концентрична гіпертрофія; НГ - нормальна геометрія; ИММ ЛШ↓ - індекс маси міокарда лівого шлуночка: у жінок $\leq 43-95$ г/м² (М-режим), $\leq 44-88$ г/м² (В-режим); у чоловіків $\leq 49-115$ г/м² (М-режим), $\leq 50-102$ г/м² (В-режим); ИММ ЛШ↑ - показник перевищує межі норми

центричне ремоделювання та в 23,08 (9,24-40,84)% - нормальну геометрію ЛШ. У пацієнтів без наявності в анамнезі COVID-19 спостерігали нормальну геометрію ЛШ (38,10 (24,17-53,10)% осіб), концентричне й ексцентричне ремоделювання (23,81 (12,31-37,68) і 7,14 (1,42-16,76)% осіб відповідно) та концентричну гіпертрофію ЛШ (30,95 (18,05-45,59)% осіб) (Табл. 4).

Серед пацієнтів з перенесеним COVID-19, як і з АГ, теж переважали особи з концентричним ремоделюванням та концентричною гіпертрофією ЛШ, однак їх частки були більшими від відповідних в осіб з АГ, а нормальну геометрію ЛШ мала лише четверта частина хворих. Отже, наявність такого ЧР як перенесений COVID-19 супроводжується ремоделюванням міокарда, вираженість якого є більш значною, ніж в пацієнтів з АГ, відповідно ризик появи несприятливих подій у післяінфарктний період у хворих, що перенесли COVID-19, вищий, ніж в осіб з АГ.

Середні значення NT-proBNP у пацієнтів, що мали АГ, при поступленні у стаціонар достовірно перевищували референтні і становили 0,50 (0,30;3,30) нг/мл, утримую-

чись через 6 тижнів на цьому ж рівні (p=0,19). У хворих без наявності АГ значення NT-proBNP при госпіталізації теж статистично значуще переважали межі норми, складаючи 0,66 (0,30;1,40) нг/мл, і знижувались через 6 тижнів (до 0,50 (0,40;1,00) нг/мл - на 24,24%, p=0,044), залишаючись достовірно вищими від параметрів норми (Табл. 5).

Середні значення СРП у пацієнтів з АГ при госпіталізації становили 8,98 (2,30;18,60) МО/мл, достовірно переважаючи межі норми, та зменшились через 6 тижнів на 74,94% - до 2,25 (2,30;3,20) МО/мл (p<0,001). У пацієнтів без АГ значення СРП при поступленні у стаціонар теж статистично значуще перевищували референтні, склавши 9,02 (5,70;15,50) МО/мл, а через 6 тижнів спостереження - 2,50 (2,30;3,60) МО/мл (знизились на 72,28%, p=0,03) (Табл. 5). У всіх хворих, як з АГ, так і без неї, рівні СРП в динаміці спостереження нормалізувались.

Слід зазначити, що у групі пацієнтів без наявності АГ 88,89 (70,8-98,82)% осіб мали додатковий ЧР - перенесений COVID-19. На нашу думку, саме цей ЧР і зумовив достовірно вищі рівні NT-proBNP та СРП в цієї гру-

Таблиця 5

Показники NT-proBNP та СРП у пацієнтів зі STEMI за наявності артеріальної гіпертензії

Показники	Пацієнти з АГ (n=46)		Пацієнти без АГ (n=22)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, нг/мл	0,50 (0,30;3,30)*•	0,50 (0,40;1,30)*	0,66 (0,30;1,40)*•	0,50 (0,40;1,00)*°
СРП, МО/мл	8,98 (2,30;18,60)*•	2,25 (2,30;3,20)°	9,02 (5,70;15,50)*•	2,50 (2,30;3,60)°

1 - при поступленні у стаціонар; 2 - через 6 тижнів спостереження; * - різниця, у порівнянні з параметрами норми, статистично значуща (p<0,05); ° - відмінність у динаміці спостереження статистично значуща (p<0,05); • - відмінність між пацієнтами з та без АГ статистично значуща (p<0,05)

пи хворих, у порівнянні з пацієнтами з АГ, серед яких осіб з наявністю COVID-19 в анамнезі не було.

Отже, отримані результати вказують, що АГ сприяє збереженню проявів СН в післяінфарктний період, однак суттєво не впливає на активність системного запалення, яке в процесі лікування, із застосуванням сучасних підходів до ведення цієї категорії хворих, достовірно зменшує свою виразність.

Виявлено, що середні значення NT-proBNP у пацієнтів, що перенесли COVID-19, при госпіталізації достовірно перевищували норму та відповідні у хворих із наявністю АГ ($p=0,039$) і складали 0,61 (0,30;1,30) нг/мл, знизившись через 6 тижнів до 0,55 (0,40;0,80) нг/мл (на 9,82%, $p=0,021$). У пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, рівень NT-proBNP при поступленні у стаціонар був достовірно меншим ($p=0,041$), ніж в осіб з наявністю цього ЧР (проте статистично значуще перевищував референтні значення), і складав 0,50 (0,30;1,90) нг/мл; упродовж 6 тижнів спостерігалась тенденція до його зниження ($p=0,40$) (Табл. 6).

Встановлено, що показники СРП у пацієнтів, які перенесли в минулому COVID-19, при поступленні у стаціонар статистично незначуще ($p=0,50$) були нижчими від відповідних в осіб з АГ і складали 8,20 (5,30;14,30) МО/мл (достовірно переважаючи межі норми) та зменшились через 6 тижнів на 72,56% - до 2,25 (1,30;2,60) МО/мл, $p=0,006$. Середні значення СРП у хворих без COVID-19 в анамнезі при госпіталізації становили 9,50 (5,50;26,70) МО/мл (достовірно перевищуючи референтні) та знизились у процесі лікування на 73,60%, до 2,50 (2,30;3,70) МО/мл ($p=0,01$) (Табл. 6). У всіх хворих, як з перенесеним

COVID-19, так і без нього в анамнезі, рівні СРП в динаміці спостереження нормалізувались.

Таким чином, з'ясовано, що за наявності такого ЧР як перенесений COVID-19 прояви СН на момент виникнення STEMI дещо більші, ніж у пацієнтів з АГ. Водночас, активність системного запалення за виразністю наближалась до такої в пацієнтів з АГ і теж, як і в осіб з АГ, піддавалась ефективній корекції в процесі лікування.

У першу добу перебігу STEMI відмічено прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП ($r=0,55$; $p=0,01$) у пацієнтів з АГ, а також обернений слабкий та обернений середньої сили - між NT-proBNP та ФВ ЛПШ в осіб з АГ і без COVID-19 в анамнезі ($r=-0,29$; $p=0,06$ та $r=-0,38$; $p=0,01$ відповідно). Виявлено також на момент госпіталізації прямі середньої сили кореляційні зв'язки між СРП та величиною порожнини ПШ - у хворих без АГ ($r=0,61$; $p=0,01$) та без COVID-19 в анамнезі ($r=0,40$; $p=0,01$).

Упродовж 6 тижнів (з моменту госпіталізації) спостерігали відсутність динаміки вмісту в крові NT-proBNP у пацієнтів з АГ, достовірно зменшення рівня цього показника в осіб без АГ та з наявністю COVID-19 в анамнезі, а також тенденцію до його зниження у хворих, які не переносили COVID-19. Однак у всіх випадках значення NT-proBNP продовжували перевищувати референтні, що є свідченням збереження проявів СН, зокрема за наявності АГ (Рис. 1).

Нормалізація значень СРП упродовж періоду спостереження в усіх категорій пацієнтів (Рис. 1) свідчить про відчутне зменшення з часом активності системного запалення, що, на нашу думку, зумовлене засто-

Таблиця 6

Показники NT-proBNP та СРП у пацієнтів зі STEMI за наявності перенесеного COVID-19

Показники	Пацієнти з COVID-19 (n=26)		Пацієнти без COVID-19 (n=42)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, нг/мл	0,61 (0,30;1,30)*	0,55 (0,40;0,80)*°	0,50 (0,30;1,90)*	0,49 (0,30;1,50)*
СРП, МО/мл	8,20 (5,30;14,30)*	2,25 (1,30;2,60)°	9,50 (5,50;26,70)*	2,50 (2,30;3,70)°

1 - при поступленні у стаціонар; 2 - через 6 тижнів спостереження; * - різниця, у порівнянні з параметрами норми, статистично значуща ($p<0,05$); ° - відмінність у динаміці спостереження статистично значуща ($p<0,05$)

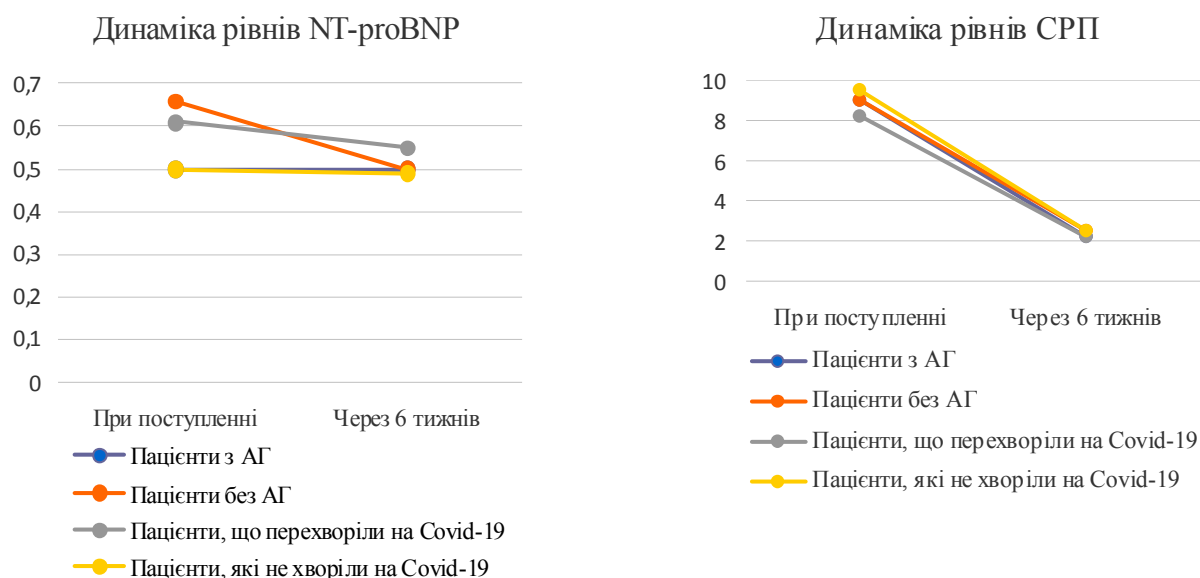


Рис. 1

Динаміка значень NT-proBNP та СРП упродовж 6 тижнів спостереження

суванням оптимальної фармакотерапії у поєднанні з ПЧКВ.

Досліджено особливості динаміки показників ЕхоКГ у пацієнтів, які в складі загальноприйнятої терапії отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) - дапагліфлозин чи емплагліфлозин (Табл. 7).

Встановлено, що іНЗКТГ2 сприяли зменшенню діаметра висхідної аорти ($p=0,11$), ТЗС ЛШ ($p<0,001$) та розмірів ЛП

($p=0,20$), чого не спостерігалось у хворих без застосування іНЗКТГ2 в складі комплексного лікування. ФВ ЛШ мала тенденцію до зростання в обох групах пацієнтів - які вживали іНЗКТГ2 та які їх не вживали ($p=0,13$ і $p=0,50$, відповідно).

У пацієнтів з АГ, які отримували іНЗКТГ2, проаналізовано динаміку вмісту в крові NT-proBNP та СРП упродовж 6 тижнів спостереження (Табл. 8).

З'ясовано, що при застосуванні іНЗКТГ2

Таблиця 7

Показники ЕхоКГ у пацієнтів зі STEMI, із врахуванням застосування іНЗКТГ2

Показники	Пацієнти, що приймали іНЗКТГ-2 (n=32)		Пацієнти, що не приймали іНЗКТГ-2 (n=36)	
	1	2	1	2
Діаметр висхідної аорти, см	3,20±0,30 $p'=0,003$	3,10±0,30 $p''=0,11$	3,20±0,30 $p'=0,003$	3,30±0,30 $p''=0,11$
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,20±0,20 $p'<0,001$	1,20±0,10 $p''=1,00$	1,30±0,20 $p'<0,001$	1,20±0,10 $p''=0,03$
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,10±0,10 $p'<0,001$	1,00±0,10 $p''<0,001$	1,10±0,20 $p'<0,001$	1,10±0,10 $p''=1,0$
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	4,70±1,10 $p'=0,03$	4,70±0,40 $p''=1,00$	4,70±0,40 $p'=0,0003$	4,70±0,50 $p''=1,00$
Фракція викиду ЛШ, %	44,4±7,00 $p=0,001$	46,60±6,80 $p''=0,13$	48,90±10,20 $p'<0,001$	50,40±9,20 $p''=0,50$
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,90±0,30 $p'<0,001$	3,80±0,40 $p''=0,20$	3,80±0,50 $p'<0,001$	3,80±0,40 $p''=1,00$
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,40±0,30 $p'<0,001$	2,40±0,10 $p''=1,00$	2,40±0,30 $p'<0,001$	2,40±0,20 $p''=1,00$

1 - при поступленні у стаціонар (p' - статистична значущість різниці, у порівнянні з параметрами норми);

2 - через 6 тижнів спостереження (p'' - статистична значущість відмінності між показниками в динаміці спостереження)

Таблиця 8

Показники NT-proBNP та СРП у пацієнтів зі STEMI за наявності артеріальної гіпертензії, з врахуванням застосування іНЗКТГ2

Показники	Пацієнти, що приймали іНЗКТГ2 (n=15)		Пацієнти, що не приймали іНЗКТГ2 (n=31)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, нг/мл	0,60 (0,50;4,40) p'=0,07	0,50 (0,30;0,60) p''=0,40 p'=0,20	0,50 (0,30;1,50) p'=0,03	0,60 (0,40;1,00) p''=0,05 p'=0,30
СРП, МО/мл	15,50 (4,80;23,90) p'=0,02	3,90 (3,70;4,10) p''<0,001 p'=0,20	8,00 (3,50;15,40) p'=0,008	2,30 (2,30;3,40) p''<0,001 p'=0,40

1 - при поступленні у стаціонар; 2 - через 6 тижнів спостереження; p' - статистична значущість різниці, у порівнянні з параметрами норми; p'' - статистична значущість відмінності між показниками в динаміці спостереження

спостерігалась тенденція до зниження рівня NT-proBNP ($p=0,40$), в той час як у хворих без його застосування вміст у крові цього біомаркера незначно зростав ($p=0,05$). Відмічено також, що значення СРП за умови приймання іНЗКТГ2 зменшувались упродовж періоду спостереження на 74,84%, за відсутності ж іНЗКТГ2 - на 71,25%.

Підсумовуючи результати дослідження, хотіли б привернути увагу клініцистів до з'ясованих нами важливих особливостей перебігу STEMI за наявності таких ЧР як АГ та перенесений COVID-19. На сьогодні АГ, згідно результатів багатьох досліджень, розглядається як беззаперечний ЧР кардіоваскулярної патології [8]. COVID-19 за результатами нашого дослідження виявився конкурентно спроможним ЧР - щодо проявів СН й активності системного запалення.

Висновки

1. Патологічне ремоделювання міокарда (з переважанням концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання лівого шлуночка), притаманне пацієнтам з артеріальною гіпертензією, погіршує (згідно динаміки вмісту у крові NT-proBNP) за наявності STEMI перебіг раннього післяінфарктного періоду, сприяючи збереженню проявів серцевої недостатності.
2. У пацієнтів, що перенесли COVID-19, на

момент появи STEMI реєструються концентрична гіпертрофія (майже в половини хворих) та концентричне ремоделювання (практично в третини осіб) лівого шлуночка, що супроводжується більш значним зниженням фракції викиду лівого шлуночка та достовірно вищими значеннями NT-proBNP, у порівнянні з пацієнтами з артеріальною гіпертензією ($p=0,50$ та $p=0,039$, відповідно).

3. Перенесений COVID-19 слід розглядати, поряд з артеріальною гіпертензією, важливим чинником ризику несприятливого перебігу STEMI.

4. Застосування іНЗКТГ2 в складі комплексного лікування пацієнтів із STEMI сприяє покращенню геометрії серця (за показниками ЕхоКГ) та зменшенню проявів СН (згідно динаміки значень NT-proBNP) й активності системного запалення (згідно рівня СРП).

Перспективи подальших досліджень передбачають аналіз кардіальних подій, що виникають в ранній та віддалений післяінфарктний період у пацієнтів із STEMI, які піддавались реваскуляризації міокарда шляхом ПЧКВ, їх залежність від різних ЧР, з визначенням незалежних предикторів появи цих подій.

Конфлікт інтересів відсутній.

Дослідження не вимагало фінансової підтримки.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM AND SYSTEMIC INFLAMMATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN THE PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVIOUS COVID-19

Introduction

ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is one of the most threatening types of coronary heart disease (CHD), which can lead to death and needs urgent treatment. Such risk factors (RFs) as arterial hypertension (AH) and previous COVID-19 significantly complicate the course of the disease and affect the structural and functional status of the myocardium, thus worsening the patient's prognosis.

AH, which often accompanies acute myocardial infarction, contributes to left ventricular (LV) remodeling, which subsequently leads to the development of heart failure (HF). According to the findings, arterial hypertension is not associated with larger infarct volume or more severe microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention for STEMI [1]. However, arterial hypertension, which is present in many patients with AMI, is associated with higher mortality and morbidity rates, both in the short- and long-term [2].

The COVID-19 pandemic had a significant impact on the features of the course of AMI: the coronavirus disease reduced the number of hospitalizations, but mortality in patients with STEMI increased [3]. It was found that COVID-19 significantly increases the risk of AMI and ischemic stroke, this risk being highest during the first week of infection [4, 5].

COVID-19 can cause cardiovascular damage through several pathogenic mechanisms. Upon entering the body, the SARS-CoV-2 virus has a direct cardiotoxic effect by the expression of angiotensin-converting enzyme 2 in myocardial cells. Coronavirus causes endothelial and microvascular dysfunction. Furthermore, in patients affected by the SARS-CoV-2 virus, a maladaptive immune response occurs - a cytokine storm. Excess proinflammatory cytokines may lead to vascular and myocardial inflammation, plaque instability, and thrombophilia. The most common cardiovascular

manifestations of COVID-19 include myocarditis, myocardial infarction (MI), arrhythmias, heart failure (HF), arterial and venous thromboembolism, and cardiogenic shock [5-8]. Patients with COVID-19 who have had AMI and survived have a high risk of adverse cardiovascular events and increased mortality compared to the general population [6], as evidenced by the analysis of the results of long-term follow-up of such patients during the pandemic [7, 9].

Accordingly, the study of the impact of such risk factors as arterial hypertension and previous COVID-19 on the structural and functional status of the myocardium in patients with AMI makes an important contribution to the understanding of the pathophysiological processes that accompany the course of the disease and creates the foundation for optimizing the management of such category of patients. In this context, it is important to identify the manifestations of systemic inflammation, the elevated level of which is currently a recognized unfavorable CHD-related marker. Therefore, our study is relevant, as it aims to solve critical challenges facing modern medicine.

Purpose. To identify the features of the impact of such risk factors as arterial hypertension and previous COVID-19 on the structural and functional status of myocardium and levels of systemic inflammation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction.

Materials and Methods

The study was performed in 2023-2024 at the Department of Cardiology and Reperfusion Therapy of St. Panteleimon Hospital, and the Infarction Department of the Municipal Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center".

The patients were examined after obtaining their written informed consent, in

accordance with the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, respective laws of Ukraine and international acts; the said examination was approved by the Bioethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Minutes No. 1 of the Meeting of the Ethics Committee for Research, Experimental Development, and Scientific Works of January 23, 2023).

The study includes 68 patients with STEMI aged 45 to 83 (mean age - 63.80 ± 9.30 years) who underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) with stenting of the primary infarct-related artery (IRA) within 24 hours of the onset of clinical manifestations. The proportion of men is 71.43 (60.36-81.33)%, and the proportion of women - 28.57 (18.67-39.64)%. The AH was diagnosed in 46 patients, and 26 of them have had a history of COVID-19 (67.64 (56.14-78.17)% and 38.24 (27.12-50.01)% of all patients, respectively); 17 patients had both risk factors, their proportion in the total sample was 25.00 (15.51-35.90)%.

All patients underwent routine examinations according to local clinical guidelines. Additionally, the blood levels of natriuretic peptide (NT-proBNP, normal indicators: 0-0.45 ng/ml) and C-reactive protein (CRP, normal indices: <6 IU/

ml) were measured with the use of fluorescent immunoassay, and cardiac ultrasound was performed at the inpatient stage of treatment and after 6 weeks of follow-up.

The findings were evaluated utilizing descriptive methods of statistical analysis (arithmetic mean and standard deviation; median and percentile, proportions and 95% confidence intervals for these calculated by Wald and Fisher methods), unpaired Student's t-test, and Pearson correlation analysis.

Results and Discussion

The echocardiography results (Echo) showed that patients with AH had a significant increase in the interventricular septum (IVS) and posterior wall (PW) thickness of the LV ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) upon hospital admission, which was also inherent in patients without AH ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively); follow-up control shows that the IVS and PW thickness of the LV in both cases remained unchanged. Upon hospital admission, LV ejection fraction (EF) was significantly reduced both in patients with hypertension ($p < 0.001$) and without it, ($p < 0.001$) (without a statistically significant difference between the patient populations), and increased over 6 weeks ($p = 0.003$ - in AH, $p = 0.02$ - in patients without AH) (Table 1).

Table 1

Echo indicators in hypertensive patients with STEMI

Indicators	Patients with AH (n=46)		Patients without AH (n=22)		Apparently healthy individuals (n=16) M $\pm$ σ
	1	2	1	2	
Ascending aortic diameter, cm	3.20 ± 0.30 $p' = 0.003$	3.30 ± 0.40 $p'' = 0.18$	3.30 ± 0.30 $p' < 0.001$	3.20 ± 0.30 $p'' = 0.11$	3.00 ± 0.20
Interventricular septal thickness, cm	1.20 ± 0.20 $p' < 0.001$	1.20 ± 0.10 $p'' = 1.00$	1.20 ± 0.10 $p' < 0.001$	1.20 ± 0.10 $p'' = 1.00$	0.90 ± 0.10
LV posterior wall thickness, cm	1.10 ± 0.20 $p' < 0.001$	1.10 ± 0.10 $p'' = 1.00$	1.10 ± 0.10 $p' < 0.001$	1.10 ± 0.10 $p'' = 1.00$	0.90 ± 0.10
LV end-diastolic dimension, cm	4.50 ± 0.70 $p' = 0.14$	4.70 ± 0.50 $p'' = 0.12$	4.80 ± 0.30 $p' < 0.001$	4.70 ± 0.40 $p'' = 0.18$	4.30 ± 0.60
LV ejection fraction, %	50.00 ± 9.40 $p' < 0.001$	55.30 ± 6.80 $p'' = 0.003$	49.60 ± 10.30 $p' < 0.001$	54.90 ± 11.30 $p'' = 0.02$	60.00 ± 3.80
Anteroposterior size of the left atrium, cm	3.80 ± 0.50 $p' < 0.001$	3.80 ± 0.40 $p'' = 1.0$	3.60 ± 0.50 $p' < 0.001$	3.80 ± 0.30 $p'' = 0.02$	2.80 ± 0.60
Anteroposterior size of the right ventricle, cm	2.30 ± 0.30 $p' = 0.0003$	2.40 ± 0.10 $p'' = 0.06$	2.50 ± 0.20 $p' < 0.001$	2.40 ± 0.30 $p'' = 0.06$	2.10 ± 0.20

1 - upon hospital admission (p' - the statistical significance of the difference compared to normal values);

2 - after 6 weeks of follow-up (p'' - the statistical significance of the difference between the indicators as of the follow-up control)

A significant increase in the ascending aortic diameter was also noted (Table 1) both in patients with hypertension and non-hypertensive patients ($p=0.003$; $p<0.001$, respectively), however, during treatment, a tendency for this indicator to increase was observed in patients with hypertension, and in non-hypertensive patients - to decrease. The LV end-diastolic dimension (EDD) statistically insignificantly ($p=0.12$) increased in hypertensive patients within 6 weeks, and in non-hypertensive patients it slightly decreased ($p=0.18$). In all patients, a significant increase in the size of the left atrium (LA) and right ventricle (RV) was observed, without statistically substantial dynamics during the follow-up period.

The analysis of Echo parameters showed that upon hospital admission, patients with STEMI and concomitant hypertension had concentric LV hypertrophy in 32.61 (19.97-46.69)% of cases, concentric remodeling was recorded in 26.09 (14.56-39.59)% of patients, eccentric remodeling was recorded in 2.17 (0.00-8.31)% of patients, and normal LV geometry was recorded in 39.13 (25.67-53.49)% of patients. Meanwhile, 50.00 (29.71-70.29)% of non-hypertensive patients had normal LV geometry, 9.09 (0.94-24.28)% had concentric remodeling, 4.55 (0.00-16.91)% had eccentric remodeling, and the remaining 36.36 (18.02-57.06)% had concentric LV hypertrophy (Table 2).

In summary, approximately one in four patients with AH had concentric LV remodeling upon hospital admission, and one in three patients had concentric LV hypertrophy, which,

according to modern medicine, is a predictor of unfavorable MI course [10]. Almost 40% of patients with AH had normal LV geometry, which, in our opinion, indicates adequate blood pressure control in such patients.

Half of the non-hypertensive patients had normal LV geometry, and one-third had concentric hypertrophy, which was apparently due to other comorbidities in these patients.

Consequently, the results of the study indicate that such an RF as arterial hypertension induces pathological myocardial remodeling. According to the results of many studies [10-12], MI in such patients is accompanied by an increased risk of adverse cardiac events in the postinfarction period.

Echo data revealed that in patients with COVID-19, just like in patients with AH, IVS thickness was significantly increased upon hospital admission ($p<0.001$). Still, its values were slightly higher than those of patients with AH ($p=0.50$) and decreased within 6 weeks ($p=0.003$) (Table 3).

It was found that LV EF in patients with COVID-19 was significantly lower than normal values upon hospital admission ($p<0.001$), and its values were lower than those in patients with AH ($p=0.43$). During the follow-up period, LV EF increased ($p=0.20$) in patients with previous COVID-19 but less significantly than in hypertensive patients, and its values after 6 weeks were slightly lower than in hypertensive patients ($p=0.02$) (Table 3).

It was noted that there was a tendency for higher ascending aortic diameter ($p=0.002$)

Table 2
Features of left ventricular remodeling in patients with STEMI and concomitant arterial hypertension upon hospital admission

Type of remodeling	AH (n=46)		Without AH (n=22)	
	Number of patients	Percentage (%)	Number of patients	Percentage (%)
ER (LVMI↓)	1	2.17 (0.00-8.31)	1	4.55 (0.00-16.91)
CR (LVMI↓)	12	26.09 (14.56-39.59)	2	9.09 (0.94-24.28)
EH (LVMI↑)	0	0.00	0	0.00
CH (LVMI↑)	15	32.61 (19.97-46.69)	8	36.36 (18.02-57.06)
NG	18	39.13 (25.67-53.49)	11	50.00 (29.71-70.29)

ER - eccentric remodeling; CR - concentric remodeling; EH - eccentric hypertrophy; CH - concentric hypertrophy; NG - normal geometry; LVMI↓ - left ventricular mass index: in women $\leq 43-95$ g/m² (M-mode), $\leq 44-88$ g/m² (B-mode); in men $\leq 49-115$ g/m² (M-mode), $\leq 50-102$ g/m² (B-mode); LVMI↑ - the indicator exceeds the normal limits

Table 3

Echo indicators in patients with STEMI and previous COVID-19

Indicators	Patients with COVID-19 (n=26)		Patients without COVID-19 (n=42)		Apparently healthy individuals (n=16) M±σ
	1	2	1	2	
Ascending aortic diameter, cm	3.40±0.30 p'<0.001	3.60±0.30 p''=0.001	3.20±0.30 p'=0.0003	3.10±0.20 p''=0.06	3.00±0.20
Interventricular septal thickness, cm	1.30±0.20 p'<0.001	1.20±0.10 p''=0.003	1.20±0.20 p'<0.001	1.10±0.10 p''=0.003	0.90±0.10
LV posterior wall thickness, cm	1.10±0.20 p'<0.001	1.10±0.10 p''=1.00	1.10±0.20 p'<0.001	1.00±0.10 p''=0.003	0.90±0.10
LV end-diastolic dimension, cm	4.60±0.80 p'=0.04	4.80±0.50 p''=0.15	4.60±0.50 p'=0.01	4.60±0.40 p''=1.0	4.30±0.60
LV ejection fraction, %	48.50±9.00 p'<0.001	51.00±9.80 p''=0.20	50.50±10.10 p'<0.001	56.00±8.30 p''=0.005	60.00±3.80
Anteroposterior size of the left atrium, cm	3.80±0.50 p'<0.001	4.00±0.40 p''=0.04	3.70±0.40 p'<0.001	3.70±0.40 p''=1.0	2.80±0.60
Anteroposterior size of the right ventricle, cm	2.40±0.20 p'<0.001	2.50±0.10 p''=0.003	2.40±0.30 p'<0.001	2.40±0.20 p''=1.0	2.10±0.20

1 - upon hospital admission (p' - the statistical significance of the difference compared to normal values); 2 - after 6 weeks of follow-up (p'' - the statistical significance of the difference between the indicators as of the follow-up control)

and LVED (p=0.50) among patients with previous COVID-19, compared with patients with AH. During the follow-up period, the values of the said parameters increased (statistically insignificant), which was not observed in patients without previous COVID-19. Left atrial and right ventricular dimensions were significantly increased in all patients, but the tendency for their growth was observed only in patients with previous COVID-19 (Table 3).

42.31 (24.34-61.40)% of patients with previous COVID-19 (Table 3) had concentric LV hypertrophy upon hospital admission, 34.62 (17.90-53.58)% - concentric remodeling, and 23.08 (9.24-40.84)% had normal LV geometry. Patients who did not have COVID-19 had normal LV geometry (38.10 (24.17-53.10)% of patients), concentric and eccentric remodeling (23.81

(12.31-37.68)% and 7.14 (1.42-16.76)%, respectively), and concentric LV hypertrophy (30.95 (18.05-45.59)%) (Table 4).

In patients with previous COVID-19, just like among hypertensive patients, individuals with concentric LV remodeling and concentric LV hypertrophy predominated but their proportions were higher than those in patients with AH, and only a quarter of patients had normal LV geometry. Consequently, such an RF as COVID-19 is accompanied by cardiac remodeling, the severity of which is more significant than in hypertensive patients, and, respectively, the risk of adverse events in the postinfarction period in patients with previous COVID-19 is higher than in patients with AH.

The mean NT-proBNP values in patients with AH upon hospital admission significantly

Table 4

Features of left ventricular remodeling in patients with STEMI and previous COVID-19 upon hospital admission

Type of remodeling	COVID-19 (n=26)		Without COVID-19 (n=42)	
	Number of patients	Percentage (%)	Number of patients	Percentage (%)
ER (LVMI↓)	0	0.00	3	7.14 (1.42-16.76)
CR (LVMI↓)	9	34.62 (17.90-53.58)	10	23.81 (12.31-37.68)
EH (LVMI↑)	0	0.00	0	0.00
CH (LVMI↑)	11	42.31 (24.34-61.40)	13	30.95 (18.05-45.59)
NG	6	23.08 (9.24-40.84)	16	38.10 (24.17-53.10)

ER - eccentric remodeling; CR - concentric remodeling; EH - eccentric hypertrophy; CH - concentric hypertrophy; NG - normal geometry; LVMI↓ - left ventricular mass index: in women ≤43-95 g/m² (M-mode), ≤44-88 g/m² (B-mode); in men ≤49-115 g/m² (M-mode), ≤50-102 g/m² (B-mode); LVMI↑ - the indicator exceeds the normal limits

Table 5

NT-proBNP and CRP indicators in hypertensive patients with STEMI

Indicators	Patients with AH (n=46)		Patients without AH (n=22)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, ng/ml	0.50 (0.30; 3.30)*•	0.50 (0.40; 1.30)*	0.66 (0.30; 1.40)*•	0.50 (0.40; 1.00)*°
CRP, IU/ml	8.98 (2.30; 18.60)*•	2.25 (2.30; 3.20)°	9.02 (5.70; 15.50)*•	2.50 (2.30; 3.60)°

1 - upon hospital admission; 2 - after 6 weeks of follow-up; * - the statistical significance of the difference compared to normal values, is statistically significant ($p < 0.05$); ° - the statistical significance of the difference as per follow-up control ($p < 0.05$); • - the statistical significance of the difference between hypertensive and non-hypertensive patients ($p < 0.05$)

exceeded the normal values and amounted to 0.50 (0.30; 3.30) ng/ml, remaining at the same level after 6 weeks ($p=0.19$). In non-hypertensive patients, NT-proBNP values also statistically significantly exceeded the normal limits upon hospital admission, amounting to 0.66 (0.30; 1.40) ng/ml, and decreased after 6 weeks (to 0.50 (0.40; 1.00) ng/ml - by 24.24%, $p=0.044$), remaining significantly higher than the normal values (Table 5).

Mean CRP values in hypertensive patients upon hospital admission were 8.98 (2.30; 18.60) IU/ml, significantly exceeding the normal limits, and decreased by 74.94% - to 2.25 (2.30; 3.20) IU/ml after 6 weeks ($p < 0.001$). In non-hypertensive patients, CRP values also statistically significantly exceeded the normal values upon hospital admission, amounting to 9.02 (5.70; 15.50) IU/ml, and after 6 weeks of follow-up - to 2.50 (2.30; 3.60) IU/ml (decreased by 72.28%, $p=0.03$) (Table 5). In all patients, both with and without AH, CRP levels normalized during the follow-up control.

It should be noted that in the group of non-hypertensive patients, 88.89 (70.8-98.82)% of patients had an additional RF - previous COVID-19. We believe that this particular RF contributed to the significantly higher NT-proBNP and CRP levels in this group of patients as compared with hypertensive patients, among whom there were no patients with previous COVID-19.

Thus, the results indicate that AH contributes to the preservation of HF manifestations in the postinfarction period but does not significantly affect systemic inflammation, which significantly reduces its severity during

treatment using modern approaches to the management of the said category of patients.

It was found that the mean NT-proBNP values in patients with previous COVID-19 significantly exceeded the normal values upon hospital admission and were corresponding to those in hypertensive patients ($p=0.039$) and amounted to 0.61 (0.30; 1.30) ng/ml, decreasing after 6 weeks to 0.55 (0.40; 0.80) ng/ml (by 9.82%, $p=0.021$). In patients who did not have COVID-19, the NT-proBNP level was significantly lower upon hospital admission ($p=0.041$) than in patients with this RF (but statistically significantly higher than the normal values) and amounted to 0.50 (0.30; 1.90) ng/ml; within 6 weeks, there was a tendency to its decrease ($p=0.40$) (Table 6).

Mean CRP values in patients with previous COVID-19 upon hospital admission were found to be statistically insignificantly ($p=0.50$) lower than those in patients with AH and amounted to 8.20 (5.30; 14.30) IU/ml, significantly exceeding the normal limits, and decreased by 72.56% - to 2.25 (1.30; 2.60) IU/ml after 6 weeks, $p=0.006$. Mean CRP values in patients without previous COVID-19 were 9.50 (5.50; 26.70) IU/ml upon hospital admission (significantly higher than the normal values) and decreased during treatment by 73.60%, to 2.50 (2.30; 3.70) IU/ml ($p=0.01$) (Table 6). In all patients, both with and without previous COVID-19, CRP levels normalized during the follow-up control.

Accordingly, it was found that with such an RF as previous COVID-19, the manifestations of HF at the time of STEMI onset are slightly more pronounced than in hypertensive patients.

Table 6

NT-proBNP and CRP indicators in patients with STEMI and previous COVID-19

Indicators	Patients with COVID-19 (n=26)		Patients without COVID-19 (n=42)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, ng/ml	0.61 (0.30; 1.30)*	0.55 (0.40; 0.80)*°	0.50 (0.30; 1.90)*	0.49 (0.30; 1.50)*
CRP, IU/ml	8.20 (5.30; 14.30)*	2.25 (1.30; 2.60)°	9.50 (5.50; 26.70)*	2.50 (2.30; 3.70)°

1 - upon hospital admission; 2 - after 6 weeks of follow-up; * - the statistical significance of the difference compared to normal values, is statistically significant ($p < 0.05$); ° - the statistical significance of the difference as per follow-up control ($p < 0.05$)

At the same time, the severity of systemic inflammation approached that of hypertensive patients and, just as in hypertensive patients, was effectively corrected during treatment.

On the first day of STEMI, a moderate direct correlation between NT-proBNP and CRP ($r=0.55$; $p=0.01$) in hypertensive patients was recorded, as well as an inverse weak and moderate inverse correlation between NT-proBNP and LV EF in patients with AH and without previous COVID-19 ($r=-0.29$; $p=0.06$ and $r=-0.38$; $p=0.01$, respectively). Upon hospital admission, moderate direct correlations between CRP and RV cavity dimensions were also established in patients without previous AH ($r=0.61$; $p=0.01$) and previous COVID-19 ($r=0.40$; $p=0.01$).

Within 6 weeks (from the moment of

hospital admission), we recorded no dynamics of NT-proBNP blood level in hypertensive patients, its significant decrease in non-hypertensive patients and those with previous COVID-19, and a tendency to its decrease in patients who didn't have COVID-19. However, in all cases, NT-proBNP levels continued to exceed the normal values, which indicates the persistence of HF manifestations, in particular in hypertensive patients (Fig. 1).

The normalization of CRP levels during the follow-up period in all categories of patients (Fig. 1) indicates a significant decrease in systemic inflammation over time, which, we believe, is due to the use of optimal medical therapy in combination with PPCI.

The peculiarities of the dynamics of Echo

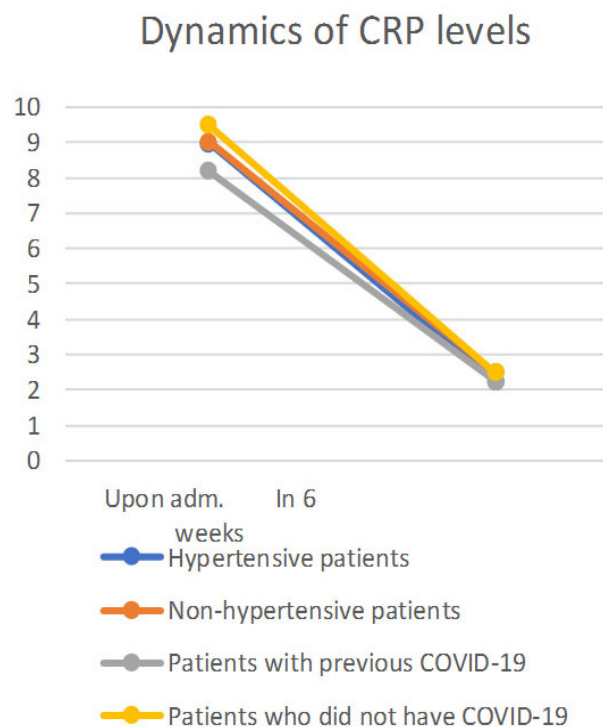
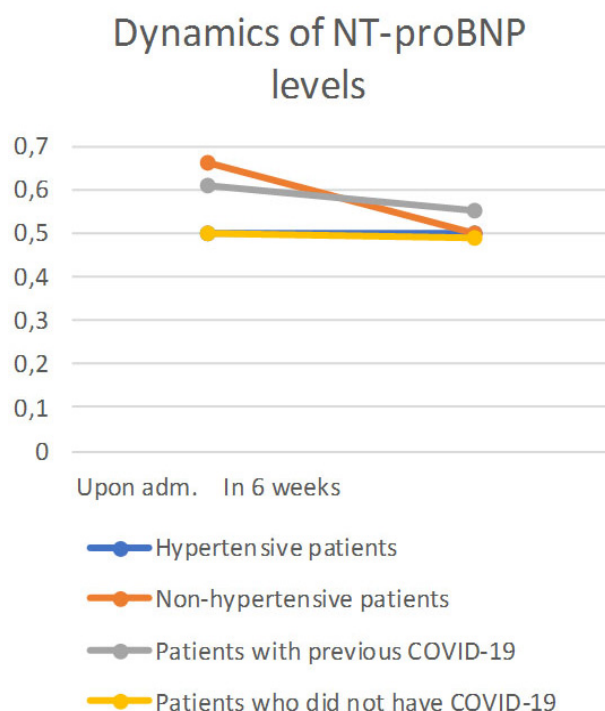


Fig. 1

Dynamics of NT-proBNP and CRP levels during 6 weeks of follow-up

Table 7

Echo indicators in patients with STEMI, taking into account the use of SGLT2

Indicators	Patients who took SGLT2 inhibitors (n=32)		Patients who did not take SGLT2 inhibitors (n=36)	
	1	2	1	2
Ascending aortic diameter, cm	3.20±0.30 p'=0.003	3.10±0.30 p''=0.11	3.20±0.30 p'=0.003	3.30±0.30 p''=0.11
Interventricular septal thickness, cm	1.20±0.20 p'<0.001	1.20±0.10 p''=1.00	1.30±0.20 p'<0.001	1.20±0.10 p''=0.03
LV posterior wall thickness, cm	1.10±0.10 p'<0.001	1.00±0.10 p''<0.001	1.10±0.20 p'<0.001	1.10±0.10 p''=1.0
LV end-diastolic dimension, cm	4.70±1.10 p'=0.03	4.70±0.40 p''=1.00	4.70±0.40 p'=0.0003	4.70±0.50 p''=1.00
LV ejection fraction, %	44.4±7.00 p=0.001	46.60±6.80 p''=0.13	48.90±10.20 p'<0.001	50.40±9.20 p''=0.50
Anteroposterior size of the left atrium, cm	3.90±0.30 p'<0.001	3.80±0.40 p''=0.20	3.80±0.50 p'<0.001	3.80±0.40 p''=1.00
Anteroposterior size of the right ventricle, cm	2.40±0.30 p'<0.001	2.40±0.10 p''=1.00	2.40±0.30 p'<0.001	2.40±0.20 p''=1.00

1 - upon hospital admission (p' - the statistical significance of the difference compared to normal indicators);
2 - after 6 weeks of follow-up (p'' - the statistical significance of the difference between the indicators as of the follow-up control)

indicators were studied in patients who received sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors (dapagliflozin or empagliflozin) as part of conventional therapy (Table 7).

SGLT2 inhibitors were found to contribute to a decrease in the ascending aortic diameter (p=0.11), PW thickness of the LV (p<0.001), and left atrial dimensions (p=0.20), which was not observed in patients who did not take SGLT2 inhibitors as part of their comprehensive treatment. LV EF tended to increase in both groups of patients - those who took SGLT2 inhibitors and those who did not (p=0.13 and p=0.50, respectively).

The dynamics of NT-proBNP and CRP blood levels during 6 weeks of follow-up were analyzed in hypertensive patients treated with

SGLT2 inhibitors (Table 8).

It was found that with the intake of SGLT2 inhibitors, there was a tendency to the decrease of the NT-proBNP level (p=0.40), while in patients who didn't take these, the NT-proBNP blood level slightly increased (p=0.05). It was also established that CRP blood levels decreased by 74.84% during the follow-up period in patients who took SGLT2 inhibitors, and by 71.25% - in patients who didn't take SGLT2 inhibitors.

Based on the results of the study, we would like to draw the attention of clinicians to the important features of the course of STEMI that we have identified in the presence of such RFs as arterial hypertension and previous COVID-19. To date, arterial hypertension, according to the results of many studies, is considered an indisputable RF

Table 8

NT-proBNP and CRP indicators in hypertensive patients with STEMI, taking into account the intake of SGLT2

Indicators	Patients who took SGLT2 inhibitors (n=15)		Patients who did not take SGLT2 inhibitors (n=31)	
	1	2	1	2
NT-proBNP, ng/ml	0.60 (0.50; 4.40) p'=0.07	0.50 (0.30; 0.60) p''=0.40 p'=0.20	0.50 (0.30; 1.50) p'=0.03	0.60 (0.40; 1.00) p''=0.05 p'=0.30
CRP, IU/ml	15.50 (4.80; 23.90) p'=0.02	3.90 (3.70; 4.10) p''<0.001 p'=0.20	8.00 (3.50; 15.40) p'=0.008	2.30 (2.30; 3.40) p''<0.001 p'=0.40

1 - upon hospital admission; 2 - after 6 weeks of follow-up; p' - the statistical significance of the difference compared to normal indicators; p'' - the statistical significance of the difference between the indicators as of the follow-up control

of cardiovascular pathology [8]. According to the results of our study, COVID-19 proved to be a competitive RF in terms of HF manifestations and systemic inflammation.

Conclusions

1. Pathological cardiac remodeling (with the predominance of concentric left ventricular hypertrophy and concentric left ventricular remodeling) inherent in hypertensive patients with STEMI worsens (according to the dynamics of NT-proBNP blood level) the course of the early postinfarction period, thus contributing to the persistence of heart failure.
2. In patients with previous COVID-19, at the time of the onset of STEMI, concentric left ventricular hypertrophy (in almost half of patients) and concentric left ventricular remodeling (in almost a third of patients) were recorded, accompanied by a more significant decrease in left ventricle ejection fraction and significantly higher NT-proBNP levels compared with hypertensive patients ($p=0.50$ and $p=0.039$, respectively).
3. Previous COVID-19, along with arterial hypertension, should be considered an important risk factor for unfavorable STEMI course.
4. The intake of SGLT2 inhibitors as part of the comprehensive treatment of patients with STEMI improves cardiac geometry (according to the Echo data) and reduces the manifestations of HF (according to the dynamics of NT-proBNP level) and systemic inflammation (according to the CRP level).

Directions for future research include the analysis of cardiac events occurring in the early and long-term post-infarction period in STEMI patients undergoing myocardial revascularization with PPCI, their dependence on various RFs, and the identification of independent predictors of such events.

Conflict of interests: none. The study did not require financial support.

References

1. Mehdiipoor G, Redfors B, Chen S, et al. Hypertension microvascular obstruction and infarct size in patients with STEMI undergoing PCI: Pooled analysis from 7 cardiac magnetic resonance imaging studies. *Am Heart J*. 2024. Vol. 271, P. 148-155. doi:10.1016/j.ahj.2024.02.023
2. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, et al. Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012. Vol. 13, no. 3. P. 194-202. doi:10.2459/JCM.0b013e3283511ee2
3. Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu ST, et al. Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, no. 12. P. 1419-1424. doi:10.1001/jamacardio.2020.3629
4. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021. Vol. 398. P. 599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5
5. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Acute myocardial infarction during the covid-19 pandemic: long-term outcomes and prognosis-a systematic review. *Life (Basel)*. 2024. Vol. 14, no. 2. P. 202. doi:10.3390/life14020202
6. Shykich Dzh, Planinich Z, Matishych V, Frishchych T, Molnar V, Yahachych D, Vuyichych L, Tudorich N, Postruzhyn Hrshych L, Lyubichych D. COVID-19: the impact on cardiovascular system. *biomedicines*. 2021. Vol. 15, no. 9. P. 1691. doi: 10.3390/biomedicines9111691.PMID: 34829920; PMCID: PMC8615470.
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46, P. 846-848.
8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon S.D, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, P. 831.
9. Nechita L, Niculet E, Baroiu L, et al. Acute myocardial infarction in covid-19 patients-a review of literature data and two-case report series. *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, no. 10. P. 2936. doi:10.3390/jcm13102936
10. Ha ET, Cohen M, Peterson SJ, Aronow WS. Eccentric hypertrophy predicts adverse events in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2021. doi: 10.5114/amsad.2021.105175.
11. Ha ET, Cohen M, Gaeta TJ, Parikh MA, Peterson SJ, Aronow WS. The effect of cardiac geometry variation according to sex and race on outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2021. doi: 10.5114/amsad.2021.107908.
12. Ha ET, Ivanov A, Yeboah J, Seals A, Peterson SJ, Parikh M, Aronow WS, Frishman WH. Relation of Left Ventricular Hypertrophy Subtype to Long-Term Mortality in Those With Subclinical Cardiovascular Disease (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol*. 2022. Vol. 15, no. 175. P. 131-138. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.058.



ЗБАГАЧЕННЯ ЛЕГЕНЕВОГО КРОВОПЛИНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЦІАНОТИЧНИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ТА ДУКТУС-ЗАЛЕЖНИМ ЛЕГЕНЕВИМ КРОВОПЛИНОМ: РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ АМБУЛАТОРНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

¹ Михайловська А.О. ORCID: 0009-0004-0429-4453

² Бородінова О.С. ORCID: 0000-0002-5510-1318

³ Таммо Р. ORCID: 0000-0001-7506-9449

Державна установа "Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України", м. Київ, Україна

¹ Відділення ультразвукової та функціональної діагностики

² Відділення консультативної поліклініки

³ Відділення променевої діагностики

Ключові слова: вроджені вади серця, ціаноз, збагачення легеневого кровоплину, стент, паліативні втручання

Для цитування: Михайловська А.О., Бородінова О.С., Таммо Р. Збагачення легеневого кровоплину у новонароджених із ціанотичними вродженими вадами серця та дуктус-залежним легенеvim кровоплином: результати та особливості амбулаторного післяопераційного спостереження. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 93-108.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.093>

Для кореспонденції: Михайловська Анжеліка Олексіївна, лікар кардіолог дитячої Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» e-mail: aomykhailovska@gmail.com

Стаття надійшла: 25.04.2024 **Прийнята до друку:** 10.06.2024

INCREASED PULMONARY BLOOD FLOW IN NEWBORNS WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DEFECTS AND DUCTUS-DEPENDENT PULMONARY BLOOD FLOW: RESULTS AND FEATURES OF OUTPATIENT POSTOPERATIVE FOLLOW-UP

¹ Anzhelika Mykhailovska ORCID: 0009-0004-0429-4453

² Olga Borodinova ORCID: 0000-0002-5510-1318

³ Raad Tammo ORCID: 0000-0001-7506-9449

Ukrainian Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

¹ Department of ultrasound and functional diagnostic

² Department of consultative polyclinic

³ Department of Radiotherapy

Keywords: congenital heart defects, cyanosis, increasing the pulmonary blood flow, stent, palliation

For citation: Mykhailovska A., Borodinova O., Tammo R. Increased pulmonary blood flow in newborns with cyanotic congenital heart defects and ductus-dependent pulmonary blood flow: results and features of outpatient postoperative follow-up. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):93-108. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.093>

For correspondence: Mykhailovska Anzhelika Oleksiivna, pediatric cardiologist of the Ukrainian Cardiac Center e-mail: aomykhailovska@gmail.com

Received: April 25, 2024 **Accepted:** June 10, 2024

Реферат

Мета. При ціанотичних вроджених вадах легенеvim кровоплин забезпечується завдяки відкритій артеріальній протоці (ВАП). Більша кількість пацієнтів із комплексними ціанотичними залежними від наявності відкритої артеріальної протоки вадами потребують етапного паліативного втручання перед проведенням радикальної корекції вади. Для виживання пацієнтів після етапного паліативного лікування є надзвичайно важливим вчасне та комплексне амбулаторне спостереження педіатра та дитячого кар-

Abstract

Aim. In patients with cyanotic congenital heart defects, pulmonary blood flow is maintained by a functioning patent ductus arteriosus (PDA). Most patients with complex duct-dependent cyanotic defects require intermediate palliative treatment before proceeding of total repair. Timely and complex outpatient monitoring by a pediatrician and pediatric cardiologist are important for patient survival following palliative treatment, along with determining optimal timing for consultations at specialized cardiac surgical centers. To present the

діолога, а також визначення оптимального терміну консультацій в спеціалізованому кардіохірургічному стаціонарі. Дослідити та презентувати результати двох методів збагачення легеневого кровоплину (накладання системно-легеневого анастомозу (СЛА) та стентування ВАП (ст. ВАП), а також особливості кардіологічного спостереження та лікування цих пацієнтів. **Матеріал і методи.** Від січня 2020 до лютого 2024 р. на базі ДУ "Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України" накладання СЛА було виконано 22 пацієнтам (група СЛА), а стентування ВАП - 27 пацієнтам (група ст. ВАП).

Результати й обговорення. Після втручання середня сатурація артеріальної крові (Sat O_2) зросла в обох групах, достовірно вище у групі ст. ВАП ($p < 0,05$). Середня тривалість перебування у ВАП для групи СЛА становила 15 [10,25; 24,75] діб (від 5 до 91 діб), а для групи ст. ВАП - 10 [7; 19,25] діб (від 4 до 37 діб) ($p = 0,05$). Тривалість ШВЛ у групі СЛА перевищувала відповідний показник у групі порівняння (ст. ВАП), (254 [39,5; 471] год (від 63 до 751 год) проти 134 [92,75; 158,7] год (від 39 до 549 год) ($p < 0,05$). Рання (30-ти денна) післяопераційна летальність у групі СЛА становила 13,6 % (3 пацієнти), а пізня - 18 % (4 пацієнти). Відповідно, у групі ст. ВАП ранньої (30-ти денної) післяопераційної летальності не було, а відсоток пізньої летальності становив 7,4% (2 пацієнти). Перед наступним етапом хірургічної корекції відмічали: достатній ріст гілок легеневої артерії (індекс Наката зріс зі $156,9 \pm 33,3 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ до $277 \pm 35,9 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ у групі СЛА та від $142,7 \pm 55,2 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ до $289,1 \pm 149,2 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ у групі ст. ВАП ($p < 0,05$), а КДЛ ЛШ - від $51,2 \pm 32,4 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ до $67,5 \pm 15,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ у групі СЛА та від $50,8 \pm 24,9 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ до $56,7 \pm 28,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ у групі ст. ВАП ($p = 0,42$). Наступний етап хірургічної корекції (анастомоз Глена або радикальну корекцію вродженої вади серця (ВВС)) був проведений 13 пацієнтам у групі СЛА. З групи ст. ВАП 19 пацієнтів отримали наступний етап корекції.

Висновки. Збагачення легеневого кровоплину методом накладання СЛА або ст. ВАП є ефективними для ціанотичних ВВС, які мають дуктус-залежний легеневий кровоплин. Через менший відсоток летальності наразі стентування артеріальної протоки є операцією вибору в групі новонароджених. Однак, накладання СЛА залишається оптимальнішою операцією при несприятливій для стентування анатомії протоки та для пацієнтів із ВВС, які потребують тривалого відтермінування наступного етапу.

Вступ

Серед усіх вроджених вад серця (ВВС) третину займають ціанотичні вади із дуктус-залежним легеневим кровоплином (ДЗЛК) [1]. До таких вад відносяться: тетрада Фалло (ТФ); ТФ з атрезією легеневої артерії (ЛА); єдиний шлуночок (ЄШ) з атрезією або сте-

outcomes of two methods for increasing pulmonary blood flow (systemic-to-pulmonary artery shunt (SPAS) and stenting of patent ductus arteriosus (PDA st.)), as well as the features of outpatient cardiological observation and treatment in these patients.

Materials and Methods. From 2000 to February 2024, 22 patients underwent SPAS (SPAS group), and stenting of patent ductus arteriosus was performed on 27 patients (PDA st. group) at the Ukrainian Cardiac Center.

Results and Discussion. After interventions, the mean arterial oxygen saturation (SatO_2) significantly increased in both groups, with a significantly higher improvement in the PDA st. group ($p < 0.05$). The median average period of stay in ICU for the SPAS group was 15 [10.25; 24.75] days (from 5 to 91 days), for the group of PDA st. - 10 [7; 19.25] days (from 4 to 37 days) and was shorter in the group of PDA st. ($p = 0.05$), and the duration of mechanical ventilation in the SPAS group was 254 [39.5; 471] hours (from 63 to 751 hours), and in the group of PDA st. was shorter - 134 [92.75; 158.7] (from 39 to 549 hours) ($p < 0.05$). Early (30-day) postoperative mortality in the SPAS group accounted 13.6% (3 patients), with a late mortality of 18% (4/22). In contrast, there was no early (30-day) postoperative mortality in the PDA st. group, and late mortality accounted for 7.4% (2/27). Before the subsequent stage of surgical correction, sufficient growth of pulmonary artery branches was noted (Nakata index increased from $156.9 \pm 33.3 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $277 \pm 35.9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ in the SPAS group and from $142.7 \pm 55.2 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $289.1 \pm 149.2 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ in the PDA st. group, and the left ventricular end-diastolic dimension index increased from $51.2 \pm 32.4 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $67.5 \pm 15.5 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ in the SPAS group and from $50.8 \pm 24.9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $56.7 \pm 28.5 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ in the PDA st. group. Thirteen patients in the SPAS group underwent the next stage of surgical correction (Glenn shunt or total repair), while 19 patients in the PDA st. group received the next stage of surgical correction.

Conclusions. Our study has demonstrated that both described methods are sufficiently effective for managing duct-dependent pulmonary blood flow in neonates with cyanotic CHD. Currently, due to the lower mortality rate associated with PDA stenting in neonates, it is the preferred option. However, for unfavorable ductal anatomy and in patients with CHD requiring prolonged postponement of the next surgical stage, SPAS remains more optimal choice. Careful monitoring by pediatricians and pediatric cardiologists during the interstage period is critically important.

нозом ЛА, атрезією тристулкового клапана (ТК); транспозиція магістральних судин (ТМС) з інтактною міжшлуночковою перегородкою або з дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП), та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ); ізольована гіпоплазія правого шлуночка (ІГПШ);

критичний клапанний стеноз легеневої артерії (ЛА); атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою (АЛА з ІМПП), а також конотрункальні вади з незливними гілками ЛА (загальний артеріальний стовбур (ЗАС), ТФ, тощо). [2, 3]

При ціанотичних вадах легеневої кровоплини забезпечується завдяки відкритій ВАП. Констрикція та закриття протоки у ранньому неонатальному періоді призводить до гіпоксії, яка без спеціалізованої допомоги наростає та в подальшому призводить до загрозового для життя дитини стану. Для підтримання прохідності ВАП використовують внутрішньовенну постійну інфузію простагландину E1. [4] Цей метод лікування є тимчасовим та дозволяє стабілізувати стан дитини на передопераційному етапі (до моменту проведення радикальної корекції або операції зі збагачення легеневого кровоплину). Етапні втручання, зокрема накладання системно-легеневого анастомозу (СЛА) або стентування відкритої артеріальної протоки (ВАП), дозволяють підвищити рівень сатурації артеріальної крові (SatO₂) та створити умови для росту структур серця та гілок ЛА для подальшої радикальної корекції.[5] Для виживання пацієнтів після етапного паліативного лікування важливим є комплексне амбулаторне спостереження педіатра та дитячого кардіолога для оцінки клінічного стану дитини, своєчасне проведення Ехо-КГ для контролю за функцією анастомозу або стента за місцем проживання.[6]

Мета - дослідити та презентувати результати двох методів збагачення легеневого кровоплину (накладання СЛА та стентування ВАП), а також висвітлити особливості амбулаторного кардіологічного спостереження та лікування цих пацієнтів.

Матеріал і методи

У це ретроспективне одноцентрове дослідження було включено 49 новонароджених пацієнтів, яким із січня 2020 по лютий 2024 р. на базі ДУ "Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії

МОЗ України" було проведено процедуру зі збагачення легеневого кровоплину. Накладання СЛА проведено 22 пацієнтам (група СЛА), а стентування ВАП - 27 пацієнтам (група ст. ВАП). Діагностику анатомічних особливостей вади, оцінку гемодинамічних показників проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії. У цьому дослідженні ми проаналізували перед - та післяопераційні показники (вік, вага, наявність супровідної/генетичної патології, рівень сатурації, КДІ ЛШ, індекс Наката, наявність антеградного кровоплину, тривалість ШВЛ після втручання, післяопераційний термін перебування у ВАП), ранні післяопераційні ускладнення, рівень 30-денної летальності та проміжну летальність перед проведенням наступного етапу лікування у двох групах пацієнтів.

Для аналізу даних, отриманих у процесі дослідження, було використано програмне забезпечення IBM SPSS Statistics 21.0 та Microsoft Excel 2016. Результати представлені у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням для параметрів, що мають гаусівський розподіл, або медіани з інтерквартильними інтервалами для параметрів із негаусівським розподілом. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували тест Шапіро-Уїлка. Для порівняння двох груп пацієнтів використовували тест Манна-Уїтні, який застосовується при негаусівському розподілі даних або для невеликих вибірок. Якісні параметри оцінювали за допомогою критерію χ^2 або точного критерію Фішера для малих вибірок. Усі розрахунки проводили із рівнем довірчої ймовірності 95%, що означає, що відмінності між групами вважалися статистично значущими за $p < 0.05$.

Результати

Пренатально ваду серця було діагностовано у 15 (68,1%) пацієнтів із групи СЛА та у 16 (59,2%) пацієнтів у групі ст. ВАП. Недоношеними (термін гестації <37 тижнів) у групі СЛА були 8 (36,4%), а у групі ст.ВАП - 9 (33%) пацієнтів. Жоден пацієнт із обох груп не мав генетичної патології. Відсоток супровідної патології

був вищим у групі ст. ВАП: 6 (22,2%) пацієнтів порівняно із 2 (9,1%) у групі СЛА. ($p<0,05$). Супровідну патологію у групі ст. ВАП відмічали у 6 пацієнтів: омфалоцеле великих розмірів - 1 пацієнт; гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку - 2, а гідроцефалію - 3 пацієнти. У групі СЛА супровідну патологію було діагностовано у 2 пацієнтів: (гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку - 1; затримка внутрішньоутробного розвитку - 1). На передопераційному етапі усі новонароджені в обох групах отримували внутрішньовенну інфузію простагландину E1. Проведення двошлуночкової корекції було заплановано у 10 пацієнтів (45,4%) групи СЛА та у 16 (59,2%) групи ст.ВАП. Антеградний кровоплин на передопераційному етапі відмічено у 9 (40,9%), пацієнтів групи СЛА та у 14 (51,8%) пацієнтів групи ст.ВАП.

Інші вихідні характеристики пацієнтів: вік, маса тіла, стать, потреба у передопераційній штучній вентиляції легень (ШВЛ), SatO_2 , індекс Наката, кінцево-діастолічний індекс лівого шлуночка (КДІ ЛШ) - були подібними в обох групах (Табл. 1).

Когорта ВВС у кожній із груп відрізнялись: у групі СЛА найпоширенішим діагнозом був ТФ/ТФ із АЛА - 10 (45,5%), ЄШ зі стенозом чи атрезією ЛА - 6 (36,3%), та транспозиція магістральних судин із ДМШП- 2

(9,1%), а у групі ст. ВАП найчастіше траплялися: АЛА з ІМШП - 7 (25,9%), ТФ/ТФ з АЛА - 8 (29,6%) та єдиний шлуночок зі стенозом чи АЛА - 7 (25,9%). Рідкісну ВВС - ізольовану гіпоплазію правого шлуночка спостерігали у одного пацієнта в кожній групі. (Рис. 1).

Серед 22 пацієнтів групи СЛА - 20 (90,9%) із них було накладено правосторонній модифікований анастомоз Блелока-Тауссіг-Томаса (RMBTSh) та двом - лівосторонній анастомоз Блелока-Тауссіг-Томаса (LMBTSh). Пацієнтам вагою менше 3 кг ($n=4$) накладали анастомози (RMBTSh або LMBTSh) діаметром - 3 мм; пацієнтам вагою від 3 до 3,5 кг ($n=14$)- анастомоз діаметром 3,5 мм, а пацієнтам вагою більше за 3,5 кг ($n=4$) - накладали СЛА 4 мм. Модифіковані анастомози (RMBTSh або LMBTSh) у 7 (31,8%) випадках були накладені між підключичною артерією та гілкою ЛА; у 15 (68,2%)- між плечоголовним стовбуром та гілкою ЛА.

Стентування було успішним у всіх 27 пацієнтів. Для навігації під час втручання використовували рентгенангіографічні комплекси Siemens "AxiomArtis II"/"AxiomArtis Q". Усі випадки транскатетерної імплантації стента було виконано трансфеморальним доступом, у 11 (40,7%) випадках - через стегову артерію, ретроградно, у 16 (59,2%)- через стегову вену, антеградно. Середній час флюороскопії становив

Таблиця 1

Загальна характеристика, порівняння до- та післяопераційних показників для кожної групи пацієнтів

Показник	Накладання СЛА ($n=22$)	Стентування ВАП ($n=27$)	p
Вік на момент операції, діб	4 [2;3;10]	5 [2;10;5]	0,46
Вага на момент операції, кг	3,06 $\pm$ 0,35	3,08 $\pm$ 0,55	0,45
Стать (чоловік), n (%)	13 (59,1)	14 (51,8)	0,38
Недоношеність (гестаційний вік < 37 тижнів), n (%)	8 (36,4)	9 (33)	0,62
Передопераційна ШВЛ, n (%)	10 (45,5)	11 (40,7)	0,14
Рівень SatO_2 , %			
перед втручанням	71,1 $\pm$ 16,1	68,8 $\pm$ 11,4	0,06
після втручання	82,1 $\pm$ 5,6	86,3 $\pm$ 3,56	0,01
Індекс Наката, $\text{мм}^2/\text{м}^2$			
перед втручанням	156,9 $\pm$ 33,3	142,7 $\pm$ 55,2	0,06
перед наступним етапом корекції	277 $\pm$ 35,9	289,1 $\pm$ 149,2	0,035
КДІ ЛШ, $\text{мл}/\text{м}^2$			
перед втручанням	51,2 $\pm$ 32,4	50,8 $\pm$ 24,9	0,35
перед наступним етапом корекції	67,5 $\pm$ 15,5	56,7 $\pm$ 28,5	0,42
Наявність антеградного кровоплину, n (%)	9 (40,9)	14 (51,8)	0,45
Супровідна патологія, n (%)	2 (9,1)	6 (22,2)	0,03
Тривалість ШВЛ після операції, год	254 [39,5;471]	134 [92,75;158,7]	0,03
Перебування у ВАІТ після втручання, діб	15 [10,25;24,75]	10 [7;19,25]	0,05
Тривалість міметичної підтримки після втручання, год	169 [118;224]	163 [138;212]	0,051

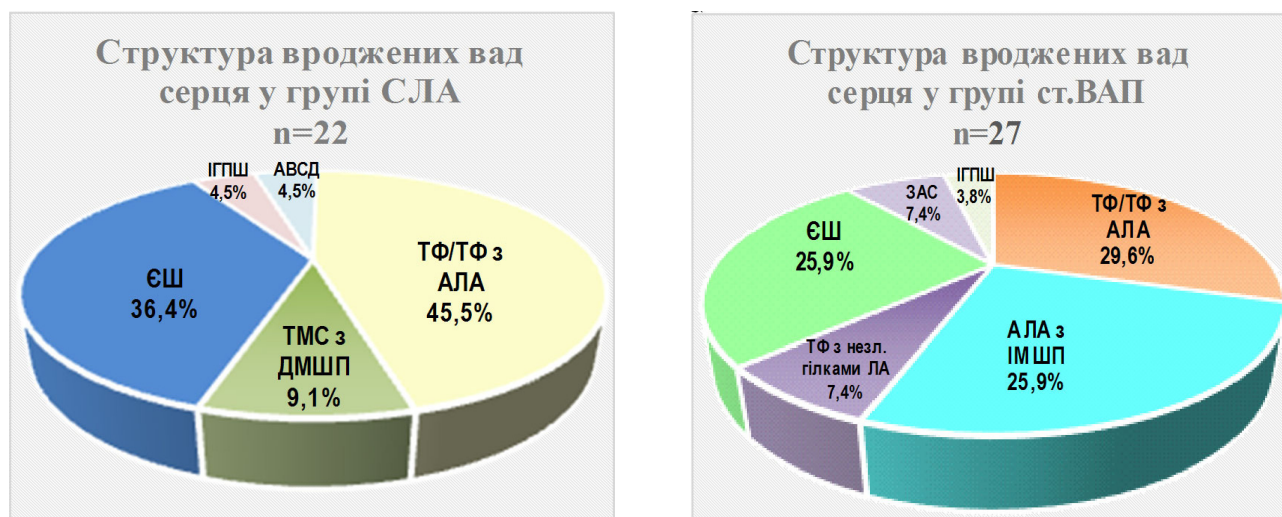


Рис. 1

Структура вроджених вад серця обидвох груп пацієнтів

ТФ - Тетрада Фалло; ТФ з АЛА - Тетрада Фалло з атрезією легеневої артерії; ТФ з незл. гілками ЛА - Тетрада Фалло з незливними гілками легеневої артерії; ЗАС- загальний артеріальний стовбур III типу; АЛА з ІМШП - атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою; ІГПШ- ізолювана гілоплазія правого шлуночка; АВСД- атріо-вентрикулярна комунікація; ЄШ - єдиний шлуночок з атрезією чи стенозом легеневої артерії

21,9±11,5 (від 6 до 61) хв.. Діаметр стента обирали із розрахунку: вага пацієнта (кг) ±0,5 мм, а довжину з розрахунку: довжина ВАП +2-3 мм. Враховуючи здатність боталічних тканин до констрикції перекриття всієї довжини ВАП при імплантації стент-системи необхідне для запобігання стенозування непокритих ділянок протоки у післяопераційному та віддаленому періодах. У 25 пацієнтів стентування було виконано одним стентом. У двох пацієнтів, через довгу ВАП для стентування було використано 2 стент-системи, а у одного пацієнта було виконано стентування обох білатеральних ВАП, кожна із яких заповнювала гілку легеневої артерії. Семи пацієнтам безпосередньо перед стентуванням було проведено балонну атріо-септостомію (n=4) та балонну вальвулопластику клапана легеневої артерії (n=3).

Після проведення втручання середня SatO₂ зросла в обох групах - 82,1±5,6% (група СЛА) і 86,3±3,56% (група ст.ВАП) (p<0,05). Медіана середнього періоду перебування в ВАП для групи СЛА становила 15 [10,25; 24,75] доби (від 5 до 91 діб), для групи ст. ВАП - 10 [7;19,25] доби (від 4 до 37 діб) та була коротшою у групі ст. ВАП (p=0,05), а тривалість ШВЛ у групі СЛА становила - 254 [39,5;471]

год (від 63 до 751 год), а у групі ст. ВАП була меншою - 134 [92,75;158,7] (від 39 до 549 год) (p<0.05), міметична підтримка тривала в середньому для групи СЛА - 169 [118;224] (від 15 до 620 год), а групи ст.ВАП - 163 [138;212] год (від 71 до 409 год) (Табл. 1)

Інтраопераційне ускладнення у групі ст. ВАП виникло у 1 (3,7%) пацієнта. Після видалення балон-катетера зі стент-системи стент дислокувався у середні відділи лівої гілки легеневої артерії. У просвіт стента було заведено коронарний провідник Floppy 0.014, в позицію стента встановлено коронарний балон-катетер, балон роздуто до діаметру імплантованого стента, систему зафіксовано, шляхом ретракції стент підтягнуто на 5 мм та розміщено так, щоб стент-система перекривала всю довжину ВАП та не пролабувала у ЛА і низхідну аорту. При контрольній ангіографії стент був розташований правильно, кровоплин через стентовану ВАП був добрий.

Інтраопераційне ускладнення у групі СЛА -1(4,5%), через десатурацію внаслідок дисторсії гілки та деформації анастомозу пацієнт потребував реімплантації протеза.

Відсоток ранніх післяопераційних ускладнень у групі СЛА - становив 40,9% (9/

22), а у групі ст. ВАП - 18,5% (5/27). Після операційний період у групі СЛА у 2-х випадках ускладнився сепсисом та у 2-х - хілотораксом. Внаслідок гіперфункції протезу у 3-х пацієнтів розвинулись ознаки серцевої недостатності (СН). У ранньому післяопераційному періоді у групі ст. ВАП - 3 пацієнти мали стеноз стентованої ВАП за рахунок проліферації ендотелію; у 1-го пацієнта розвинулась СН внаслідок гіперфункції стентованої ВАП та о1 - ознаки НЕКу. (Табл. 2.).

Рання (30-ти денна) післяопераційна летальність у групі СЛА становила 3 (13,6 %) пацієнти. Два пацієнти померли через серцеву недостатність та розвиток септичного стану, 1 пацієнт, який був виписаний зі стаціонару, помер у стаціонарі за місцем проживання через СН, внаслідок порушення ритму серця (суправентрикулярна тахікардія). Відсоток пізньої летальності у групі СЛА становив - 18% (4/22). Основною причиною міжетапної летальності у групі СЛА був тромбоз протезу.

Ранньої (30-ти денної) післяопераційної летальності у групі ст.ВАП не було. Відсоток пізньої летальності становив - 7,4% (2/27). Один пацієнт помер вдома через тромбоз стентованої артеріальної протоки, інший у стаціонарі за місцем проживання через супровідну патологію (омфалоцеле великих розмірів).

У групі ст. ВАП спостерігався вищий

відсоток реінтервенцій - 16 (59,2 %) пацієнтів, в середньому через $9,6 \pm 4,8$ (від 1,4 до 26,9) тижнів після стентування. Із них всі 16 пацієнтів потребували балонної стентопластики внаслідок проліферації ендотелію, а 1-у пацієнту симультанно було проведено перфорацію та балонну вальвулопластику клапана легеневої артерії. У групі СЛА повторних реоперацій потребували 2 (9%) пацієнти. Реімплантацію протеза внаслідок тромбозу отримав 1 пацієнт на 18-ту післяопераційну добу, інший пацієнт потребував звужування анастомозу на 10-ту післяопераційну добу через розвиток СН внаслідок гіперфункції протезу. Свобода від реоперації двох груп висвітлена у Рис. 2.

Наступний етап хірургічної корекції (анастомоз Глена або радикальну корекцію ВВС) в групі СЛА (n=14) був проведений у середньому через $29,8 \pm 16,3$ (від 1,8 до 70,8) тижнів, а групі ст. ВАП, в середньому, через $26,4 \pm 11,8$ (від 1 до 62,2) тиж. Перед наступним етапом хірургічної корекції відмічали: достатній ріст гілок легеневої артерії (індекс Наката зріс з $156,9 \pm 33,3$ мм²/м² до $277 \pm 35,9$ мм²/м² (p<0,05) у групі СЛА та з $142,7 \pm 55,2$ мм²/м² до $289,1 \pm 149,2$ мм²/м² (p<0,05) у групі ст. ВАП. ріст КДІ ЛШ - з $51,2 \pm 32,4$ мм²/м² до $67,5 \pm 15,5$ мм²/м² (p<0,05) у групі СЛА та з $50,8 \pm 24,9$ мм²/м² до $56,7 \pm 28,5$ мм²/м² у групі ст.ВАП (p<0,05). Рівень середньої сатурації артеріальної крові перед на-

Таблиця 2

Вид та методи лікування ранніх післяопераційних ускладнень обох груп пацієнтів.

Показник	Група СЛА n=22		Група ст.ВАП n=27	
	Кількість	Лікування	Кількість	Лікування
Стеноз стентованої ВАП/анастомоза n (%)	1 (4,5%)	Реімплантація протеза	3 (11%)	Балонна стентопластика
НЕК	-	-	1 (3,75%)	Висічення й ушивання дефекту висхідної кишки, петлева ілеостомія
Парез діафрагми n (%)	1 (4,5%)	Плікація діафрагми	0	-
Серцева недостатність n (%)	3 (13,6%)	ШВЛ, міметична підтримка, сечогінна терапія, звужування анастомозу (n=1)	1 (3,75%)	Радикальна корекція вад
Хілоторакс n (%)	2 (9%)	Харчування сумішшю з підвищеним вмістом середньоланцюгових тригліцеридів	0	-
Сепсис n (%)	2 (9%)	Антибіотикотерапія, згідно посівів крові, імуномодуюча терапія	0	-

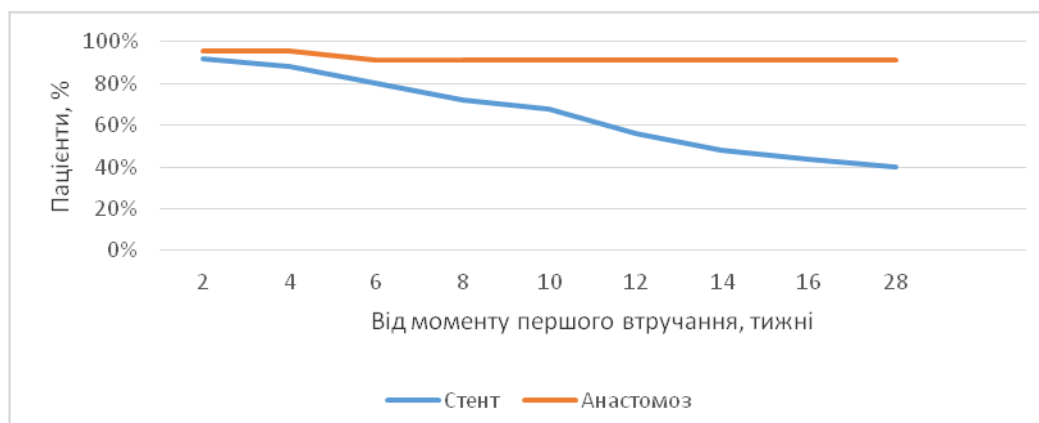


Рис. 2

Свобода від реоперації обох груп пацієнтів

ступним етапом корекції для групи СЛА складав $84,5 \pm 7,5$ (від 75 до 93)%, а для групи ст.ВАП $-81,2 \pm 8,7$ (від 70 до 92)%.

Десяти пацієнтам у групі СЛА виконано радикальну корекцію вади серця, а 4 накладено анастомоз Глена. Один пацієнт із діагнозом ТМС з ДМШП й обструкцією ВТЛШ наразі очікує на радикальну корекцію ВВС.

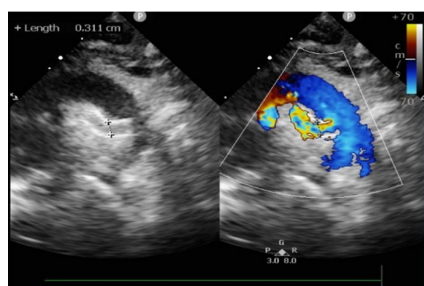
Із групи ст.ВАП 19 пацієнтів отримали наступний етап корекції: анастомоз Глена -10; радикальну корекцію ВВС - 8, та один пацієнт з ІЗПШ отримав 1,5 - шлуночкову корекцію (анастомоз Глена та закриття ДМПП). Чотири пацієнти із групи ст ВАП з діагнозом АЛА з ІМШП (яким було проведено перфорацію клапана ЛА та стентування протоки) наразі не потребують втручання, через достатній рівень SatO_2 та задовільний ріст правих відділів серця. Два пацієнти із діагнозом ТФ із незливними гілками ЛА очікують на проведення РК.

Між етапами хірургічних втручання, пацієнти, яким було проведено накладання СЛА/

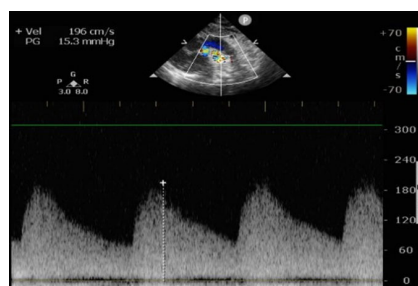
стентування ВАП, потребують періодичних обстежень в динаміці та спостереження за їх загальним станом. Також необхідний обов'язковий регулярний прийом антиагрегантної терапії для уникнення тромбозу протезу/стента: ацетилсаліцилова кислота по 5 мг/кг 1 р/д, а при стентуванні ВАП двома та більше стентами додатково клопидогрель 0,2 мг/кг 1 р/д.

При амбулаторному спостереженні ми радимо проводити контроль: рівня сатурації артеріальної крові 2-3 рази на день (Sat O_2 має бути в межах 80-85%), рівня гемоглобіну 1 раз на місяць (цільові показники 140-160 г/л) та, 1 раз на місяць, Ехо-КГ контроль.

Ехо-КГ контроль включав наступні показники: діаметр кровоплину по стенту/анастомозу; Δp Ао/ЛА (мм.рт.ст.); КДІ ЛШ (мл/м^2); розмір відкритого овального вікна та напрямок шунтування між передсерддями; розмір гілок легеневої артерії та, при наявності антеградного кровоплину через клапан ЛА, Δp клапана ЛА (Рис. 3, 4).



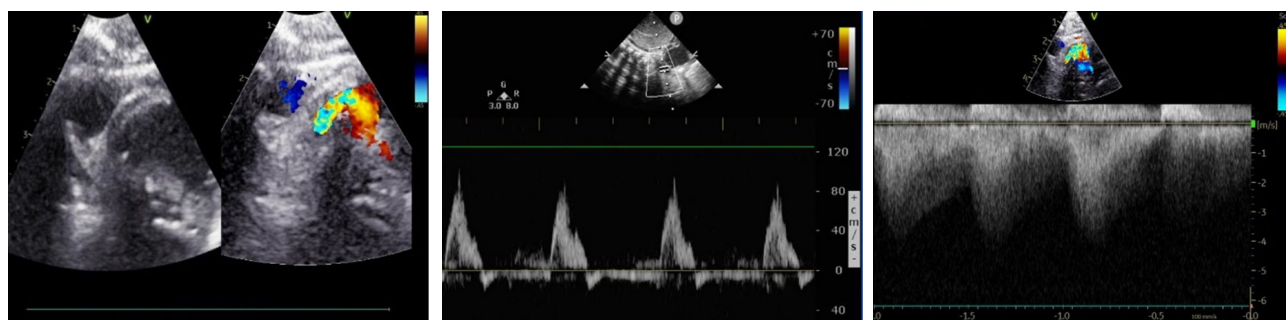
Діаметр стента та кровоплин через стентовану артеріальну протоку



Гradient тиску на стентованій ВАП (Δp Ао/ЛА)

Рис. 3

Ехокардіографічна візуалізація стентованої артеріальної протоки (двовимірна та кольорова доплерографія)



Візуалізовано RMBTSh
з добрим кровоплином

Мінімальний реверсний кровоплин
у черевній аорті, що є відносною
ознакою функціонування протеза

Гradient тиску на RMBTSh
(Δp Ao/LA)

Рис. 4

Двовимірна та кольорова доплерографія правостороннього модифікованого анастомозу Блелока-Тауссіг-Томаса (RMBTSh)

Оцінка загального стану пацієнтів включає контроль набору ваги тіла, росту й розвитку дитини. При вияві симптомів, що можуть призвести до зневоднення (гіпертермія, блювання, рідкий стілець і т. п.) необхідно провести корекцію водного балансу організму дитини.

Планова консультація в спеціалізованому кардіологічному стаціонарі має бути проведена через 1 місяць після втручання та у наступному - згідно із рекомендаціями даного закладу. При підвищенні рівня гемоглобіну вже вказаних значень, зниження рівня SatO_2 нижче наведених норм або ознак зниження функції протезу/стента за даними Ехо-КГ - обов'язкова позапланова консультація у спеціалізованому кардіохірургічному стаціонарі.

Обговорення

У нашому одноцентровому дослідженні подано результати двох методів збагачення легеневого кровоплину у новонароджених пацієнтів із ціанотичною ВВС, що мали подібні вихідні характеристики. За результатами аналізу не було статистично значущої різниці в перебігу раннього післяопераційного періоду, а також в обох групах спостерігався достатній ріст і розвиток легеневого русла. Обидва методи забезпечили надійний легеневий кровоплин до наступного етапу хірургічної корекції.

Враховуючи, що в нашому дослідженні відсоток загальної летальності пацієнтів після стентування ВАП був значно нижчим,

ніж при накладанні СЛА (7,4% проти 31,6%), в нашій установі для пацієнтів з малою масою тіла та дітей та дітей, що мають супровідну складну коморбідність ми обираємо опцію стентування ВАП через малоінвазивність процедури та легший післяопераційний перебіг. Подібні висновки були опубліковані Singh et al., в цих дослідженнях пацієнти, які перенесли стентування артеріальної протоки мали коротшу тривалість перебування у ВАІТ, менший термін ШВЛ та короткий період інотропної підтримки [7, 8]. Проте, звивистість протоки й наразі залишається викликом для більшої кількості інтервенційних кардіологів, незважаючи на численні модифікації методики стентування. [9] накладання СЛА є операцією вибору для пацієнтів, що мають складну, звивисту анатомію ВАП, при якій імплантація стента пов'язана із високим ризиком або технічно вкрай складна. [10, 11]. Також, для окремих складних комплексних вроджених дефектів серця, таких як ТМС із ДМШП та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, коли проведення радикальної корекції можливе лише у старшому віці, ми обираємо опцію накладання СЛА, через меншу потребу реоперацій [12].

Слід зауважити, що у групі пацієнтів, що перенесли стентування ВАП, спостерігався значно вищий відсоток реоперацій [13]. Найчастішою причиною потреби у повторних втручаннях 16 (59,2%) був стеноз стентованої ВАП, зумовлений проліферацією ендотелію у просвіт стенту та, як наслідок, звуження

просвіту протоки. Вищий відсоток реоперацій висвітлено у дослідженні Helal et al. [14], а також у мультицентровому дослідженні Bauser-Heaton et al. [15] (48,6% проти 15,4%, $p < 0,001$). Однак, більшість досліджень відзначають, що незважаючи на вищий відсоток реоперацій у групі ст. ВАП післяопераційний перебіг був легший, а віддалені результати задовільні в обох групах. Однак, слід відмітити, що амбулаторне спостереження із Ехо-КТ контролем є важливим для вирішення необхідності реінтервенцій та зменшення рівня міжетапної летальності [16].

Висновки

Наше дослідження показало, що для ціано-

тичних ВВС, які мають дуктус-залежний легеневий кровоплин, достатньо ефективними є обидва описані методи. Наразі, через менший відсоток летальності, стентування артеріальної протоки в групі новонароджених є операцією вибору. Однак, при несприятливій для стентування анатомії протоки та для пацієнтів із ВВС, які потребують тривалого відтермінування наступного етапу, накладання СЛА є більш оптимальною опцією. Спостереження цих груп пацієнтів педіатром та дитячим кардіологом на міжстадійному етапі є надзвичайно важливим.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

INCREASED PULMONARY BLOOD FLOW IN NEWBORNS WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DEFECTS AND DUCTUS-DEPENDENT PULMONARY BLOOD FLOW: RESULTS AND FEATURES OF OUTPATIENT POSTOPERATIVE FOLLOW-UP

Introduction

Among all congenital heart defects (CHD), a third is occupied by cyanotic defects with duct-dependent pulmonary blood flow [1]. These defects include: Tetralogy of Fallot (ToF); ToF with pulmonary artery (PA) atresia; single ventricle (SV) with atresia or PA stenosis, also it can be tricuspid valve atresia (TV); transposition of the great arteries (TGA) with an intact ventricular septum or with ventricular septal defect (VSD) with left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO); isolated hypoplasia of the right ventricle (IHRV); critical valvular stenosis of the pulmonary artery (SP); atresia of the pulmonary artery with an intact ventricular septum (PA with IVS), as well as conotruncal defects with non-confluent PA branches (common arterial trunk, ToF, etc.) [2, 3].

At cyanotic defects, pulmonary blood flow is ensured by patent ductus arteriosus (PDA). Constriction and closure of the ductus arteriosus during early neonatal period leads to hypoxia, which progressively increases and, subsequently, leads to a life-threatening condition for the child. To maintain the passability of PDA, a continuous intravenous infusion of prostaglandin E1 is used. [4] This

method of treatment is temporary and allows stabilizing the child's condition at the pre-operative stage (until radical correction or operations to enrich the pulmonary blood flow). Staged interventions, in particular systemic-to-pulmonary artery shunt (SPAS) placement or patent ductus arteriosus stenting (PDA st.), allow to increase the level of arterial blood saturation (SatO_2) and create conditions for the growth of heart structures and PA branches for further radical correction. [5]

For patients surviving after staged palliative treatment, comprehensive outpatient follow-up by a pediatrician and a pediatric cardiologist to assess the child's clinical condition, timely echocardiography to monitor the function of the anastomosis or stent is important. [6]

The aim. The research aims to investigate and present the results of two methods for increasing the pulmonary blood flow (SPAS placement and PDA stenting), as well as to clarify the features of outpatient cardiology monitoring and treatment for these patients.

Material and Methods

This retrospective, single-center study included 49 newborns who underwent procedures of

increasing the pulmonary blood flow from January 2020 to February 2024 at the Ukrainian Cardiac Center. Twenty-two patients (SPAS group) underwent systemic-to-pulmonary artery shunt (SPAS) placement, while 27 patients (PDA st. group) received PDA stenting. Anatomical defects and hemodynamic parameters were assessed using transthoracic echocardiography. The study analyzed pre- and postoperative data, including age, weight, presence of genetic/concomitant pathology, oxygen saturation level, left ventricular end-diastolic index (LVDI), Nakata index, presence of antegrade blood flow, duration of artificial lung ventilation (ALV) after interventions, the length of stay in the intensive care unit (ICU), early postoperative complications, 30-day mortality, and intermediate mortality before the next stage of treatment in both patient groups.

Data Analysis. Data obtained during the study were analyzed using IBM SPSS Statistics 21.0 and Microsoft Excel 2016. Results are presented as mean values with standard deviations for normally distributed parameters or medians with interquartile ranges for non-normally distributed parameters. Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney test was used to compare groups with non-normally distributed data or small sample sizes. Qualitative parameters were assessed using the χ^2 test or Fisher's exact test for small samples. All calculations were performed with a confidence level of 95%, and differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Prenatal diagnosis of the CHD was made in 15 (68.1%) patients from the SPAS group and in 16 (59.2%) patients from the PDA st. group. Premature (gestational age < 37 weeks) was found in 8 (36.4%) patients in the SPAS group and in 9 (33%) patients in the PDA st. group. No patients in either group had genetic disorders. The percentage of concomitant pathology was higher in the PDA st. group: 6 (22.2%) patients, compared to 2 (9.1%) in the SPAS group ($p < 0.05$). Concomitant pathologies in the PDA st. group included large omphalocele in 1 patient, hypoxic-ischemic brain injury in 2

patients, and hydrocephalus in 3 patients. In the SPAS group, concomitant pathology was diagnosed in 2 patients (1 with hypoxic-ischemic brain injury and 1 with intrauterine growth restriction).

At the preoperative stage, all newborns in both groups received intravenous infusion of prostaglandin E1. Biventricular correction was planned for 10 (45.4%) patients in the SPAS group and for 16 (59.2%) in the PDA st. group. Antegrade blood flow was observed preoperatively in 9 (40.9%) patients in the SPAS group and in 14 (51.8%) patients in the PDA st. group.

Other initial characteristics, such as age, weight, sex, requirement in a preoperative ALV, oxygen saturation level (SatO_2), Nakata index and left ventricular end-diastolic index (LVDI) were similar in both groups (Table 1).

The congenital heart defect (CHD) cohort varied between the groups: in the SPAS group the most common diagnoses were Tetralogy of Fallot (ToF) / ToF with pulmonary artery atresia (PA) in 10 (45.5%) patients, hypoplastic left heart syndrome (HLHS) with stenosis or PA in 6 (36.3%) patients, and transposition of the great arteries with a large ventricular septal defect (VSD) in 2 (9.1%) patients. In the PDA st. group, the most frequent diagnoses were PA with an intact ventricular septum (IVS) in 7 (25.9%) patients, ToF / ToF with PA in 8 (29.6%) patients, and a single ventricle with stenosis or PA in 7 (25.9%) patients. The rare congenital heart defect, isolated hypoplasia of the right ventricle, was observed in one patient in each group. (Fig. 1).

Among the 22 patients in the SPAS group, 20 (90.9%) had a right modified Blalock-Taussig-Thomas shunt (RMBTSh) and 2 patients had a left modified Blalock-Taussig-Thomas shunt (LMBTSh). In patients weighing less than 3 kg ($n=4$), shunts (RMBTSh or LMBTSh) with a diameter of 3 mm were placed; in patients weighing between 3 and 3.5 kg ($n=14$), shunts with a diameter of 3.5 mm were used; and in patients weighing over 3.5 kg ($n=4$), a 4 mm shunt was placed. Modified shunts (RMBTSh or LMBTSh) were implanted in 7 (31.8%) cases between the subclavian artery and the branch of the pulmonary artery (PA); in 15 (68.2%) cases,

Table 1

General characteristics, comparison pre- and postoperative indicators for both groups of patients

Indicator	SPAS group (n = 22)	PDA st. group (n = 27)	p
Age, days	4 [2,3;10]	5 [2;10,5]	0,46
Weight, kg	3,06±0,35	3,08±0,55	0,45
Sex (male), n (%)	13 (59,1)	14 (51,8)	0,38
Premature (gestational age < 37 weeks), n (%)	8 (36,4)	9 (33)	0,62
Requirement in a preoperative ALV, n (%)	10 (45,5)	11 (40,7)	0,14
Oxygen saturation level (SatO ₂), %			
preoperative	71,1±16,1	68,8±11,4	0,06
postoperative	82,1±5,6	86,3±3,56	0,01
Nakata index, mm ² /m ²			
preoperative	156,9±33,3	142,7±55,2	0,06
before the next stage of correction	277±35,9	289,1±149,2	0,035
LVDI, ml/m ²			
preoperative	51,2 ±32,4	50,8±24,9	0,35
before the next stage of correction	67,5±15,5	56,7±28,5	0,42
Availability of the antegrade flow, n (%)	9 (40,9)	14 (51,8)	0,45
Concomitant pathology, n (%)	2 (9,1)	6 (22,2)	0,03
Duration of ALV after interventions, hours	254 [39,5;471]	134 [92,75;158,7]	0,03
The length of stay in the ICU, days	15 [10,25;24,75]	10 [7;19,25]	0,05
Duration of the mimetic support, hours	169 [118;224]	163 [138;212]	0,051

they were implanted between the brachiocephalic trunk and the PA branch.

Stenting was successful in all 27 patients. For navigation during the procedure, Siemens angiographic systems "AxiomArtis II" / "AxiomArtis Q" were used. All cases of transcatheter stent implantation were performed via femoral access: 11 (40.7%) cases via the femoral artery retrogradely, and 16 (59.2%) via the femoral vein antegradely. The average fluoroscopy time was

21.9±11.5 (ranging from 6 to 61) minutes. The stent diameter was chosen based on the patient's weight (kg)±0.5 mm, and the stent length was determined as the length of the ductus arteriosus (DA) + 2-3 mm. Considering the ability of ductal tissue to constrict, covering the entire length of the DA with the stent system is necessary to prevent stenosis of uncovered areas of the ductus in the postoperative and long-term periods. In 25 patients, stenting was performed using a single stent. In two patients, due

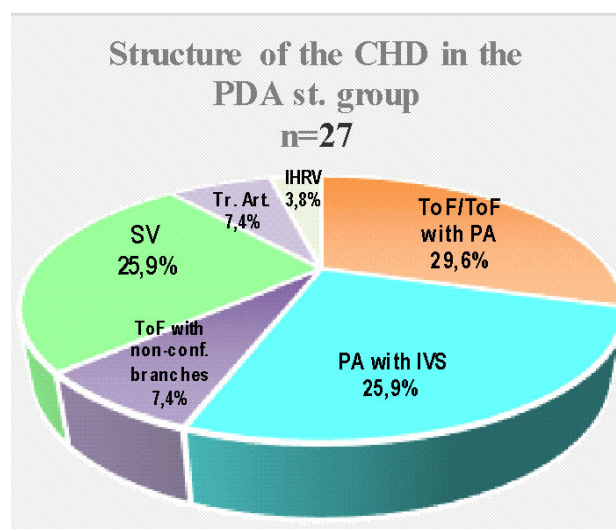
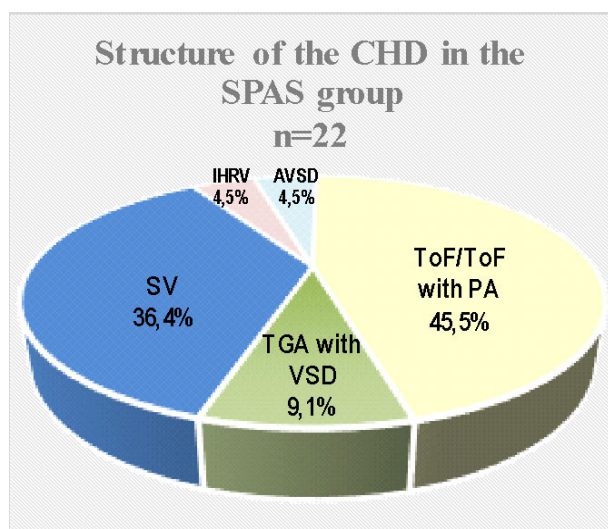


Fig. 1

Structure of the CHD in both groups of patients.

ToF - Tetralogy of Fallot; ToF with PA - Tetralogy of Fallot with pulmonary artery atresia; ToF with non-conf.branches - Tetralogy of Fallot with non-confluent branches; Tr. arteriosus- Common arterial trunk (type III); PA with IVS - pulmonary artery atresia with an intact ventricular septum; IHRV - isolated hypoplasia of the right ventricle; AVSD- atrioventricular septal defect; SV - single ventricle with pulmonary artery atresia/stenosis

to long DAs, two stent systems were used, and in one patient, stenting was performed on both bilateral PDAs and each stent supplies branches of the pulmonary artery. Seven patients underwent balloon atrial septostomy (n=4) and balloon pulmonary valvuloplasty (n=3) immediately before stenting.

After the intervention, the average SatO₂ increased in both groups: 82.1±5.6% in the SPAS group and 86.3±3.56% in the PDA st. group (p<0.05). The median length of stay in the ICU for the SPAS group was 15 [10.25;24.75] days (ranging from 5 to 91 days), and for the PDA st. group, it was 10 [7;19.25] days (ranging from 4 to 37 days), which was shorter in the PDA st. group (p=0.05). The duration of ALV after interventions in the SPAS group was 254 [39.5; 471] hours (ranging from 63 to 751 hours), while in the PDA st. group, it was shorter at 134 [92.75;158.7] hours (ranging from 39 to 549 hours) (p<0.05). The duration of mimetic support averaged 169 [118;224] hours (ranging from 15 to 620 hours) for the SPAS group and 163 [138;212] hours (ranging from 71 to 409 hours) for the PDA st. group (Table 1).

Intraoperative complications occurred in 1 (3.7%) patient in the PDA st. group. After removing the balloon catheter from the stent system, the stent dislocated into the middle segment of the left pulmonary artery branch. A

coronary guidewire (Floppy 0.014) was introduced into the stent lumen, and a coronary balloon catheter was placed. The balloon was inflated to the diameter of the implanted stent, the system was fixed, and the stent was retracted by 5 mm to cover the entire length of the PDA and prevent prolapse into the PA and descending aorta. Postoperative angiography showed that the stent was properly positioned with good blood flow through the stented PDA.

Intraoperative complications in the SPAS group occurred in 1 (4.5%) patient. Due to desaturation caused by distortion of the PA branch and deformation of the anastomosis, the patient required re-implantation of the prosthesis.

The percentage of early postoperative complications in the SPAS group was 40.9% (9/22), while in the PDA st. group, it was 18.5% (5/27). In the SPAS group, the postoperative period was complicated by sepsis in two cases and chylothorax in two cases. Due to prosthetic hyperfunction, signs of heart failure (HF) developed in three patients. In the early postoperative period, three patients in the PDA st. group developed stenosis of the stented PDA due to endothelial proliferation. One patient developed heart failure due to hyperfunction of the PDA stent, and one patient had signs of necrotizing enterocolitis (NEC) (Table 2).

The early (30-day) postoperative mortality

Table 2

Type and methods of treatment of early postoperative complications in both groups of patients

Indicator	SPAS group (n=22)		PDA group (n=27)	
	Amount	Treatment	Amount	Treatment
Stenosis of the PDA stent/anastomosis n (%)	1 (4,5%)	re-implantation of the prosthesis	3 (11%)	Stent ballon angioplasty
NEC	-	-	1 (3,75%)	Resection and suturing of the ascending colon defect, loop ileostomy
Diaphragmatic paresis n (%)	1 (4,5%)	Diaphragm plication	0	-
Heart failer n (%)	3 (13,6%)	AVL, mimetic support, diuretic therapy, banding of the anastomosis (n=1)	1 (3,75%)	Radical correction CHD
Chylothorax n (%)	2 (9%)	Feeding with a mixture enriched with medium-chain triglycerides	0	-
Sepsis n (%)	2 (9%)	Antibiotic therapy according to blood culture results, immunomodulatory therapy	0	-

in the SPAS group was 3 (13.6%) patients. Two patients died due to heart failure and septic shock, and one patient, discharged from the hospital, died at home due to heart failure caused by arrhythmia (supraventricular tachycardia). The late mortality rate in the SPAS group was 18% (4/22), with the main cause of interstage mortality being prosthesis thrombosis.

There was no early (30-day) postoperative mortality in the PDA st. group. The late mortality rate was 7.4% (2/27). One patient died at home due to thrombosis of the PDA stent, and another in the hospital due to concomitant pathology (large omphalocele).

The PDA st. group had a higher rate of reinterventions - 16 (59.2%) patients, on average 9.6 ± 4.8 (ranging from 1.4 to 26.9) weeks after stenting. All 16 patients required balloon stentoplasty due to endothelial proliferation, and one patient also underwent simultaneous perforation and balloon pulmonary valvuloplasty. In the SPAS group, 2 patients (9%) required repeat surgery. One patient underwent prosthesis reimplantation due to thrombosis on the 18th postoperative day, and another required anastomosis narrowing on the 10th postoperative day due to heart failure caused by prosthetic hyperfunction. The freedom from reoperation in both groups is shown in Figure 2.

The next stage of surgical correction (Glenn shunt or radical correction) in the SPAS group (n=14) was performed on average 29.8 ± 16.3 (ranging from 1.8 to 70.8) weeks, while in the PDA st. group, it was performed on average 26.4 ± 11.8 (ranging from 1 to 62.2) weeks.

Before the next stage of surgical correction observed: an adequate growth of the pulmonary artery branches: (in the SPAS group, the Nakata index increased from $156.9 \pm 33.3 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $277 \pm 35.9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ($p < 0.05$); in the PDA st. group, the Nakata index increased from $142.7 \pm 55.2 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $289.1 \pm 149.2 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ($p < 0.05$)). Left ventricular end-diastolic index (LVDI) increased in the SPAS group from $51.2 \pm 32.4 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $67.5 \pm 15.5 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ($p < 0.05$) and in the PDA st. group - from $50.8 \pm 24.9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ to $56.7 \pm 28.5 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ($p < 0.05$). Average arterial oxygen saturation (SatO_2) before the next stage of correction for the SPAS group was $84.5 \pm 7.5\%$ (ranging from 75% to 93%) and for the PDA st. group - $81.2 \pm 8.7\%$ (ranging from 70% to 92%).

In the SPAS group 10 patients underwent radical correction of the CHD, and 4 patients received a Glenn shunt. One patient diagnosed with transposition of the great arteries (TGA) with a ventricular septal defect (VSD) and LVOTO is currently waiting for radical correction.

In the PDA stenting group, 19 patients received the next stage of correction: 10 patients underwent Glenn shunt, 8 patients underwent radical congenital of the CHD and 1 patient with IHRV received a 1,5-ventricle correction (Glenn shunt with atrial septal defect closure). Four patients with PA with IVS, who underwent perforation of the pulmonary valve and PDA stenting, currently do not require further interventions due to adequate SatO_2 levels and satisfactory right heart growth. Two patients with ToF and non-confluent pulmonary artery

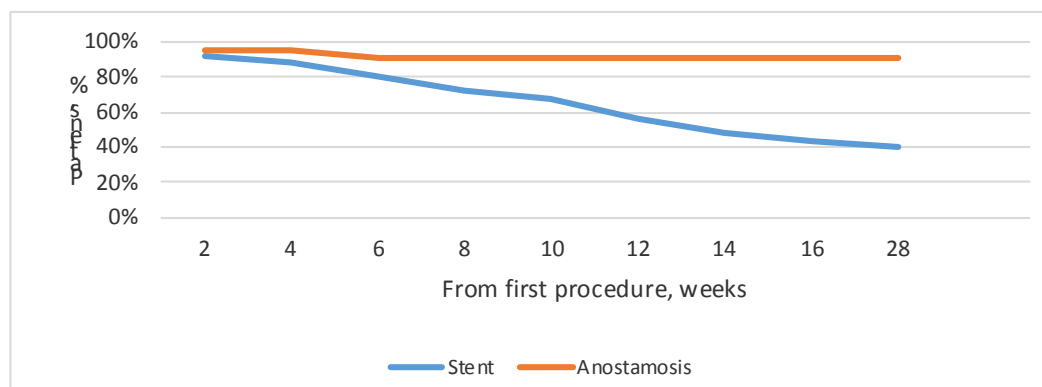


Fig. 2
Freedom from reoperation in both patient groups

branches are waiting for a radical correction.

Between stages of surgical interventions, patients who underwent SPAS or PDA stenting require periodic follow-up and monitoring of their general condition. Regular antiplatelet therapy is also mandatory to prevent prosthesis/stent thrombosis: acidum acetylsalicylicum 5 mg/kg once daily, and in patients with two/multiple stents, clopidogrel 0.2 mg/kg once daily is additionally prescribed.

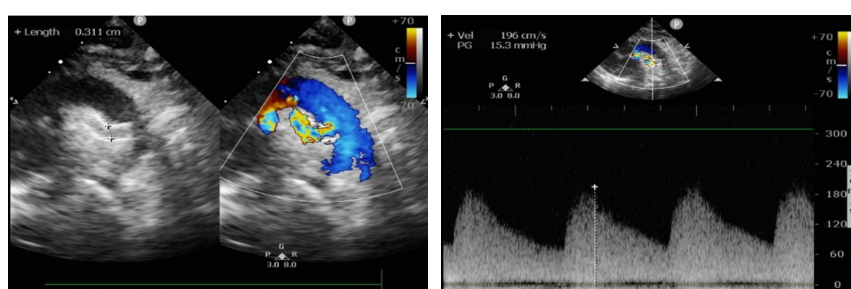
For outpatient monitoring, we recommend: monitoring of the SatO_2 2-3 times daily (it should be in the range of 80-85%), checking hemoglobin levels once a month (target range: 140-160 g/l) and performing echocardiography once a month to monitor cardiac function.

Echocardiographic monitoring includes the following parameters: diameter of the blood flow through the stent/anastomosis; Δp Ao/PA (aortic/pulmonary artery pressure difference (mmHg)); LVDI (ml/m^2); size of the patent foramen ovale (PFO) and direction of shunting

between the atrias; size of the pulmonary artery branches and, in the case of antegrade blood flow through the pulmonary valve, Δp of the pulmonary valve (Fig. 3, 4).

Evaluation of the patient overall condition includes monitoring weight gain, growth and development of the child. In case of symptoms that may lead to dehydration (such as hyperthermia, vomiting, diarrhea, etc.), correction of the child's fluid balance should be performed.

A scheduled consultation at a specialized cardiac surgery hospital should be performed in one month after the intervention, and subsequently, according to the recommendations of this institution. If there is an increasing hemoglobin levels beyond the specified range, a decreasing of SatO_2 level below the normal values or signs of prosthetic/stent dysfunction based on echocardiography data, an unscheduled consultation in a specialized cardiac surgery hospital is mandatory.

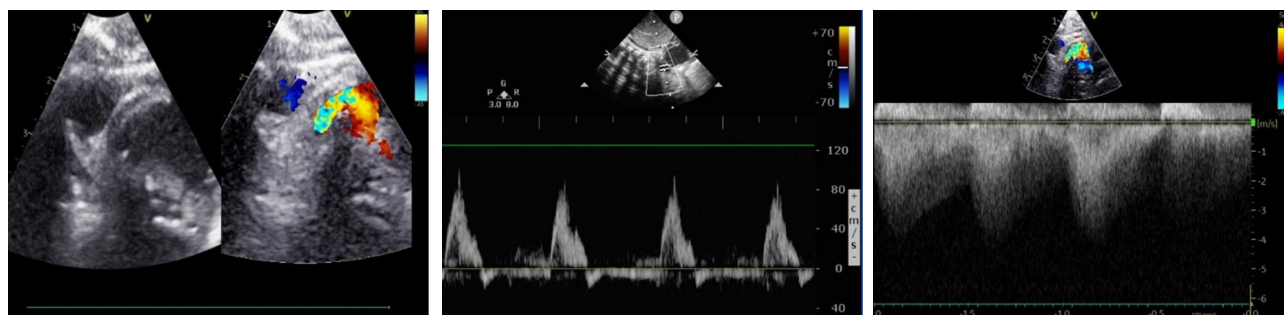


Diameter of the stent and blood flow through the PDA stent

Aortic/pulmonary artery pressure difference (Δp PDA stent (mmHg))

Fig. 3

Echocardiographic visualization of the PDA stent (Two-Dimensional and Color Doppler Imaging)



RMBTSh visualized with good blood flow

Minimal reverse blood flow in the abdominal aorta, which is a relative sign of prosthesis functioning

Pressure gradient on RMBTSh (Δp Ao/LA)

Fig. 4

Two-Dimensional and Color Doppler Imaging of the right modified Blalock-Taussig-Shunt (RMBTSh)

Discussion

In our single-center study, we present the outcomes of two methods of increasing the pulmonary blood flow in neonates with cyanotic congenital heart disease (CHD) who had similar baseline characteristics. The analysis revealed no statistically significant differences in the early postoperative course, with both groups demonstrating adequate growth and development of the pulmonary artery branches. Both methods provided reliable pulmonary blood flow until the next stage of surgical correction.

Given that the overall mortality rate for patients undergoing PDA stenting (PDA st.) in our study was significantly lower than that for systemic-to-pulmonary artery shunt (SPAS) placement (7.4% vs. 31.6%), our institution prefers PDA st. for patients with low body weight and those with complex comorbid conditions. This preference is based on the less invasive nature of the procedure and an easier postoperative course. Similar conclusions were reported by Singh et al., whose studies found that patients undergoing PDA st. experienced shorter stays in the ICU, reduced duration of artificial lung ventilation and shorter periods of mimetic support [7, 8]. However, the tortuosity of the patent ductus arteriosus remains a challenge for many interventional cardiologists despite numerous procedural modifications [9]. The SPAS remains the procedure of choice for patients with complex and tortuous ductal anatomy, where stent implantation poses a high risk or is technically extremely challenging [10, 11].

For specific complex CHD, such as transposition of the great arteries (TGA) with ventricular septal defect (VSD) and left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO), where radical correction is feasible only at an older age, SPAS is preferred due to a reduced need for reoperations [12].

It is important to note that the PDA st. group showed a significantly higher rate of reoperations [13]. The most common reason for repeat interventions (16 cases, 59.2%) was stent-induced stenosis due to endothelial proliferation within the stent lumen, leading to ductal

narrowing. A higher reoperation rate was also reported in studies by Helal et al. [14] and Bauser-Heaton et al. [15] (48.6% vs. 15.4%, $p < 0.001$). Nevertheless, most studies highlight that, despite the higher reoperation rate in the PDA st. group, the postoperative course was smoother, and the long-term outcomes were satisfactory in both groups. Regular outpatient follow-up with echocardiographic monitoring is important to determine the need for reinterventions and to reduce interstage mortality [16].

Conclusions

Our study has demonstrated that both described methods are sufficiently effective for managing duct-dependent pulmonary blood flow in neonates with cyanotic CHD. Currently, due to the lower mortality rate associated with PDA stenting in neonates, it is the preferred option. However, for unfavorable ductal anatomy and in patients with CHD requiring prolonged postponement of the next surgical stage, SPAS remains more optimal choice. Careful monitoring by pediatricians and pediatric cardiologists during the interstage period is critically important.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Como A. F. Treatments for congenital heart defects. *World Journal of Pediatrics* 2023;19:1-6. doi://doi.org/10.1007/s12519-022-00654-x
2. Rao P.S. Management of congenital heart disease: state of the art-part II-cyanotic heart defects. *Children (Basel)* 2019;6(4): 54. doi: 10.3390/children6040054
3. Jiang H., Tang O., Jiang Y., Li N., Tang X., Xia H. Echocardiographic and pathomorphological features in fetuses with ductal-dependent congenital heart diseases. *Echocardiography* 2019;36:1607-1789. <https://doi.org/10.1111/echo.14452>.
4. Vari D., Xiao W., Behere Sh., Spurrier E., Tsuda T., Baffa J. M. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines. *Cardiol Young* 2021;31(1):63-70. doi: 10.1017/S1047951120003297.
5. Ghaderian M., Behdad S., Mokhtari M., Salamati L. Comparison of patent ductus arteriosus stenting and Blalock-Taussig shunt in ductal dependent blood flow congenital heart disease and decreased pulmonary blood flow. *Heart Views* 2023; 24(1):11-16. <https://doi.org/10.30473/hv.2023.2411116>.

- doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_84_22
6. Ismail S. R., Almazmi M. M., Khokhar R., AlMadani W., Hadadi A., Hijazi O., Kabbani M. S., Shaath G., Elbarbary M. Effects of protocol-based management on the post-operative outcome after systemic to pulmonary shunt. *Egypt Heart J* 2018;70(4):271-278. doi: 10.1016/j.ehj.2018.09.007.
 7. Singh G., Gopalakrishnan A., Subramanian V., Sasikumar D., Sasidharan B., Dharan B. S., Menon S., et al. Early and long-term clinical outcomes of ductal stenting versus surgical aortopulmonary shunt among young infants with duct-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Cardiol* 2024;45: 787-794. doi.org/10.1007/s00246-024-03415-x
 8. Al Kindi H, Al Harthi H, Al Balushi A, Atiq A, Shaikh S, Al Alawi K, et al. Blalock-Taussig Shunt versus ductal stenting as palliation for duct-dependent pulmonary circulation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2023;23(Spec Iss):10-15. <https://doi.org/10.18295/squmj.12.2023.073>.
 9. Qureshi A.M., Goldstein B.H., Glatz A.C., et al. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:933-43. doi: 10.1002/ccd.28125
 10. Garg G, Mittal DK. Stenting of patent ductus arteriosus in low birth weight newborns less than 2 kg- procedural safety, feasibility and results in a retrospective study. *Indian Heart J* 2018;70:709-12. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.027
 11. Agha H. M., Aziz O., Kamel O, Sheta S. S., El-Sisi A., El-Saiedi S., Fatouh A., Esmat A., Abdelmohsen G., Hanna B., Hussien M., Sobhy R. Margin between success and failure of PDA stenting for duct-dependent pulmonary circulation. *PLoS One* 2022;17(4): e0265031. doi: 10.1371/journal.pone.0265031.
 12. Tongkai G.E.; Chen J.; Zhuang J.; Cen J.; Wen Sh.; Xu G.; Luo D. Effect of modified Blalock-Taussig shunt on the treatment of cyanotic congenital heart diseases in neonates. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; (12): 737-741. doi: 10.7507/1007-4848.201910049
 13. Alsagheir A., Koziaz A., Makhdoum A., Contreras J., Alraddadi H., Abdalla T., Benson L., et al. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates and infants with duct-dependent pulmonary blood flow: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:379-390.e8. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.008
 14. Helal A.M., Elmahrouk A.F., Bekheet S., Barnawi H.I., Jamjoom A.A., Galal M.O., et al. Patent ductus arteriosus stenting versus modified Blalock-Taussig shunt for palliation of duct-dependent pulmonary blood flow lesions. *J Card Surg* 2022;37(9):2571-2580. doi:doi.org/10.1111/jocs.16692
 15. Bauser-Heaton H, Qureshi A.M, Goldstein B.H, Glatz A.C, Ligon R.A, Gartenberg A., et al. Comparison of patent ductus arteriosus stent and Blalock-Taussig shunt as palliation for neonates with sole source ductal-dependent pulmonary blood flow: results from the congenital catheterization research collaborative. *Pediatr Cardiol* 2022;43(1):121-131. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02699-7>.
 16. Oofuvong M, Tanasansuttiporn J, Wasinwong W, Chittithavorn V, Duangpakdee P, Jarutach J, et al. Predictors of death after receiving a modified Blalock-Taussig shunt in cyanotic heart children: A competing risk analysis. *PLoS One*. 2021;22;16(1):e0245754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245754>



ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ ДЛЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ТЕРИТОРІЇ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ

^{1,2} Гейко О.В. ORCID: 0009-0004-4212-0892

² Гутор Т. Г. ORCID: 0000-0002-3754-578X

¹ КНП "Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ", м. Краматорськ, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я

Ключові слова: телемедицина, онлайн-консультації, медичні послуги, ретроспективний аналіз, сезонність, організація охорони здоров'я, громадське здоров'я

Для цитування: Гейко О.В., Гутор Т. Г. Досвід використання засобів телемедицини для надання медичної допомоги на території Донецької області під час воєнного стану в Україні. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 109-119. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.109>

Для кореспонденції: Гейко Олександр Володимирович - директор Комунального некомерційного підприємства "Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ"; аспірант кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; e-mail: oleksandrgejko7@gmail.com

Стаття надійшла: 17.04.2024 **Прийнята до друку:** 3.05.2024

EXPERIENCE OF USING TELEMEDICINE TOOLS TO PROVIDE MEDICAL CARE IN THE TERRITORY OF DONETSK REGION DURING MARTIAL LAW IN UKRAINE

^{1,2} Oleksandr Heiko ORCID: 0009-0004-4212-0892

¹ Taras Gutor ORCID: 0000-0002-3754-578X

¹ MNE "Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk", Kramatorsk, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Department of Social Medicine, Economics and Health Care Organization

Keywords: telemedicine, online consultations, medical services, retrospective analysis, seasonality, health care organization, public health

For citation: Heiko O., Gutor T. Experience of using telemedicine tools to provide medical care in the territory of Donetsk region during martial law in Ukraine. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):109-119.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.109>

For correspondence: Oleksandr Geiko - Director of the Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk"; Postgraduate Student at the Department of Social Medicine, Economics and Health Care Organization of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: oleksandrgejko7@gmail.com

Received: April 17, 2024 **Accepted:** May 3, 2024

Реферат

Метою роботи є аналіз надання медичної допомоги населенню Донецької області з використанням засобів телекомунікаційного зв'язку.

Матеріал і методи. У роботі проведено ретроспективний аналіз наданих телемедичних послуг для населення підконтрольної Україні території Донецької області за 2023 р. із використанням даних звіту про роботу Комунального некомерційного підприємства "Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ".

Результати й обговорення. У КНП "ОТМО м. Краматорськ" у 2023 році телемедичні консультації і надання амбулаторних послуг хворим дистанційно проводили за 8 напрямками: терапія, ендокринологія, рев-

Abstract

Aim of the study is the analysis of medical care provision to the population of Donetsk region using telecommunications means.

Material and Methods. In the study, a retrospective analysis of the telemedicine services provided to the population of the Ukraine-controlled territory of the Donetsk region in 2023 was carried out using data from the report on the work of the Municipal non-commercial enterprise "Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk".

Results and Discussion. In the MNE "RTMA of Kramatorsk" in 2023, telemedicine consultations and outpatient services were provided remotely to patients in

матологія, неврологія, урологія, нефрологія, судинна хірургія, гематологія. Всього за 2023 рік кількість хворих, яким надано консультативну медичну допомогу із застосуванням телемедицини, склала 6340 осіб. Результати аналізу наданих телемедичних послуг за окремими спеціальностями показали, що найбільше пацієнтів звертались за допомогою із напрямку ендокринологія, а саме понад третина пацієнтів ($35,03 \pm 0,60\%$). Незначно менше за частотою звернень було із спеціальності ревматологія: $27,46 \pm 0,56\%$ пацієнтів. Кожний десятий пацієнт ($10,43 \pm 0,38\%$) потребував допомоги із напрямку урологія. Найменше у 2023 році було проведено телемедичних консультацій для пацієнтів із гематологічними проблемами - $1,04 \pm 0,13\%$.

Висновки. Спостерігається стабільно високий попит у пацієнтів на надання телемедичних послуг лікарів наступних спеціальностей: ендокринологія, ревматологія, урологія, терапія, неврологія. Активно впроваджується онлайн-комунікація з надання послуг нових спеціальностей, зокрема судинної хірургії та гематології. Протягом року найчастішим періодом звернень населення за телекомунікаційною медичною допомогою у більшості випадків була холодна пора року (зимово-весняний сезон).

Вступ

Активні бойові дії на Донеччині тривають вже понад десять років. Протягом цього часу багато аспектів звичайного життя адаптувалися до нових реалій. Жителі регіону, які залишилися проживати на території бойових дій, особливо потребують медичної допомоги. На підконтрольній Україні території Донецької області медичні заклади продовжують свою роботу, незважаючи на обстріли. За даними Департаменту охорони здоров'я Донецької обласної військової адміністрації, на даний момент в області функціонують 14 установ охорони здоров'я, які належать до сфери управління облдержадміністрації. Водночас Національна служба здоров'я України запровадила та фінансує пакет "Готовність та забезпечення надання медичної допомоги населенню, яке знаходиться на території, де ведуться бойові дії". Цей пакет передбачає щомісячне фінансування лікарень в зоні бойових дій, що складає 1/12 від обсягу річного фінансування. Такий механізм дозволяє підтримувати медичні заклади у критичний момент та гарантувати своєчасну виплату зарплати медикам [1, 2, 3].

8 areas: therapy, endocrinology, rheumatology, neurology, urology, nephrology, vascular surgery, and hematology. Overall, in 2023, the number of patients who received consultative medical care using telemedicine amounted to 6340 people. The results of the analysis of telemedicine services provided in certain specialties showed that most patients sought help in the field of endocrinology, namely more than a third of patients ($35.03 \pm 0.60\%$). Rheumatology was slightly less frequently consulted: $27.46 \pm 0.56\%$ of patients. Every tenth patient ($10.43 \pm 0.38\%$) needed help in urology. In 2023, the lowest number of telemedicine consultations was conducted for patients with hematologic problems - $1.04 \pm 0.13\%$.

Conclusions. There is a consistently high demand from patients for the provision of telemedicine services by physicians of the following specialties: endocrinology, rheumatology, urology, therapy, neurology. Online communication for the provision of services in new specialties, in particular vascular surgery and hematology, is being actively implemented. During the year, the most frequent period of population requests for telecommunication medical assistance was in most cases the cold season (winter-spring season).

Із початком війни Донецька область, яка належить до території, де проходять активні бойові дії [3], стикнулася з рядом проблем:

- Зміна кількісного та якісного складу населення

На початок 2023 року у області залишились мешканці, які були пов'язані з нахожденням на цих територіях через особливості роботи (комунальні підприємства, енергетика, залізниця, силові структури, медицина та інше) та представники малого бізнесу. Також залишилась дуже велика частина населення - пенсіонери та малозабезпечені, для яких надважливу роль має можливість не витратити значні кошти на житло. Для цієї верстви населення вкрай важлива різноманітна гуманітарна допомога та інше. Якщо узагальнити, то дуже значна кількість населення - люди похилого віку, пенсіонери, або люди які втратили роботу та не змогли знайти її на нових місцях. Вони економічно малозабезпечені, знаходяться у стані постійного стресу та пригнічення.

- Суттєве скорочення кількості медичних працівників

Значна кількість медичних працівни-

ків виїхала за межі області та країни. Велика кількість висококваліфікованих фахівців знайшла собі нові робочі місця у більш безпечних місцях. Тобто відбулось зменшення кількості висококваліфікованих вузьких фахівців в області. У даній ситуації хворі досить часто самотійно шукали контакти вузького фахівця, який виїхав із області та отримували консультацію у лікаря віддалено тощо.

- Ускладнення логістики

Одночасно з пошкодженням дорожньої інфраструктури велике значення має наявність жорсткої комендантської години та ті обставини, що обстріли велися переважно у вечірній та нічний час. У зв'язку з цим всі мешканці області намагаються зробити всі необхідні справи і завершити поїздки якомога раніше, і у вечірній час бути вдома якнайшвидше. Тому поїздка, наприклад, до лікарні становить проблему і потребує попередньої підготовки та планування.

Усі ці та інші проблеми призвели до труднощів у наданні висококваліфікованої медичної допомоги, одним із основних шляхів вирішення стало запровадження телемедицини.

Метою дослідження є аналіз надання медичної допомоги населенню Донецької області з використанням засобів телекомунікаційного зв'язку.

Матеріал і методи

У роботі проведено ретроспективний аналіз наданих телемедичних послуг для населення підконтрольної Україні території Донецької області за 2023 р. Для дослідження використовували дані звіту про роботу Комунального некомерційного підприємства "Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ" (КНП "ОТМО м. Краматорськ"), а саме: внесені електронні направлення пацієнтів лікарями, які надавали телемедичні послуги за допомогою засобів телекомунікаційного зв'язку (відповідно до їх спеціальності) у медичну інформаційну систему "МедЕІР", з подальшою передачею їх до центральної бази eHealth за 2023 рік. Аналізована інформація включає також надані телемедичні послуги

на обладнанні ТЕЛАДОК ХЕЛС, роз-та-шованого на базі "ОТМО м. Краматорськ".

Отримані результати оцінювали з використанням методів системного підходу та структурно-логічного аналізу. Цифрові дані подано у вигляді абсолютних даних та відносних показників у відсотках із середньою арифметичною похибкою ($P \pm m, \%$) [4].

Результати й обговорення

КНП "ОТМО м. Краматорськ" було створено 24 січня 2020 року шляхом реорганізації КЛПУ "Міський онкологічний диспансер м. Краматорськ". На сьогодні до його складу закладу входять Медичний центр сучасних методів лікування онкології, Медичний серцево-судинний центр, Центр нефрології та діалізу, Діагностичний центр у м. Слов'янськ, Медичний центр "Захід".

Із початком повномасштабного вторгнення рф з метою збереження матеріальних активів дороговартісне обладнання було переміщено до західного регіону держави - до Львівської області, створивши нову структурну одиницю: Медичний центр "Захід", де колектив підприємства продовжив свою діяльність, надаючи допомогу переселенцям та жителям Львівської, Івано-Франківської, Тернопільської та інших областей. Але в Донецькій області також залишились відділення, які надають допомогу мешканцям, котрі не евакуювались. У м. Краматорськ продовжують працювати: Медичний центр сучасних методів лікування онкології: поліклінічне відділення, хіміотерапевтичне та радіологічне відділення; Медичний серцево-судинний центр; Центр нефрології та діалізу [5].

У КНП "ОТМО м. Краматорськ" у 2023 році телемедичні консультації і надання амбулаторних послуг хворим дистанційно проводили за 8 напрямками: терапія, ендокринологія, ревматологія, неврологія, урологія, нефрологія, судинна хірургія, гематологія.

Всього за 2023 рік кількість хворих, яким надано консультативну медичну допомогу із застосуванням телемедицини, склала 6340 осіб. Помісячний аналіз надання таких послуг

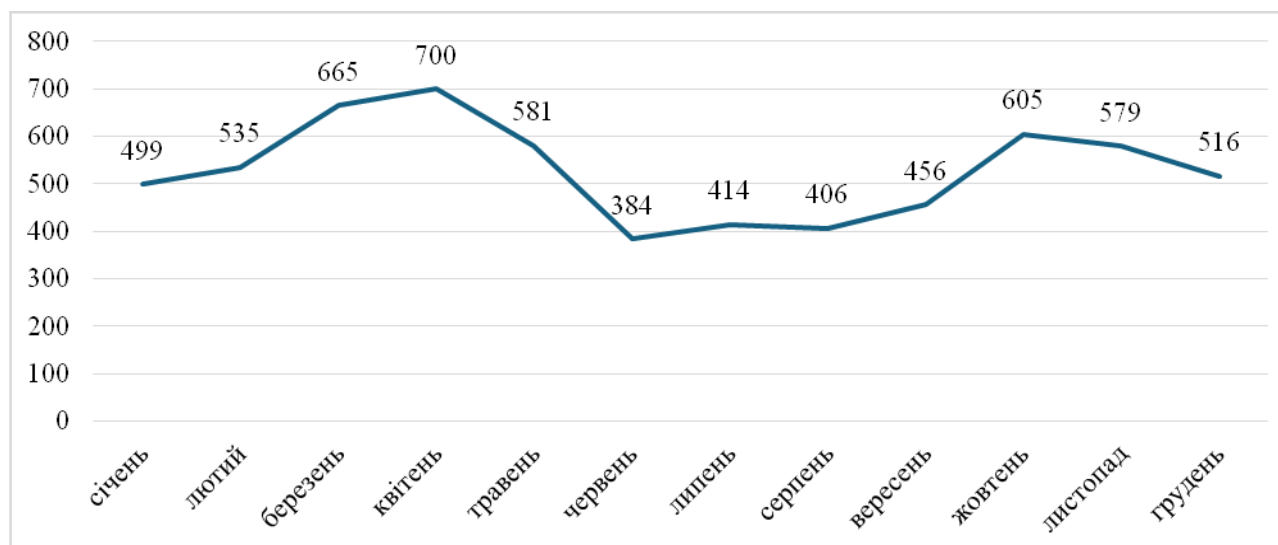


Рис. 1.

Помісячна динаміка наданих телемедичних послуг населенню Донецької області у 2023 році (абс. дані)

показав, що протягом року спостерігається хвилюподібна динаміка зі зростанням у весняні (пік у квітні - 700 консультацій) та осінні місяці (пік у жовтні - 605 консультацій) і значним спадом наданих послуг у літні місяці (мінімально у червні - 384 консультації) (Рис. 1).

Результати аналізу наданих телемедичних послуг за окремими спеціальностями показали, що найбільше пацієнтів звертались за допомогою із напрямку "Ендокринологія",

а саме понад третина пацієнтів ($35,03 \pm 0,60\%$, $n=2221$) (Рис. 2).

Незначно менше за частотою звернень було із спеціальності "Ревматологія": $27,46 \pm 0,56\%$ пацієнтів ($n=1741$). Кожен десятий пацієнт ($10,43 \pm 0,38\%$, $n=661$) потребував допомоги із напрямку "Урологія". Найменше у 2023 році було проведено телемедичних консультацій для пацієнтів із гематологічними проблемами - лише $1,04 \pm 0,13\%$ ($n=66$).

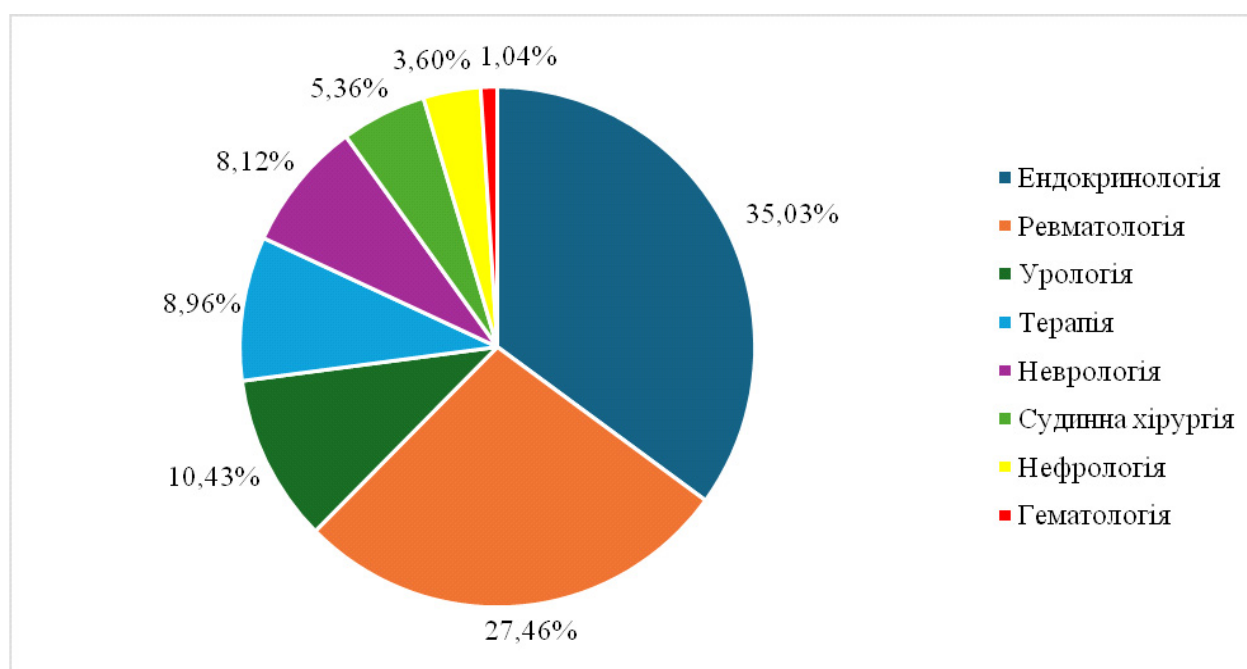


Рис. 2.

Надання телемедичних послуг за окремими спеціальностями населенню Донецької області у 2023 році (%)

Таблиця 1

Поквартальні показники наданих телемедичних послуг за окремими спеціальностями населенню Донецької області у 2023 році (%)

Спеціальності	I квартал		II квартал		III квартал		IV квартал		Всього за рік
	абс. дані	$P \pm m, \%$	абс. дані	$P \pm m, \%$	абс. дані	$P \pm m, \%$	абс. дані	$P \pm m, \%$	абс. дані
Ендокринологія	638	$28,73 \pm 0,96$	666	$29,99 \pm 0,97$	428	$19,27 \pm 0,84$	489	$22,02 \pm 0,88$	2221
Ревматологія	477	$27,40 \pm 1,07$	377	$21,65 \pm 0,99$	401	$23,03 \pm 1,01$	486	$27,91 \pm 1,08$	1741
Урологія	155	$23,45 \pm 1,65$	215	$32,53 \pm 1,82$	118	$17,85 \pm 1,49$	173	$26,17 \pm 1,71$	661
Терапія	183	$32,22 \pm 1,96$	93	$16,37 \pm 1,55$	37	$6,51 \pm 1,04$	255	$44,89 \pm 2,09$	568
Неврологія	180	$34,95 \pm 2,10$	194	$37,67 \pm 2,14$	72	$13,98 \pm 1,53$	69	$13,40 \pm 1,50$	515
Судинна хірургія	0	0	65	$19,12 \pm 2,13$	130	$38,24 \pm 2,64$	145	$42,65 \pm 2,68$	340
Нефрологія	66	$28,95 \pm 3,00$	37	$16,23 \pm 2,44$	64	$28,07 \pm 2,98$	61	$26,75 \pm 2,93$	228
Гематологія	0	0	18	$27,27 \pm 5,48$	26	$39,39 \pm 6,01$	22	$33,33 \pm 5,80$	66
Разом	1699	$26,80 \pm 0,56$	1665	$26,26 \pm 0,55$	1276	$20,13 \pm 0,5$	1700	$26,81 \pm 0,56$	6340

За даними дослідження динаміки надання телемедичних послуг населенню Донецької області у 2023 році встановлено, що зі спеціальності "Ендокринологія" найбільше онлайн-послуг було надано в першому півріччі, а саме в I ($28,73 \pm 0,96\%$ від усіх консультацій з ендокринології за рік) та II ($29,99 \pm 0,97\%$) кварталах (Табл. 1).

Помісячний аналіз показав наявність сезонного підйому таких консультацій з ендокринологічних проблем у березні-травні 2023 р, відповідно частка відвідувань у ці місяці була вище середньорічного показника ($8,33\%$) та становила: $11,8 \pm 0,68\%$, $12,07 \pm 0,69\%$

і $11,62 \pm 0,68\%$ відповідно (Рис. 3).

Телемедичні консультації з ревматологічних проблем найчастіше були затребуваними у I ($27,40 \pm 1,07\%$) та IV кварталах ($27,91 \pm 1,08\%$). Для спеціальності "Ревматологія" також була притаманна сезонність в зимово-весняний період, хоч і не така виражена, як для ендокринології, а саме: у січні ($10,05 \pm 0,72\%$), лютому ($8,39 \pm 0,66\%$), березні ($8,96 \pm 0,68\%$). Окрім того, відмічено значне зростання онлайн-консультацій у листопаді ($9,48 \pm 0,70\%$) та в грудні ($10,11 \pm 0,72\%$), що можна пояснити періодами загострення ревматологічних захворювань саме в холодні місяці року.

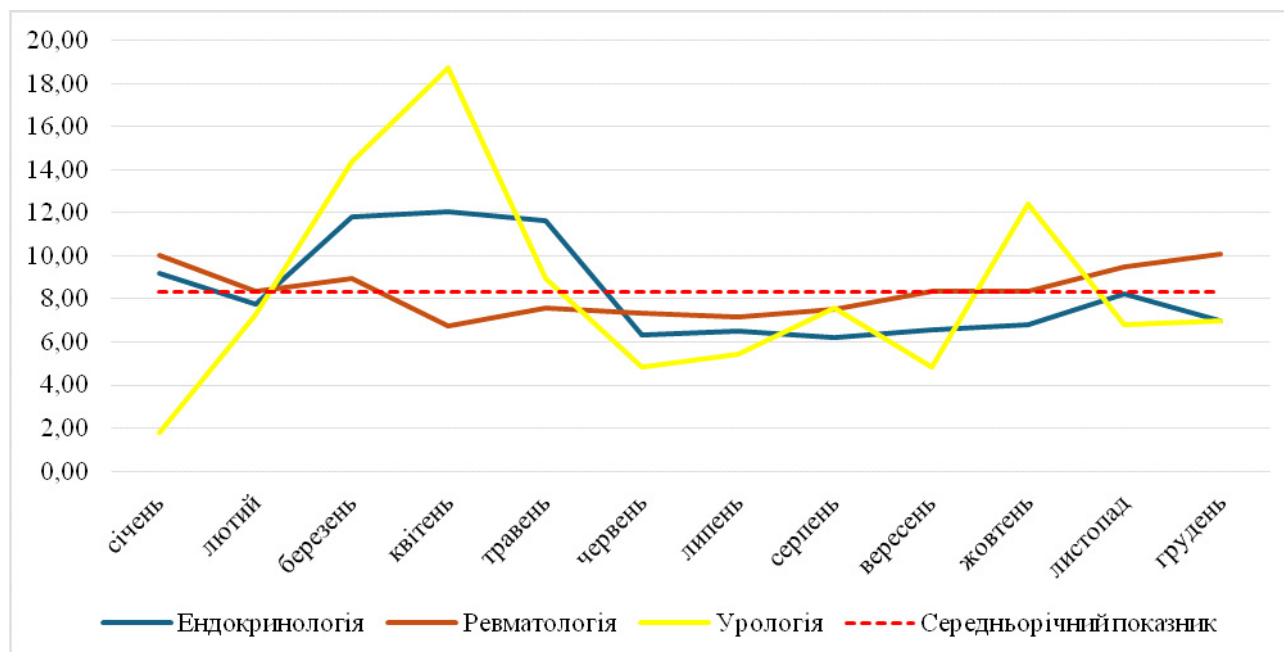


Рис. 3.

Помісячна динаміка показників надання телемедичних послуг за найпоширенішими спеціальностями ендокринологія, ревматологія та урологія населенню Донецької області у 2023 році (%)

Із урологічних проблем мешканці Донеччини найчастіше звертались за телемедичними послугами до фахівців у II кварталі 2023 року ($32,53 \pm 1,82\%$), причому виражений сезонний підйом був саме у весняні місяці: березень ($14,37 \pm 1,36\%$), квітень ($18,76 \pm 1,52\%$), травень ($8,93 \pm 1,11\%$), а також спостерігалось значне зростання таких консультацій у жовтні 2023 року ($12,41 \pm 1,28\%$).

Із приводу терапевтичних захворювань пацієнти найчастіше мали телемедичні консультації в холодну пору року, а саме в IV ($44,89 \pm 2,09\%$) та в I кварталах ($32,22 \pm 1,96\%$). Відповідно і сезонних підйомів було 2: в період січень-березень ($10,92 \pm 1,31\%$, $9,86 \pm 1,25\%$, $11,44 \pm 1,34\%$ відповідно) та в період жовтень-грудень ($10,92 \pm 1,31\%$, $9,86 \pm 1,25\%$, $11,44 \pm 1,34\%$ відповідно).

Понад 2/3 звернень за неврологічною допомогою було зареєстровано в першому півріччі, а саме: в I ($34,95 \pm 2,10\%$) та в II кварталах ($37,67 \pm 2,14\%$), а сезонний підйом тривав 4 місяці: з січня по квітень із показниками: $8,93 \pm 1,26\%$, $9,13 \pm 1,27\%$, $16,89 \pm 1,65$ та $28,16 \pm 1,98\%$ відповідно.

Телемедичні послуги з судинної хірургії в КНП "ОТМО м. Краматорськ" розпочали надавати лише з травня 2023 року, відповідно найбільше число їх зареєстровано у IV кварталі ($42,65 \pm 2,68\%$), а саме у такі місяці: вересень ($14,12 \pm 1,89\%$), жовтень ($17,06 \pm 2,04\%$), листопад ($16,47 \pm 2,01\%$).

Зі спеціальності "Нефрологія" телемедичні послуги протягом року надавались приблизно рівномірно ($26,75 - 28,95\%$ щокварталу), крім літнього III кварталу, де спостерігався найменший рівень активності звернень пацієнтів за нефрологічною допомогою. Найбільше число звернень з приводу патологій цієї сфери відмічено в травні ($12,28 \pm 2,17\%$) та жовтні ($12,72 \pm 2,21\%$).

Телемедичні консультації зі спеціальності "Гематологія", так само як і з судинної хірургії, розпочались лише з травня 2023 ро-

ку. У III кварталі було зареєстровано їх найбільше: $39,39 \pm 6,01\%$ від усіх звернень за рік. Найбільша кількість звернень припадала на вересень ($19,70 \pm 4,90\%$) та жовтень ($18,18 \pm 4,75\%$).

Підсумовуючи вищевказане, слід зазначити, що телемедичні послуги відіграють критичну роль у забезпеченні доступу до медичної допомоги для жителів територій, де ведуться активні бойові дії. Телемедицина дозволяє отримувати консультації та діагностику від фахівців, а її запровадження знижує ризики для пацієнтів.

Телемедицина дозволяє ефективніше використовувати наявні ресурси, розподіляючи їх відповідно до потреб. Лікарі можуть надавати консультації віддалено, що дозволяє зосередити фізичну присутність медичного персоналу в найкритичніших випадках.

Пацієнти з хронічними захворюваннями особливо вразливі в умовах обмеженого доступу до медичної допомоги. Телемедицина дозволяє забезпечити постійний моніторинг стану здоров'я таких пацієнтів, коригувати лікування та надавати необхідні рекомендації, що сприяє зниженню ризиків загострення хронічних захворювань та підтримці стабільного стану здоров'я.

Висновки

1. Спостерігається стабільно високий попит у пацієнтів на надання телемедичних послуг лікарів наступних спеціальностей: ендокринологія, ревматологія, урологія, терапія, неврологія. Активно впроваджується онлайн-комунікація з надання послуг нових спеціальностей, зокрема судинної хірургії та гематології.
2. Протягом року найчастішим періодом звернень населення за телекомунікаційною медичною допомогою у більшості випадків була холодна пора року (зимово-весняний сезон).

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

EXPERIENCE OF USING TELEMEDICINE TOOLS TO PROVIDE MEDICAL CARE IN THE TERRITORY OF DONETSK REGION DURING MARTIAL LAW IN UKRAINE

Introduction

Active hostilities in Donetsk region have been persisting for more than ten years. During this time, many aspects of ordinary life have adapted to new realities. Residents of the region who remained in the area of hostilities are in particular need of medical care. In the Ukraine-controlled territory of the Donetsk region, medical institutions continue their work, despite shelling. According to the Department of Health Protection of the Donetsk Regional Military Administration, currently, there are 14 healthcare institutions functioning in the region, which belong to the sphere of management of the Regional State Administration. Meanwhile, the National Health Service of Ukraine has implemented and financed the package "Readiness and provision of medical care to the population located in the territory where hostilities are taking place". This package provides monthly funding for hospitals in the war zone, which is 1/12 of the annual funding. This mechanism makes it possible to support medical institutions at a critical moment and guarantee timely payment of salaries to physicians [1, 2, 3].

Since the beginning of the war, the Donetsk region, which belongs to the territory where active hostilities are taking place [3], has faced a number of problems:

- Change in the quantitative and qualitative composition of the population

As of the beginning of 2023, the region remained home to residents who were associated with working in these areas due to the peculiarities of their jobs (utility companies, energy, railways, law enforcement agencies, medicine, etc.) and small businesses. There is also a very large part of the population remaining - retirees and low-income people - for whom the ability to avoid spending significant amounts of money on housing plays an important role. Various humanitarian aid and other things are extremely important for this segment of the population. In general, a very significant number

of the population is the elderly, retirees, or people who lost their jobs and could not find them in new places. They are economically disadvantaged, in a state of constant stress and depression.

- A significant reduction in the number of medical workers

A significant number of medical workers left the region and the country. A large number of highly qualified specialists found new jobs in safer places. Therefore, there was a decrease in the number of highly qualified narrow-profile specialists in the region. In this situation patients quite often independently searched for the contacts of a narrow-profile specialist who left the region and received a consultation from a physician remotely, etc.

- Logistics complications

Along with the damage to the road infrastructure, the existence of a strict curfew and the circumstances that the shelling took place mainly in the evening and at night are of great importance. In this regard, all residents of the region try to do all the necessary things and finish their trips as early as possible, and be at home as soon as possible in the evening. Therefore, a trip to the hospital, for example, is a problem and requires prior preparation and planning.

All of these and other problems led to difficulties in providing highly qualified medical care, and one of the main solutions was the introduction of telemedicine.

The aim of the study is the analysis of medical care provision to the population of Donetsk region using telecommunications means.

Material and Methods

In the study, a retrospective analysis of the telemedicine services provided to the population of the Ukraine-controlled territory of the Donetsk region in 2023. The study used data from the report on the work of the Municipal non-commercial enterprise "Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk" (MNE "RTMA of Kramatorsk"), namely: electronic

referrals of patients by physicians who provided telemedicine services using telecommunications (in accordance with their specialty) were entered into the MedAIR medical information system, with subsequent transfer to the eHealth central database for 2023. The analyzed information also includes telemedicine services provided on the equipment of TELADOC HEALTH, located at the base of "RTMA Kramatorsk".

The obtained results were evaluated using the methods of the systematic approach and structural-logical analysis. Digital data are presented in the form of absolute data and relative indicators in percentages with the average arithmetic error ($P \pm m$, %) [4].

Results and Discussion

MNE "RTMA of Kramatorsk" was established on January 24, 2020 through the reorganization of MHCI "Kramatorsk City Oncology Dispensary". Today, the institution includes Medical Center for Modern Methods of Oncology Treatment, Medical Cardiovascular Center, Nephrology and Dialysis Center, Diagnostic Center in Sloviansk, and "Zakhid" Medical Center.

Since the beginning of the full-scale invasion of Russia, in order to preserve material assets, expensive equipment was moved to the western region of the country - to Lviv region,

creating a new structural unit: "Zakhid" Medical Center, where the company's staff continued its activities, providing care to internally displaced persons and residents of Lviv, Ivano-Frankivsk, Ternopil and other regions. But in Donetsk region, there are also departments that provide care to residents who did not evacuate. In the city of Kramatorsk, the following continue to work: Medical Center for Modern Methods of Oncology Treatment: polyclinic department, chemotherapeutic and radiological department; Medical Cardiovascular Center; Center of Nephrology and Dialysis [5].

In 2023, telemedicine consultations and provision of outpatient services to patients were provided remotely in 8 areas: therapy, endocrinology, rheumatology, neurology, urology, nephrology, vascular surgery, and hematology.

In total, in 2023, the number of patients who received consultative medical care using telemedicine amounted to 6,340 individuals. A monthly analysis of the provision of such services showed that during the year there was a wave-like dynamics with growth in the spring (peak in April - 700 consultations) and autumn months (peak in October - 605 consultations) and a significant decline in the services provided in the summer months (minimum in June - 384 consultations) (Fig. 1).

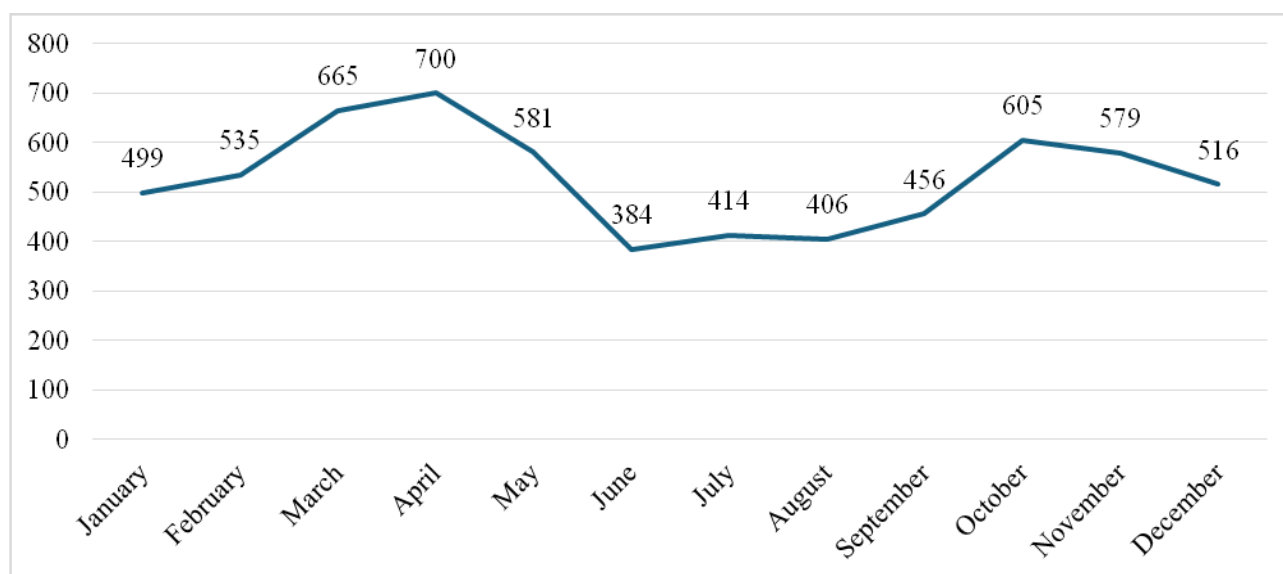


Fig. 1.

Monthly dynamics of telemedicine services provided to the population of Donetsk region in 2023 (abs. data)

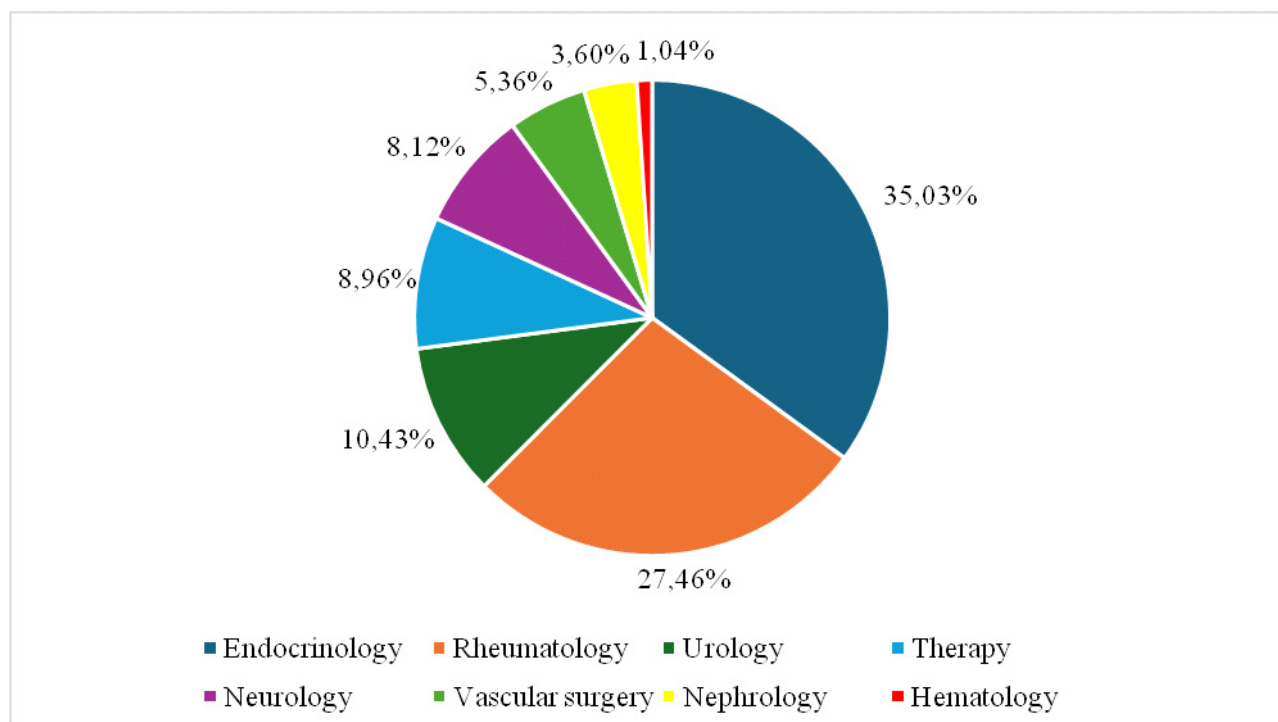


Fig. 2.

Provision of telemedicine services in certain specialties to the population of Donetsk region in 2023 (%)

The results of the analysis of the provided telemedicine services by individual specialties showed that most patients sought help in the field of endocrinology, namely more than a third of patients ($35.03 \pm 0.60\%$, $n=2221$) (Fig. 2).

The frequency of referrals was slightly lower in the specialty of rheumatology: $27.46 \pm 0.56\%$ of patients ($n=1741$). Every tenth patient ($10.43 \pm 0.38\%$, $n=661$) needed help in the field of urology. In 2023, the least number of telemedicine consultations were conducted for patients with hematological problems - only $1.04 \pm 0.13\%$ ($n=66$).

According to the study of the dynamics

of the provision of telemedicine services to the population of the Donetsk region in 2023, it was established that in the specialty Endocrinology, the most online services were provided in the first half of the year, namely in I ($28.73 \pm 0.96\%$ of all endocrinology consultations for the year) and II ($29.99 \pm 0.97\%$) quarters (Table 1).

The monthly analysis showed the presence of a seasonal rise in such consultations on endocrinological problems in March-May 2023, accordingly, the share of visits in these months was higher than the average annual indicator (8.33%) and amounted to: $11.8 \pm 0.68\%$, $12.07 \pm 0.69\%$ and $11.62 \pm 0.68\%$, respectively (Fig. 3).

Table 1

Quarterly indicators of telemedicine services provided by individual specialties to the population of Donetsk region in 2023 (%)

Specialties	I quarter		II quarter		III quarter		IV quarter		Annual total
	abs. data	P $\pm$ m, %	abs. data	P $\pm$ m, %	abs. data	P $\pm$ m, %	abs. data	P $\pm$ m, %	abs. data
Endocrinology	638	28.73 ± 0.96	666	29.99 ± 0.97	428	19.27 ± 0.84	489	22.02 ± 0.88	2221
Rheumatology	477	27.40 ± 1.07	377	21.65 ± 0.99	401	23.03 ± 1.01	486	27.91 ± 1.08	1741
Urology	155	23.45 ± 1.65	215	32.53 ± 1.82	118	17.85 ± 1.49	173	26.17 ± 1.71	661
Therapy	183	32.22 ± 1.96	93	16.37 ± 1.55	37	6.51 ± 1.04	255	44.89 ± 2.09	568
Neurology	180	34.95 ± 2.10	194	37.67 ± 2.14	72	13.98 ± 1.53	69	13.40 ± 1.50	515
Vascular surgery	0	0	65	19.12 ± 2.13	130	38.24 ± 2.64	145	42.65 ± 2.68	340
Nephrology	66	28.95 ± 3.00	37	16.23 ± 2.44	64	28.07 ± 2.98	61	26.75 ± 2.93	228
Hematology	0	0	18	27.27 ± 5.48	26	39.39 ± 6.01	22	33.33 ± 5.80	66
Total	1699	26.80 ± 0.56	1665	26.26 ± 0.55	1276	20.13 ± 0.5	1700	26.81 ± 0.56	6340

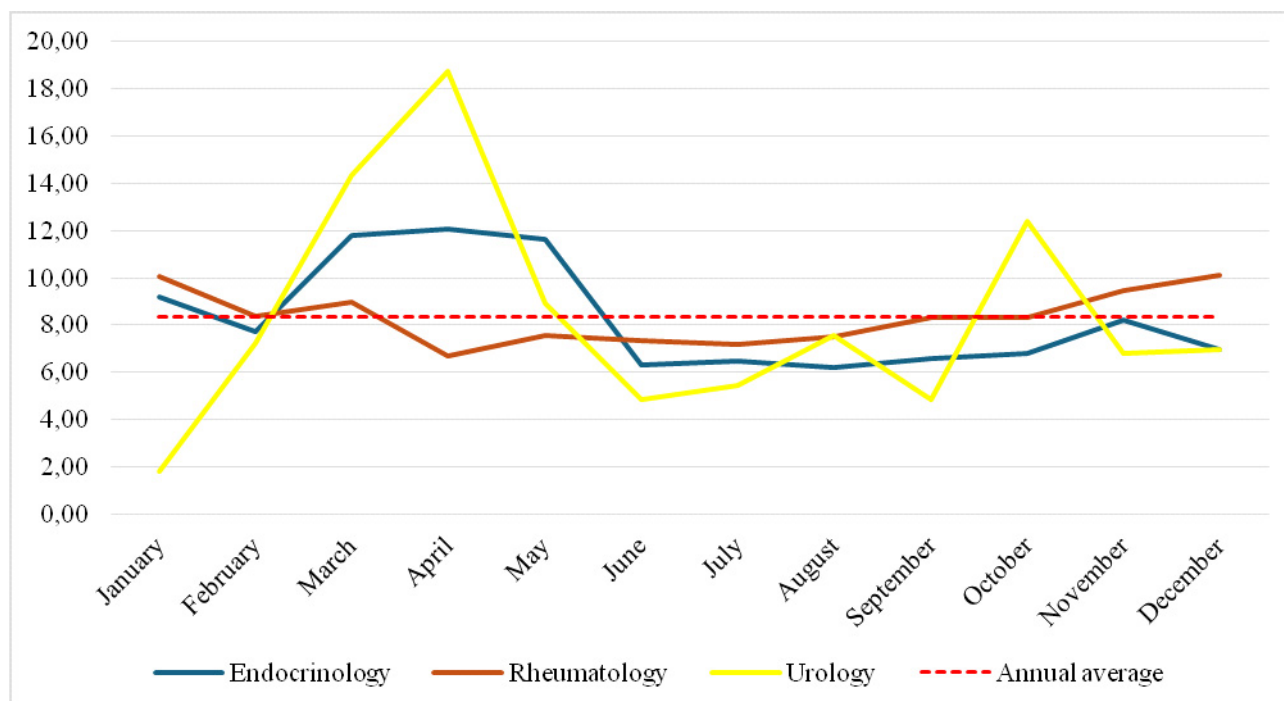


Fig. 3.

Monthly dynamics of the indicators of the provision of telemedicine services in the most common specialties of endocrinology, rheumatology and urology to the population of the Donetsk region in 2023 (%)

Telemedical consultations on rheumatological problems were most often requested in the 1st ($27.40 \pm 1.07\%$) and 4th quarters ($27.91 \pm 1.08\%$). For the specialty Rheumatology there was also seasonality in the winter-spring period, although not as prominent as for endocrinology, namely: in January ($10.05 \pm 0.72\%$), February ($8.39 \pm 0.66\%$), March ($8.96 \pm 0.68\%$). In addition, a significant increase in online consultations was noted in November ($9.48 \pm 0.70\%$) and December ($10.11 \pm 0.72\%$), which can be explained by periods of exacerbation of rheumatological diseases in the cold months of the year.

For urological problems, the residents of Donetsk region most often turned to specialists for telemedicine services in the II quarter of 2023 ($32.53 \pm 1.82\%$), and the prominent seasonal increase was precisely in the spring months: March ($14.37 \pm 1.36\%$), April ($18.76 \pm 1.52\%$), May ($8.93 \pm 1.11\%$), and a significant increase in such consultations was observed in October 2023 ($12.41 \pm 1.28\%$).

Regarding therapeutic diseases, patients most often had telemedical consultations in the cold

season, namely in IV ($44.89 \pm 2.09\%$) and I quarters ($32.22 \pm 1.96\%$). Accordingly, there were 2 seasonal increases: in the period January-March ($10.92 \pm 1.31\%$, $9.86 \pm 1.25\%$, $11.44 \pm 1.34\%$, respectively) and in the period October-December ($10.92 \pm 1.31\%$, $9.86 \pm 1.25\%$, $11.44 \pm 1.34\%$, respectively).

More than 2/3 of requests for neurological care were registered in the first half of the year, namely: in the I ($34.95 \pm 2.10\%$) and in the II quarters ($37.67 \pm 2.14\%$), and the seasonal increase lasted for 4 months: from January to April with indicators: $8.93 \pm 1.26\%$, $9.13 \pm 1.27\%$, $16.89 \pm 1.65\%$ and $28.16 \pm 1.98\%$, respectively.

Telemedicine services for vascular surgery in the MNE "RTMA of Kramatorsk" began to be provided only from May 2023, and accordingly, the largest number of them was registered in the IV quarter ($42.65 \pm 2.68\%$), namely in the following months: September ($14.12 \pm 1.89\%$), October ($17.06 \pm 2.04\%$), November ($16.47 \pm 2.01\%$).

In the specialty of nephrology, telemedicine services were provided relatively consistently throughout the year ($26.75 - 28.95\%$ every quarter), except for the summer third quarter,

where the lowest level of activity of patient referrals for nephrological care was observed. The largest number of appeals regarding pathologies in this area was noted in May ($12.28 \pm 2.17\%$) and October ($12.72 \pm 2.21\%$).

Telemedical consultations in the Hematology specialty, as well as in vascular surgery, began only in May 2023. The largest number of them was registered in the III quarter: $39.39 \pm 6.01\%$ of all appointments for the year. The largest number of appointments occurred in September ($19.70 \pm 4.90\%$) and October ($18.18 \pm 4.75\%$).

Summarizing the above, it should be noted that telemedicine services play a critical role in ensuring access to medical care for residents of areas where hostilities are active. Telemedicine allows you to receive consultations and diagnostics from specialists, and its introduction reduces risks for patients.

Telemedicine makes it possible to use available resources more efficiently, allocating them according to needs. Physicians can provide consultations remotely, which allows to concentrate the physical presence of medical personnel in the most critical cases.

Patients with chronic diseases are particularly vulnerable in conditions of limited access to medical care. Telemedicine allows for constant monitoring of the health status of such patients, adjusting treatment and providing the necessary recommendations, which helps to reduce the risks of exacerbation of chronic diseases and maintain a stable state of health.

Conclusions

1. There is a consistently high demand from patients for the provision of telemedicine services by doctors in the following specialties: endocrinology, rheumatology, urology, therapy,

neurology. Online communication for the provision of services in new specialties, in particular vascular surgery and hematology, is being actively implemented.

2. During the year, the most frequent period of population requests for telecommunication medical care was in most cases the cold season (winter-spring season).

Conflict of interests

There is no conflict of interests.

References

1. Medicine of the Donetsk region. How volunteers help people and where hospitals have moved from occupied cities. The site of the city of Sloviansk. Dated of publication; 17.05.2024. URL: <https://www.6262.com.ua/news/3777965/medicina-doneckoi-oblasti-ak-ludam-dopomagaut-volonter-i-ta-kudi-pereihali-likarni-z-okupovanih-mist>
2. Front-line hospitals have received more than 400 million hryvnias since the beginning of the year. Press center Ministry of Health of Ukraine. Dated of publication: 09.03.2023. URL: <https://moz.gov.ua/uk/prifrontovi-likarni-z-pochatku-roku-otrimali-ponad-400-mln-griven->
3. Order of the Ministry for the Reintegration of the Temporarily Occupied Territories of Ukraine On the approval of the Amendments to the List of territories where hostilities are (were) being conducted or temporarily occupied by the Russian Federation dated May 31, 2023 No. 164. Minre.gov.ua. URL: <https://minre.gov.ua/2023/06/07/pro-zatverdzhennya-zmin-do-pereliku-terytorij-na-yakyh-vedutsya-velysya-bojovi-diyi-abo-tymchasovo-okupovanyh-rosijskoyu-federacziyeyu-3/>
4. Gutor T., Zimenkovsky A. Results of the first stage of clinical audit in the urology departments of health care facilities in Lviv. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022; 28(1-2): 9-26. DOI 10.25040/aml2022.1-2.009
5. About the Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Territorial Medical Association of Kramatorsk". OTMO.dn.ua. Date of visit: 04.08.2024. URL: <https://otmo.dn.ua/>

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.120>

УДК: 614.2:364.444:331:159.9]:303.4:311.212

ЗАДОВОЛЕНІСТЬ УМОВАМИ ПРАЦІ ТА СТАН ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЗА ЇХ САМООЦІНКОЮ

Боровець В.А. ORCID: 0000-0002-2259-8168

Любінець О.В. ORCID: 0000-0002-5036-6268

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра громадського здоров'я

Ключові слова: психічне здоров'я, медичні працівники, керівники закладів охорони здоров'я, соціологічне дослідження, детермінанти здоров'я, умови праці, Україна

Для цитування: Боровець В.А., Любінець О.В. Задоволеність умовами праці та стан психічного здоров'я медичних працівників за їх самооцінкою. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 120-132.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.120>

Для кореспонденції: Боровець Всеволод Анатолієвич, аспірант кафедри громадського здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. e-mail: dr.vborovets@gmail.com

Стаття надійшла: 18.04.2024 **Прийнята до друку:** 9.05.2024

SATISFACTION WITH WORKING CONDITIONS AND MENTAL HEALTH OF HEALTHCARE WORKERS ACCORDING TO THEIR SELF-ASSESSMENT

Vsevolod Borovets ORCID: 0000-0002-2259-8168

Oleh Lyubinets ORCID: 0000-0002-5036-6268

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Public Health

Keywords: mental health, healthcare workers, healthcare managers, sociological research, health determinants, working conditions, Ukraine

For citation: Borovets V., Lyubinets O. Satisfaction with working conditions and mental health of healthcare workers according to their self-assessment. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):120-132.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.120>

For correspondence: Vsevolod Borovets, PhD student, Department of Public Health, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. e-mail: dr.vborovets@gmail.com

Received: April 18, 2024 **Accepted:** May 9, 2024

Реферат

Ситуація в державі пов'язана з воєнними діями посилила існуючий стрес, зумовлений специфікою роботи медичних працівників.

Мета. Вивчення впливу умов праці на стан психічного здоров'я медичних працівників за їх самооцінкою.

Матеріал і методи. Використано дані опитування 389 медичних працівників з використанням власної розробленої анкети. Застосовано наступні методи: опитування, кількісний та якісний аналіз результатів.

Результати й обговорення. Встановлено, що найбільший вплив на рівень психічного здоров'я медичних працівників має "Задоволеність умовами праці". Враховуючи такі результати проведено аналіз цієї оцінки респондентами у залежності від їх статусу, а саме: статі, стажу роботи у системі охорони здоров'я та займаної посади. Керівниками ж закладів охорони здоров'я дано найвищу оцінку значимості цієї детермінанти ($3,84 \pm 0,16$ балів), а група лікарів оцінила її найнижче ($3,19 \pm 0,13$ бали), що виявилось достовірно

Abstract

The ongoing military operations in Ukraine have intensified the pre-existing stress experienced by medical professionals due to the inherent demands of their work.

Aim. This study aims to examine the impact of working conditions on the mental health of healthcare workers based on their self-assessments.

Material and Methods. The study utilized data from a survey of 389 healthcare workers, employing a custom-designed questionnaire. A combination of quantitative and qualitative analytical methods was applied to assess the results.

Results and Discussion. The findings indicate that "Satisfaction with working conditions" exerts the most significant influence on the mental health of healthcare workers. A detailed analysis of this determinant was conducted based on respondents' gender, years of service in the healthcare system, and professional roles. Managers of healthcare facilities gave the highest assessment of the importance of this determinant

нижчою оцінкою у порівнянні з результатами опитування в інших групах респондентів залежно від займаної посади ($p < 0,05$). Задоволеність умовами праці у значній мірі асоціюється з рівнем особистого доходу та його розподілу, а також із задоволеністю житловими умовами. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між задоволеністю умовами праці та житловими умовами і рівнем особистого доходу, що підтверджує висновки дослідників про важливість впливу цих детермінант на стан психічного здоров'я.

Висновки. Специфіка умов праці медичного персоналу виступає важливою детермінантою впливу на стан їх психічного здоров'я та має прямий вплив на задоволеність життям, що в свою чергу сприяє покращенню якості та продуктивності роботи, підвищенню мотивації персоналу. Підтримка психічного здоров'я медичного персоналу є важливою частиною зміцнення громадської охорони здоров'я.

Вступ

Люди, що працюють, як і всі інші, заслуговують на невід'ємне право на найвищий досяжний рівень психічного здоров'я на роботі, незалежно від типу їхньої зайнятості.

В усьому світі технології, глобалізація, демографічні зрушення, надзвичайні ситуації та зміна клімату змінюють те, де і як ми працюємо. Пандемія COVID-19 порушила роботу ринків праці та прискорила темпи змін, особливо у сфері віддаленої роботи, електронної комерції та автоматизації. Деякі робочі місця втрачаються, деякі створюються і майже всі змінюються. Для багатьох ці зміни створюють новий тиск або посилюють існуючі стреси, пов'язані з роботою, що негативно впливає на психічне здоров'я працівників [23].

В Україні вплив на стан психічного здоров'я населення у значній мірі змінився з початком воєнних подій [16]. Цей факт та специфіка роботи медичних працівників щодо участі в організації та наданні медичної допомоги населенню сприяють підвищеному рівню стресовості і медичного персоналу [5, 20].

Мета праці: вивчення впливу на стан психічного здоров'я умов праці у медичних працівників за їх самооцінкою.

Матеріал і методи

Для досягнення визначеної мети дослідження використано дані опитування медичних праців-

(3.84 ± 0.16 points), and the group of doctors rated it the lowest (3.19 ± 0.13 points), which was significantly lower than the results of the survey in other groups of respondents depending on their position ($p < 0.05$). Satisfaction with working conditions is significantly associated with the level of personal income and its distribution, as well as with satisfaction with housing conditions. There is a direct correlation between satisfaction with working and living conditions and personal income, which confirms the researchers' conclusions about the importance of the impact of these determinants on mental health.

Conclusions. The specifics of the working conditions of medical staff are an important determinant of their mental health and directly impact life satisfaction, which in turn contributes to improving the quality and productivity of work, increasing staff motivation. Supporting the mental health of medical staff is an integral part of strengthening public health.

ників з використанням власної розробленої анкети. У ній було передбачено оцінювання респондентами 15 визначених особистісних детермінант впливу на власний стан психічного здоров'я. Застосовано наступні методи: опитування, кількісний та якісний аналіз результатів. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програмного забезпечення "R", яке ліцензоване за GNU General Public License. Для оцінки вірогідності різниці отриманих середніх результатів у порівнюваних групах використовувався непарний критерій Стьюдента. Кореляційний зв'язок результатів дослідження проводили за розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена.

Результати

В онлайн-анкетуванні взяли участь 389 медичних працівників. Якісна характеристика респондентів представлена у Табл. 1. До оцінювання було запропоновано наступні особистісні детермінанти впливу на стан психічного здоров'я, а саме: задоволеність житловими умовами та умовами праці, трудова зайнятість (або ж безробіття), значення рівня освіти, расова та етнічна приналежність, релігія та традиції, рівень особистого доходу та його розподіл, спосіб життя, тютюнопаління та якість продуктів харчування, вживання алкоголю та наркотичних речовин, вплив процесу та рівня виховання, генетична схильність, сексуальне життя.

Таблиця 1

Якісна характеристика респондентів у групах згідно займаної посади (абс./%)

Критерії	Займана посада				
	Керівник ЗОЗ (69 осіб)	Заступник керівника ЗОЗ (106 осіб)	Завідувач відділення ЗОЗ (75 осіб)	Лікар (139 осіб)	Разом (389 осіб)
Чоловіки	33 (24,63%)	46 (34,33%)	20 (14,92%)	35 (26,12%)	134 (34,45%)
Жінки	36 (14,12%)	60 (23,53%)	55 (21,57%)	104 (40,78%)	255 (65,55%)
Місце праці					
Багатопрофільна ЗОЗ	18 (12,08%)	39 (26,17%)	33 (22,15%)	59 (39,60%)	149 (38,30%)
Спеціалізований ЗОЗ	11 (15,49%)	17 (23,94%)	14 (19,72%)	29 (40,85%)	71 (18,25%)
Центр ПМСД, амбулаторія ЗП/СМ	16 (22,54%)	18 (25,35%)	17 (23,94%)	20 (28,17%)	71 (18,25%)
ЗОЗ іншого профілю	24 (24,49%)	32 (32,65%)	11 (11,23%)	31 (31,63%)	98 (25,20%)
Стаж роботи					
До 11 років	16 (18,60%)	21 (24,42%)	9 (10,47%)	40 (46,51%)	86 (22,11%)
11-20 років	20 (16,26%)	33 (26,83%)	23 (18,70%)	47 (38,21%)	123 (31,62%)
Більше 20 років	33 (18,33%)	52 (28,89%)	43 (23,89%)	52 (28,89%)	180 (46,27%)

За результатами опитування встановлено три групи рівнів оцінки впливу цих детермінант на стан психічного здоров'я. До першої групи, з найвищим показниками впливу медичними працівниками віднесено "Задоволеність умовами праці" $3,53 \pm 0,07$ бали, "Рівень особистого доходу та його розподіл" $3,49 \pm 0,07$ бали, "Задоволеність житловими умовами" $3,41 \pm 0,08$ бали, "Спосіб життя" $3,37 \pm 0,08$ бали та "Якість продуктів харчування" $3,34 \pm 0,07$ бали (Табл. 2). Групу з найменш впливовими детермінантами склали: "Генетична схильність" $2,10 \pm 0,09$ бали, "Вживання алкоголю" $1,92 \pm 0,09$ бали, "Тютюнопаління" $1,76 \pm 0,10$ бали, "Расова та етнічна приналежність" $1,59 \pm 0,08$ бали та "Вживання наркотичних речовин" $1,58 \pm 0,10$ бали.

Враховуючи факт визнання найбільшого впливу на рівень психічного здоров'я

медичних працівників саме задоволеності умовами праці нами проведено аналіз відповідей респондентів у залежності від їх статусу, а саме статі, стажу роботи у системі охорони здоров'я та займаної посади (Рис. 1).

Достовірної різниці в оцінюванні задоволеності умовами праці за гендерною ознакою не встановлено.

Щодо оцінки впливу задоволеності умовами праці респондентів у залежності від стажу роботи у системі охорони здоров'я нижчий рівень впливу відзначили фахівці зі стажем роботи понад 20 років ($3,39 \pm 0,11$ балів), аніж опитані з меншим стажем праці ($3,62 \pm 0,12$ та $3,69 \pm 0,15$).

Керівниками ж закладів охорони здоров'я дано найвищу оцінку значимості цієї детермінанти ($3,84 \pm 0,16$ балів). Водночас, група лікарів оцінила її найнижче ($3,19 \pm 0,13$ ба-

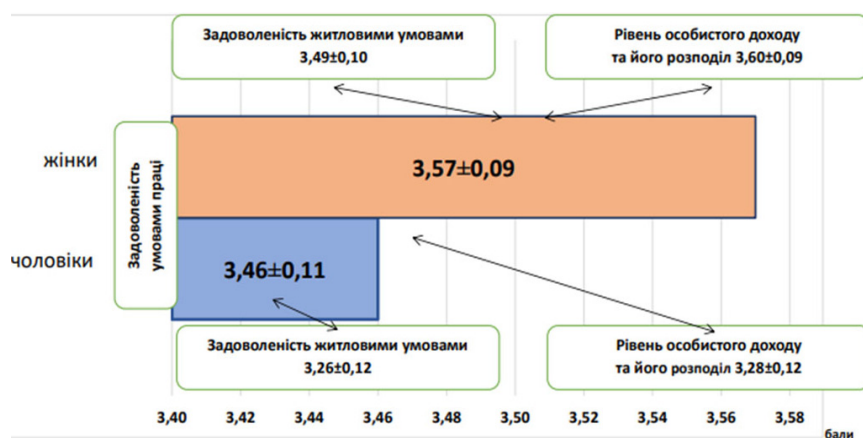


Рис. 1

Результати опитування медичних працівників щодо задоволеності виконуваною працею, задоволеністю житловими умовами та рівнем особистого доходу і його розподілу в залежності від статі

Таблиця 2

Показники оцінки впливу визначених медичними працівниками основних особистісних детермінант на стан психічного здоров'я в залежності від статі, стажу роботи у системі охорони здоров'я та займаної посади (в балах, $P \pm m$) та результати їх порівняння (t та p)

Критерії	Особистісні детермінанти	Спосіб життя	Якість продуктів харчування	Задоволеність житловими умовами	Задоволеність умовами праці	Вплив рівня особистого доходу та його розподілу
Разом	-	3.37±0.08	3.34±0.07	3.41±0.08	3.53±0.07	3.49±0.07
Стать	Чоловіки	3.16±0.13	3.09±0.11	3.26±0.12	3.46±0.11	3.28±0.12
	Жінки	3.47±0.10	3.47±0.09	3.49±0.10	3.57±0.09	3.60±0.09
		t=1.93 p=0.03	t=2.55 p=0.01	t=1.39 p=0.08	t=0.74 p=0.23	t=2.17555 p=0.02
Стаж роботи	0-10 років / 1	3.72±0.15	3.50±0.14	3.72±0.14	3.69±0.15	3.66±0.15
	11-20 років / 2	3.41±0.14	3.31±0.12	3.58±0.13	3.62±0.12	3.47±0.12
	Більше 20 років / 3	3.16±0.12	3.28±0.11	3.15±0.13	3.39±0.11	3.42±0.11
		t 1/2=1.48 p1/2=0.07 t 1/3=2.77 p1/3=0.003 t 2/3=1.38 p2/3=0.08	t 1/2=1.00 p1/2=0.16 t 1/3=1.20 p1/3=0.12 t 2/3=0.19 p2/3=0.43	t 1/2=0.76 p1/2=0.22 t 1/3=2.76 p1/3=0.003 t 2/3=2.29 p2/3=0.01	t 1/2=0.36 p1/2=0.36 t 1/3=1.52 p1/3=0.06 t 2/3=1.32 p2/3=0.09	t 1/2=1.00 p1/2=0.16 t 1/3=1.26 p1/3=0.10 t 2/3=0.30 p2/3=0.38
Займана посада	Керівник ЗОЗ / 1	3.51±0.17	3.41±0.14	3.65±0.17	3.84±0.16	3.51±0.16
	Заступник керівника / 2	3.65±0.12	3.33±0.12	3.58±0.13	3.60±0.13	3.50±0.13
	Завідувач відділення / 3	3.39±0.19	3.44±0.18	3.65±0.18	3.76±0.15	3.75±0.17
	Лікар / 4	3.06±0.14	3.25±0.13	3.03±0.14	3.19±0.13	3.34±0.13
					t 1/2=1.17 p1/2=0.12 t 1/3=0.36 p1/3=0.36 t 1/4=2.93 p1/4=0.002 t2/3=0.79 p2/3=0.21 t 2/4=2.18 p2/4=0.015 t 3/4=2.65 p3/4=0.004	

ли) і це виявилось достовірно нижчою оцінкою у порівнянні результатів опитування в інших групах респондентів у залежності від займаної посади ($p < 0,05$).

У всіх групах опитаних встановлено позитивну кореляцію оцінок респондентів впливу на стан психічного здоров'я "Задоволеності умовами праці" з даними задоволеності житловими умовами, рівнем впливу особистого доходу та його розподілу і оцінкою способу життя (Табл. 3).

Задоволеність умовами праці у значній мірі асоціюється з рівнем особистого доходу та його розподілу, а також задоволеністю житловими умовами. Встановлено значний кореляційний зв'язок між задоволеністю умовами праці та житловими умовами серед жі-

ночого контингенту опитаних ($r=0,81$, $p < 0,001$). Помірна позитивна кореляція встановлена між задоволеністю умовами праці і рівнем особистого доходу ($r=0,60$, $p < 0,001$) та задоволеністю власними житловими умовами ($r=0,61$, $p < 0,001$) у чоловічого складу респондентів. Також така помірна кореляція спостерігалась у опитаних жінок щодо задоволеності працею і рівнем особистого доходу та його розподілу ($r=0,62$, $p < 0,001$).

Обговорення

Робота займає центральне місце в житті дорослих; Вона не тільки забезпечує дохід і спосіб задоволення матеріальних потреб, а й на-в'язує часову структуру, уможлиблює соціальні відносини, забезпечує статус, почуття са-

Таблиця 3

Коефіцієнт кореляційного зв'язку оцінки медичними працівниками впливу на стан психічного здоров'я детермінанти "Задоволеність умовами праці" з визначеними особистісними детермінантами в залежності від стажу роботи у системі охорони здоров'я та займаної посади (r та p)

Критерії	Задоволеність умовами праці		
	Задоволеність житловими умовами	Вплив рівня особистого доходу та його розподілу	Спосіб життя
Стаж роботи			
0-10 років	$r=0,72^*$	$r=0,61^*$	$r=0,65^*$
11-20 років	$r=0,80^*$	$r=0,65^*$	$r=0,56^*$
Більше 20 років	$r=0,74^*$	$r=0,59^*$	$r=0,62^*$
Займана посада			
Керівник ЗОЗ	$r=0,85^*$	$r=0,65^*$	$r=0,78^*$
Заступник керівника	$r=0,75^*$	$r=0,50^*$	$r=0,64^*$
Завідувач відділення	$r=0,71^*$	$r=0,60^*$	$r=0,67^*$
Лікар	$r=0,72^*$	$r=0,65^*$	$r=0,50^*$
$*p < 0,001$			

мореалізації та ідентичності [8].

Із числа особистісних детермінант впливу на стан психічного здоров'я опитаними нами респондентами зроблено акцент на важливість такої детермінанти, як задоволеність працею, яку особа виконує. Таке ж твердження отримано у дослідженнях інших авторів [4, 12]. Неприятливі умови праці зумовлюють погане психічне здоров'я.

Робоче середовище являє собою життєво важливий і ідеальний контекст для зміцнення психічного здоров'я [9]. Існують вагомі докази, які пов'язують дизайн роботи, певні умови праці та більшу культуру на робочому місці з психічним здоров'ям працівників та продуктивністю праці [2]. Робота з високим робочим навантаженням, цейтнотом і низьким рівнем автономії та повноважень посилює стрес і ризик виникнення або погіршення розладів психічного здоров'я. Відсутність соціальної підтримки або друзів на роботі також може сприяти погіршенню психічного здоров'я працівників. Коли працівники усвідомлюють, що винагорода не співмірна з зусиллями, які вони вкладають у роботу, ризик погіршення психічного здоров'я зростає. Сприйняття справедливих процесів і справедливості на робочому місці - зокрема, правдивість оцінювання, залученість у процес прийняття рішень і шанобливе ставлення з боку керівників - також впливає на психічне здоров'я [24].

Як зазначають Elizabeth Almer та

Steven E. Kaplan [1], працівники зі стандартною організацією робочого часу менш здатні структурувати робочий день, щоб пристосувати його до своїх особистих потреб і збалансувати вимоги роботи та сім'ї. Отже, вони частіше стикаються з конфліктами між роботою та сім'єю та професійним вигоранням.

Серед працівників середнього віку погіршення умов праці посилює навантаження на їх здоров'я і, особливо впливає на стан їх тривожності. Крім того, якісні робочі місця, що поєднуються з низкою позитивних умов, могли б полегшити основне навантаження на здоров'я працівників [21].

На важливість умов праці в середньому віці (від 40 до 55 років) для рівня психічного здоров'я літніх чоловіків і жінок на пенсії вказують Morten Wahrendorf та співавтори [22]. Показано, що чоловіки та жінки, які відчували психосоціальний стрес на роботі або займали низькі професійні посади в середньому віці, мали значно вищу ймовірність високих симптомів депресії під час виходу на пенсію. Крім того, чоловіки з нестабільною робочою кар'єрою та недобровільною втратою роботи частіше повідомляли про значні прояви депресії в подальшому житті. Ці асоціації залишаються значущими при контролі за здоров'ям і соціальним становищем працівників впродовж життя та підтверджують припущення, що психічне здоров'я пенсіонерів, які зазнали поганих умов праці в середньому ві-

ці, є порушеним.

Багато людей зараз повинні або хочуть працювати довше через збільшення тривалості життя. У деяких країнах встановлений законом пенсійний вік позбавляє людей похилого віку вільного доступу до ринку праці. Звільнення з роботи може мати негативний вплив на психічне здоров'я людей похилого віку. Світова фінансова криза змусила деякі країни провести підвищення пенсійного віку, проте наслідки цього для громадського здоров'я потребує вивчення. Надання людям похилого віку вільного доступу до ринку праці може мати важливі переваги для здоров'я, гнучкі стратегії виходу на пенсію необхідні для забезпечення того, щоб будь-яка національна політика щодо підвищення встановленого законом пенсійного віку не збільшувала медичну та соціальну нерівність серед людей похилого віку. Якщо ж пенсійний вік буде підвищено, щоб зменшити тиск на бюджет соціального забезпечення, тоді і уряди, так і приватний сектор повинні будуть забезпечити покращення умов праці [13].

Зовнішні обставини у суспільстві мають важливий вплив на рівень тривожності персоналу лікувального закладу підсилюючи специфіку умов його праці. Праця медичних працівників є специфічною з огляду на її особливості та вплив на стан їх психічного здоров'я. Зовнішні ж обставини у суспільстві також мають важливу дію на рівень їх психічного здоров'я.

Медичні працівники, які надають допомогу онкологічним хворим [7, 19, 26] або працюють у лікарнях невідкладної допомоги [17, 27] піддаються великому ризику стресу на робочому місці, який проявляється підвищеним станом тривожності. В цей же час воєнні події в Україні у поєднанні з специфікою умов праці середніх медичних працівників лікарні екстреної медичної допомоги сприяли вищому рівню їх особистісної і ситуативної тривожності у порівнянні до характеристики рівнів тривожності медсестринського персоналу онкологічної лікарні за межами України [10].

Професором Cary Lynn Cooreg та співавторами визначено 4 фактори професійного

стресу, які провокували високий рівень незадоволеності роботою та відсутність психічного благополуччя серед лікарів загальної практики в Англії: це професійні вимоги та очікування пацієнтів, вплив на сімейне життя, постійні відволікання на роботі та вдома, адміністрування медичної практики [6].

Краща робота може покращити стан психічного здоров'я. Безпечні, здорові та інклюзивні робочі місця не лише зміцнюють психічне та фізичне здоров'я, але й, ймовірно, зменшують кількість прогулів, покращують якість роботи та продуктивність, підвищують моральний дух та мотивацію персоналу, а також мінімізують конфлікти між колегами. Коли люди мають хороше психічне здоров'я, вони краще справляються зі стресами життя, реалізують власні здібності, добре навчаються і працюють, а також роблять активний внесок у розвиток своїх громад. А коли люди мають хороші умови праці, їхнє психічне здоров'я захищене [25].

Багатомірність взаємодії між умовами праці, рівнем особистого доходу та його розподілу і умовами життя підтверджується результатами оцінювання важливості цих детермінант. Найвищими показниками впливу на стан психічного здоров'я за даними проведеного нами опитування медичних працівників, окрім "Задоволеності умовами праці" $3,53 \pm 0,07$ бали, віднесено "Рівень особистого доходу та його розподіл" $3,49 \pm 0,07$ бали і "Задоволеність житловими умовами" $3,41 \pm 0,08$ бали. Оцінка лікарями впливу задоволеності умовами праці на стан психічного здоров'я виявилась достовірно найнижчою ($3,19 \pm 0,13$ бали, $p < 0,05$) у порівнянні з даними опитування у групах респондентів залежно від займаної ними посади, а саме керівниками закладів охорони здоров'я, їх заступниками чи завідувачами відділень. Це у певній мірі зумовлено відсутністю або ж у меншій ступені лікарями у робочому процесі приймати управлінські рішення.

Розглядати умови життя і праці як два окремих поняття практично неможливо [3]. Житлові умови відіграють значну роль у формуванні здоров'я населення, особливо для представників певних демографічних і соціально-

економічних груп. Це загалом потребує від держави та громад застосування комплексного підходу щодо ведення політики у сфері охорони здоров'я, яка, по-перше, має стати невід'ємною частиною програм розвитку країни загалом (громади), по-друге, запобігатиме виникненню хвороб, даючи змогу мати вищий рівень життя та кращі житлові умови [18].

Сформована Medrano LA, Trogolo MA. модель щодо психологічного дистанціювання від роботи припускає, що працівники, швидше за все, будуть більш задоволені своїм життям, коли вони: (а) мають високий рівень благополуччя, пов'язаного з роботою (тобто високий рівень залученості та низький рівень вигорання); (б) низький рівень конфлікту між роботою та сім'єю; (в) мають високі ресурси роботи (наприклад, різноманітність навичок, значущість завдань, автономію, соціальну підтримку), які дозволяють справлятися з можливими аспектами роботи та дають відчуття особистого зростання та компетентності; (г) мають більше можливостей розслабитися та відпочити, психологічно відсторонившись від роботи в позаробочий час; (д) частіше займаються приємними та розслаблюючими видами діяльності у вільний час.

Модель передбачає, що лише благополуччя, пов'язане з роботою, має прямий вплив на задоволеність життям, тоді як інші змінні мають опосередкований вплив через вплив на благополуччя працівників [15].

В організаціях можна захистити пси-

хічне здоров'я працівників, активно заохочуючи психологічну відстороненість від роботи та допомагаючи керувати взаємодією між роботою та сім'єю: психологічна відстороненість від роботи позитивно корелює із задоволеністю життям ($r=0,24$, $p<0,001$) [14].

Встановлений у нашому дослідженні кореляційний зв'язок задоволеністю умовами праці та житловими умовами підтверджує висновки дослідників про важливість впливу цих детермінант на стан психічного здоров'я. Оцінювання та підтримка психічного здоров'я медичного персоналу є важливим елементом системи громадського здоров'я держави [11].

Висновки

Робота займає центральне місце в житті дорослого населення, робоче ж середовище впливає на стан їх психічного здоров'я. Специфіка умов праці медичного персоналу виступає важливою детермінантою впливу на стан їх психічного здоров'я та має прямий вплив на задоволеність життям, що в свою чергу сприятиме покращенню якості та продуктивності роботи, підвищенню мотивації персоналу. Підтримка психічного здоров'я медичного персоналу є важливою частиною зміцнення громадської охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів відсутній.

Фінансування дослідження відбувалось у межах наукових досліджень у навчальних закладах.

SATISFACTION WITH WORKING CONDITIONS AND MENTAL HEALTH OF HEALTHCARE WORKERS ACCORDING TO THEIR SELF-ASSESSMENT

Introduction

All individuals in employment are entitled to the fundamental right to achieve the highest attainable standard of mental health in the workplace, regardless of their type of occupation.

Globally, advancements in technology, globalization, demographic transitions, emergencies, and climate change are reshaping work environments and methodologies. The COVID-19 pandemic, in particular, has disrupted labor markets and accelerated transformations,

notably in remote work, e-commerce, and automation. While some occupations have been lost and others created, almost all aspects of work have undergone significant change. These shifts have introduced new stressors and intensified existing work-related challenges, adversely affecting employees' mental health [23].

In Ukraine, the impact on the state of mental health of the population has changed significantly since the beginning of the war [16]. This fact and the specifics of the work of

Table 1

Qualitative characteristics of respondents in groups according to their position(abs./%)

Criteria	Position held				
	Head of a healthcare facility (69 people)	Deputy head of a healthcare facility (106 people)	Head of the department of a healthcare facility (75 people)	Doctor (139 people)	Total (389 people)
Men	33 (24,62%)	46 (34,33%)	20 (14,93%)	35 (26,12%)	134 (34,45%)
Women	36 (14,12%)	60 (23,53%)	55 (21,57%)	104 (40,78%)	255 (65,55%)
Place of work					
Multidisciplinary healthcare facility	18 (12,08%)	39 (26,17%)	33 (22,15%)	59 (39,60%)	149 (38,30%)
Specialized healthcare facility	11 (15,49%)	17 (23,94%)	14 (19,72%)	29 (40,85%)	71 (18,25%)
Primary healthcare center, outpatient clinic	16 (22,54%)	18 (25,35%)	17 (23,94%)	20 (28,17%)	71 (18,25%)
Other healthcare facilities	24 (24,49%)	32 (32,65%)	11 (11,23%)	31 (31,63%)	98 (25,20%)
Length of service					
Up to 11 years old	16 (18,60%)	21 (24,42%)	9 (10,47%)	40 (46,51%)	86 (22,11%)
11-20 years old	20 (16,26%)	33 (26,83%)	23 (18,70%)	47 (38,21%)	123 (31,62%)
More than 20 years	33 (18,33%)	52 (28,89%)	43 (23,89%)	52 (28,89%)	180 (46,27%)

healthcare professionals in terms of participation in the organization and provision of medical care to the population contribute to increased stress among healthcare workers [5, 20].

The study aims to investigate the impact of working conditions on the mental health of healthcare workers according to their self-assessments.

Materials and Methods

To fulfil the research objectives, data were collected from a survey of 389 healthcare professionals using a custom-designed questionnaire. The survey assessed 15 personal determinants impacting mental health, including working conditions, living arrangements, and income distribution. Both quantitative and qualitative analytical methods were applied to analyze the results. Statistical computations were performed using R software, licensed under the GNU General Public License. The significance of differences between group means was evaluated using the unpaired Student's t-test, while Spearman's correlation coefficient was employed to determine relationships between variables.

Results

Three hundred eighty-nine healthcare professionals participated in the online survey. The qualitative characteristics of the respondents are presented in Table 1. The following personal determinants of influence on mental health were proposed for

assessment: satisfaction with living and working conditions, employment (or unemployment), the importance of education, race and ethnicity, religion, and traditions, personal income and its distribution, lifestyle, smoking and food quality, alcohol and drug use, influence of the process and level of education, genetic predisposition, and sexual life.

The survey results identified three assessment levels of these determinants' impact on mental health. The first group, with the highest rates of influence, includes "Satisfaction with working conditions" (3.53±0.07 points), "Level of personal income and its distribution" (3.49±0.07 points), "Satisfaction with housing conditions" (3.41±0.08 points), "Lifestyle" (3.37±0.08 points) and "Food quality" (3.34±0.07 points) (Table 2). The group with the least influential determinants was: "Genetic predisposition" 2.10±0.09 points, "Alcohol consumption" 1.92±0.09 points, "Smoking" 1.76±0.10 points, "Race and ethnicity" 1.59±0.08 points, and "Drug use" 1.58±0.10 points.

Given that satisfaction with working conditions has the greatest impact on the mental health of healthcare workers, we analyzed the respondents' answers depending on their status, namely gender, length of service in the healthcare system, and position (Fig. 1).

There is no significant difference in the assessment of satisfaction with working conditions by gender.

As for the assessment of the impact of

Table 2

Indicators for assessing the impact of the main personal determinants identified by healthcare workers on mental health depending on gender, length of service in the health care system and position (in points, $P \pm m$) and the results of their comparison (t and p)

Criteria	Personal determinants	The way of life	Quality of food products	Satisfaction with living conditions	Satisfaction with working conditions	The impact of personal income and its distribution
Together	-	3.37±0.08	3.34±0.07	3.41±0.08	3.53±0.07	3.49±0.07
Gender	Men	3.16±0.13	3.09±0.11	3.26±0.12	3.46±0.11	3.28±0.12
	Women	3.47±0.10	3.47±0.09	3.49±0.10	3.57±0.09	3.60±0.09
		$t=1.93$ $p=0.03$	$t=2.55$ $p=0.01$	$t=1.39$ $p=0.08$	$t=0.74$ $p=0.23$	$t=2.17555$ $p=0.02$
Length of service	0-10 years / 1	3.72±0.15	3.50±0.14	3.72±0.14	3.69±0.15	3.66±0.15
	11-20 years / 2	3.41±0.14	3.31±0.12	3.58±0.13	3.62±0.12	3.47±0.12
	More than 20 years / 3	3.16±0.12	3.28±0.11	3.15±0.13	3.39±0.11	3.42±0.11
		$t\ 1/2=1.48$ $p\ 1/2=0.07$ $t\ 1/3=2.77$ $p\ 1/3=0.003$ $t\ 2/3=1.38$ $p\ 2/3=0.08$	$t\ 1/2=1.00$ $p\ 1/2=0.16$ $t\ 1/3=1.20$ $p\ 1/3=0.12$ $t\ 2/3=0.19$ $p\ 2/3=0.43$	$t\ 1/2=0.76$ $p\ 1/2=0.22$ $t\ 1/3=2.76$ $p\ 1/3=0.003$ $t\ 2/3=2.29$ $p\ 2/3=0.01$	$t\ 1/2=0.36$ $p\ 1/2=0.36$ $t\ 1/3=1.52$ $p\ 1/3=0.06$ $t\ 2/3=1.32$ $p\ 2/3=0.09$	$t\ 1/2=1.00$ $p\ 1/2=0.16$ $t\ 1/3=1.26$ $p\ 1/3=0.10$ $t\ 2/3=0.30$ $p\ 2/3=0.38$
	Head of health care facility / 1	3.51±0.17	3.41±0.14	3.65±0.17	3.84±0.16	3.51±0.16
	Deputy head / 2	3.65±0.12	3.33±0.12	3.58±0.13	3.60±0.13	3.50±0.13
	Head of the department / 3	3.39±0.19	3.44±0.18	3.65±0.18	3.76±0.15	3.75±0.17
Position held	Doctor / 4	3.06±0.14	3.25±0.13	3.03±0.14	3.19±0.13	3.34±0.13
					$t\ 1/2=1.17$ $p\ 1/2=0.12$ $t\ 1/3=0.36$ $p\ 1/3=0.36$ $t\ 1/4=2.93$ $p\ 1/4=0.002$ $t\ 2/3=0.79$ $p\ 2/3=0.21$ $t\ 2/4=2.18$ $p\ 2/4=0.015$ $t\ 3/4=2.65$ $p\ 3/4=0.004$	

respondents' satisfaction with working conditions depending on their length of service in the healthcare system, a lower level of impact was noted by specialists with more than 20 years of work experience (3.39±0.11 points) than by those

with lesser work experience (3.62±0.12 and 3.69±0.15).

Managers of healthcare facilities gave the highest assessment of this determinant (3.84±0.16 points). At the same time, the group

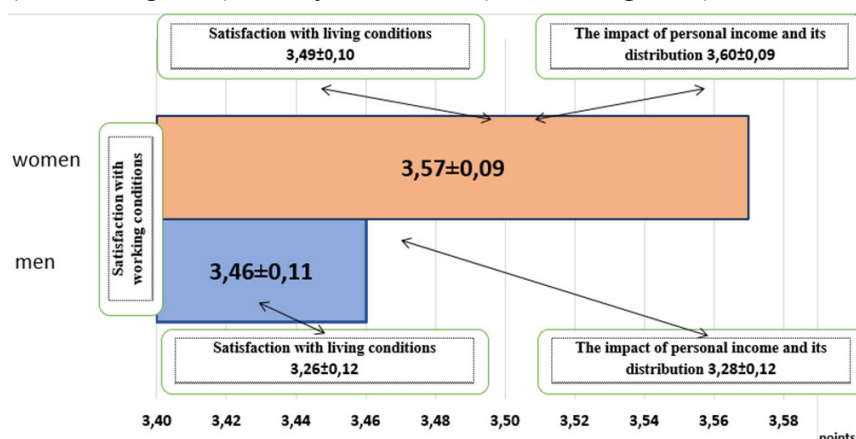


Fig. 1

Results of the survey of healthcare workers on satisfaction with their work, satisfaction with living conditions, and personal income and its distribution by gender

of doctors rated it the lowest (3.19 ± 0.13 points), and this was significantly lower than the results of the survey in other groups of respondents, depending on their position ($p < 0.05$).

In all groups of respondents, there was a positive correlation between respondents' assessments of the impact of "Satisfaction with working conditions" on their mental health and their satisfaction with living conditions, the level of influence of personal income and its distribution, and lifestyle assessment (Table 3).

Satisfaction with working conditions is significantly associated with the level of personal income and its distribution, as well as satisfaction with housing conditions. There is a significant correlation between satisfaction with working conditions and housing conditions among the female respondents ($r = 0.81$, $p < 0.001$). A moderate positive correlation was found between satisfaction with working conditions and personal income ($r = 0.60$, $p < 0.001$) and satisfaction with their housing conditions ($r = 0.61$, $p < 0.001$) among male respondents. Also, such a moderate correlation was observed among the female respondents regarding job satisfaction and the level of personal income and its distribution ($r = 0.62$, $p < 0.001$).

Discussion

Work is central to adults' lives; it provides income and a way to meet material needs, imposes a time structure, enables social relationships, and provides status, a sense of self-realization, and identity [8].

Among the personal determinants of the impact on mental health, our respondents emphasized the importance of such a determinant as satisfaction with a person's work. The same statement was obtained in studies by other authors [4, 12]. Unfavorable working conditions lead to poor mental health.

The work environment is a vital and ideal context for promoting mental health [9]. Strong evidence links job design, specific working conditions, and the larger workplace culture to employee mental health and productivity [2]. Working with high workloads, time pressure, and low levels of autonomy and authority increases stress and the risk of developing or worsening mental health disorders. Lack of social support or friends at work can also contribute to poor mental health. When employees perceive that their compensation is not commensurate with the effort they put into their work, the risk of poor mental health increases. Perceptions of fair processes and justice in the workplace - including fairness of evaluation, involvement in decision-making, and respectful treatment by managers - also affect mental health [24].

According to Elizabeth Almer and Steven E. Kaplan [1], employees with standardized working hours cannot structure their working day to fit their personal needs and balance work and family demands. Consequently, they are more likely to experience work-family conflicts and professional burnout.

Table 3

The correlation coefficient of healthcare workers' assessment of the impact on the mental health of the determinant "Satisfaction with working conditions" with specific personal determinants, depending on the length of service in the healthcare system and position (r and p)

Criteria	Satisfaction with working conditions		
	Satisfaction with living conditions	The impact of personal income and its distribution	Lifestyle
Length of service			
0-10 years	$r = 0.72^*$	$r = 0.61^*$	$r = 0.65^*$
11-20 years old	$r = 0.80^*$	$r = 0.65^*$	$r = 0.56^*$
More than 20 years	$r = 0.74^*$	$r = 0.59^*$	$r = 0.62^*$
Position held			
Head of the healthcare facility	$r = 0.85^*$	$r = 0.65^*$	$r = 0.78^*$
Deputy head of the department	$r = 0.75^*$	$r = 0.50^*$	$r = 0.64^*$
Head of the department	$r = 0.71^*$	$r = 0.60^*$	$r = 0.67^*$
Doctor	$r = 0.72^*$	$r = 0.65^*$	$r = 0.50^*$
$*p < 0.001$			

Deteriorating working conditions increase the burden on middle-aged workers' health and, in particular, affect their anxiety. In addition, high-quality workplaces, combined with several favorable conditions, could alleviate the main burden on workers' health [21].

The importance of working conditions in middle age (40 to 55 years) for the mental health of older men and women in retirement was pointed out by Morten Wahrendorf and co-authors [22]. It has been shown that men and women who experienced psychosocial stress at work or held low professional positions in middle age were significantly more likely to have high symptoms of depression in retirement. In addition, men with unstable work careers and involuntary job loss were more likely to report significant depression symptoms in later life. These associations remain significant when controlling for workers' health and social status across the lifespan and support the assumption that the mental health of retirees who experienced poor working conditions in middle age is compromised.

Many people now have to or want to work longer hours due to increased life expectancy. In some countries, the legal retirement age prevents older people from having free access to the labor market. Retirement from work can have a negative impact on the mental health of older people. The global financial crisis has forced some countries to raise the retirement age, but the public health implications must be studied. While allowing older people free access to the labor market can have important health benefits, flexible retirement strategies are required in order to ensure that any national policy to raise the legal retirement age does not increase health and social inequalities among older people. If the retirement age is raised to reduce the pressure on social security budgets, then both governments and the private sector will need to ensure that working conditions are improved [13].

External circumstances in society have an important impact on the level of anxiety among healthcare staff, exacerbating the specifics of their working conditions. The work

of healthcare professionals is specific in terms of its characteristics and impact on their mental health. External circumstances in society also have an important impact on their mental health. Healthcare workers who provide care to cancer patients [7, 19, 26] or work in emergency hospitals [17, 27] are at high risk of workplace stress, which is manifested by an increased state of anxiety. At the same time, military events in Ukraine, combined with the specifics of the working conditions of emergency hospital nurses, contributed to a higher level of their personal and situational anxiety compared to the characteristics of anxiety levels of nursing staff in an oncology hospital outside Ukraine [10].

Professor Cary Lynn Cooper and co-authors have identified four factors of occupational stress that provoked high levels of job dissatisfaction and lack of mental well-being among general practitioners in England: professional demands and expectations of patients, impact on family life, constant distractions at work and home, and medical practice administration [6].

A better job can improve mental health. Safe, healthy, and inclusive workplaces not only promote mental and physical health but are also likely to reduce absenteeism, improve work quality and productivity, boost staff morale and motivation, and minimize conflicts between colleagues. When people have good mental health, they are better able to cope with the stresses of life, realize their potential, perform well in school and work, and contribute actively to their communities. And when people have good working conditions, their mental health is protected [25].

The multidimensional interaction between working conditions, level of personal income and its distribution, and living conditions is confirmed by the results of assessing the importance of these determinants. The highest indicators of influence on mental health, according to our survey of medical workers, in addition to "Satisfaction with working conditions" (3.53 ± 0.07 points), are "Level of personal income and its distribution" (3.49 ± 0.07

points) and "Satisfaction with living conditions" (3.41 ± 0.08 points). Physicians' assessment of the impact of satisfaction with working conditions on mental health was significantly lower (3.19 ± 0.13 points, $p < 0.05$) compared to the survey data in groups of respondents depending on their position, namely heads of healthcare facilities, their deputies, or heads of departments. This is to some extent due to the absence or lesser degree of managerial decision-making by doctors in their work process.

It is almost impossible to consider living and working conditions as two separate concepts [3]. Living conditions play a significant role in shaping the health of the population, especially for representatives of certain demographic and socioeconomic groups. This generally requires the state and communities to apply an integrated approach to health policy, which, firstly, should become an integral part of the country's (community's) development programs, and secondly, will prevent the occurrence of diseases, allowing for a higher standard of living and better living conditions. [18].

Formulated by Medrano LA, Trogolo MA. The model of psychological distancing from work suggests that employees are likely to be more satisfied with their lives when they (a) have high levels of work-related well-being (i.e., high levels of engagement and low levels of burnout); (b) have low levels of work-family conflict; (c) have high job resources (e.g., skill diversity, task meaningfulness, autonomy, social support) that allow them to cope with the demanding aspects of their jobs and provide a sense of personal growth and competence; (d) have more opportunities to relax and unwind by psychologically detaching from work outside of work; and (e) are more likely to engage in enjoyable and relaxing activities in their free time. The model suggests that only work-related well-being has a direct impact on life satisfaction, while other variables have an indirect impact through their influence on employee well-being [15].

Organizations can protect employees' mental health by actively encouraging psychological detachment from work and helping

to manage work-family interactions: psychological detachment from work is positively correlated with life satisfaction ($r = 0.24$, $p < 0.001$) [14].

The correlation between satisfaction with working conditions and housing conditions established in our study confirms researchers' findings about the importance of the impact of these determinants on mental health.

Assessment and support of mental health of medical staff is an essential element of the public health system of the state [11].

Conclusions

The findings underscore that working conditions significantly affect the mental health of healthcare professionals, with direct implications for their life satisfaction, motivation, and productivity. These insights highlight the critical need for targeted interventions to support mental health as a fundamental component of public health systems.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding Information: The study was funded within the framework of scientific research at educational institutions.

References

1. Almer ED, Kaplan SE. The effects of flexible work arrangements on stressors, burnout, and behavioral job outcomes in public accounting. *Behav Res Account*. 2002;14:1-34. DOI 10.2308/BRIA.2002.14.1.1.
2. Attridge M. A Global perspective on promoting workplace mental health and the role of employee assistance programs. *American Journal of Health Promotion*. 2019;33(4):622-629. DOI 10.1177/0890117119838101c.
3. Bazazan A, Dianat I, Mombeini Z. et al. Fatigue as a mediator of the relationship between quality of life and mental health problems in hospital nurses. *Accident Analysis & Prevention*, 2019;126:31-36. DOI 10.1016/j.aap.2018.01.042.
4. Borrelli I, Benevene P, Fiorilli C, D'Amelio F, Pozzi G. Working conditions and mental health in teachers: a preliminary study. *Occupational Medicine*. 2014. DOI 10.1093/occmed/kqu108.
5. Chorna VV, Makhniuk VM, Mohylnyi SM et al. The state of occupational stress in medical workers, counteraction and overcoming it. *Environment & health*. 2022;2(103):53-62. Ukrainian (Чорна ВВ., Махнюк ВМ, Могильний СМ та ін. Стан

- професійного стресу у медичних працівників, протидії та його подолання. Довкілля та здоров'я. 2022;2(103):53-62). DOI 10.32402/dovkil2022.02.053.
6. Cooper CL, Rout U, Faragher B. Mental health, job satisfaction, and job stress among general practitioners. In book: Managerial, Occupational and Organizational Stress Research (CL. Cooper, Ed.) Manchester school of managements (eBook Published 30 September 2017). Routledge. Chapter 15/5 pages. DOI 10.4324/9781315196244.
 7. Costeira C, Ventura F, Pais N. et al. Workplace stress in Portuguese oncology nurses delivering palliative care: a pilot study. Nursing Reports. 2022;12(3):597-609. DOI 10.3390/nursrep12030059.
 8. Goldman-Mellor SJ, Saxton KB, Catalano RC. Economic contraction and mental health: a review of the evidence, 1990-2009. Int J Ment Health. 2010. DOI 10.2753/IMH0020-7411390201.
 9. Gritzka S, MacIntyre TE, D'rfel D, Baker-Blanc JL, Calogiuri G. The Effects of Workplace Nature-Based Interventions on the Mental Health and Well-Being of Employees: A Systematic Review. Front. Psychiatry. 2020;11:323. DOI 10.3389/fpsyt.2020.00323.
 10. Kachmarska M, Lyubinetz L, Cipora E, Shveda G. Characterization of the level of anxiety of nursing staff depending on the specifics of working conditions. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(3-4):146-156. Ukrainian (Качмарська М, Любінець Л, Ціпора Е, Шведа Г. Характеристика рівня тривожності середнього медичного персоналу залежно від специфіки умов праці. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(3-4):146-156). DOI 10.25040/aml2023.3-4.146.
 11. Kachmarska MO, Lyubinetz OV. Regarding the assessment of the level of public health in Ukraine and its regions. Ukraine. Nation's Health. 2022;1(67):7-16. Ukrainian. (Качмарська МО, Любінець ОВ. Стосовно оцінки рівня громадського здоров'я в Україні та її регіонах Україна. Здоров'я нації. 2022;(67):7-16). DOI 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254629.
 12. Korolchuk O. The mental health protection in terms of the antiterroristic operation. Investments: practice and experience. 2016;18:96-102. Ukrainian (Корольчук О. Охорона психічного здоров'я в умовах ведення АТО. Інвестиції: практика та досвід. 2016;18:96-102).
 13. Maimaris W, Hogan H, Lock K. The impact of working beyond traditional retirement ages on mental health: implications for public health and welfare policy. Public Health Rev. 2010;32:532-548. DOI 10.1007/BF03391615.
 14. Martella D, Maass A. Unemployment and life satisfaction: the moderating role of time structure and collectivism. J Appl Soc Psychol. 2000;30(5):1095-1108. DOI 10.1111/j.1559-1816.2000.tb02512.
 15. Medrano LA, Trogolo MA. Employee well-being and life satisfaction in Argentina: the contribution of psychological detachment from work. J Work Organ Psychol. 2018;34(2):69-81. DOI 10.5093/jwop2018a9.
 16. Myronyuk IS, Slabkiy GO, Bilak-Lukianchuk VJ, Brych VV, Kondratskyi VI. The attitude of certain categories of the population of Ukraine to personal health during the war against russian aggression. Wia Lek. 2023;76(8):1883-1887. DOI 10.36740/WLek 202308126.
 17. Perry L, Lamont S, Brunero S. et al. The mental health of nurses in acute teaching hospital settings: a cross-sectional survey. BMC nursing. 2015;14:1-8. DOI 10.1186/s12912-015-0068-8.
 18. Shushpanov DG. Influence of housing conditions on the state of health of the population. 2020. Ukrainian (Шушпанов ДГ. Вплив житлових умов на стан здоров'я населення. 2020). URL: http://dspace.pnpu.edu.ua/bitstream/12345_6789/15908/1/80.pdf.
 19. Soltan MR, Soliman SS, Al-Hassanin SA et al. Burnout and work stress among medical oncologists: Egyptian multi-centric study. Middle East Curr Psychiatry. 2020;27:40. DOI 10.1186/s43045-020-00046-9.
 20. Sovold LE, Naslund JA, Kousoulis AA, Saxena S, Qoronfleh MW, Grobler C and Munter L. Prioritizing the Mental Health and Well-Being of Healthcare Workers: An Urgent Global Public Health Priority. Front. Public Health. 2021;9:679397. DOI 10.3389/fpubh.2021.679397.
 21. Strazdins L, D'Souza RM, Clements M, et al. Could better jobs improve mental health? A prospective study of change in work conditions and mental health in mid-aged adults. Journal of Epidemiology & Community Health. 2011;65:529-534. DOI 10.1136/jech.2009.093732.
 22. Wahrendorf M, Blane D, Bartley M, Dragano N, Siegrist J. Working conditions in mid-life and mental health in older ages. Advances in Life Course Research. 2013;18(1):16-25. DOI 10.1016/j.alcr.2012.10.004.
 23. WHO guidelines on mental health at work. WHO. 2022. 134 p. URL: <https://www.books.google.com>.
 24. Wiencke M, Cacace M, Fischer S. (Eds.). Healthy at work: Interdisciplinary perspectives. Springer. 2016. DOI 10.1007/978-3-319-32331-2.
 25. World Health Organization. World mental health report: Transforming mental health for all. World Health Organization. 2022. 296 p. URL: Google Scholar.
 26. Zarenti M, Kressou E, Panagopoulou Z. et al. Stress among pediatric oncology staff. A systematic review. EMBnet J. 2021;26:e981. DOI 10.14806/ej.26.1.981.
 27. Zeng L-N, Cai H, Gao F. et al. Assessment of mental health status among Chinese nursing staff in the intensive care unit: a network analysis. Journal of Research in Nursing. 2023;28(4):285-298. DOI 10.1177/17449871231172408.



МОРФОЛОГІЧНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НАТУРАЛЬНОГО КОЛАГЕНУ З ЛІНКОМІЦИНОМ

Челпанова І.В. ORCID: 0000-0001-5215-814X

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра гістології, цитології та ембріології

Ключові слова: нижня щелепа, зубощелепний апарат, регенерація кісткової тканини, колаген, лінкоміцин, морфологічне дослідження, рентгенографічний метод, радіовізіографія, лектиногістохімія, шліфи

Для цитування: Челпанова І.В. Морфологічні та рентгенологічні аспекти посттравматичного ремоделювання кістки нижньої щелепи після трансплантації натурального колагену з лінкоміцином. Львівський медичний часопис. 2024. Т. 30. № 1-2. С. 133-151. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.133>

Для кореспонденції: Челпанова Ілона Владиславівна, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: ilona.med75@gmail.com

Стаття надійшла: 26.04.2024 **Прийнята до друку:** 2.05.2024

MORPHOLOGICAL AND RADIOLOGICAL ASPECTS OF POST-TRAUMATIC REMODELING OF THE MANDIBULAR BONE AFTER TRANSPLANTATION OF NATURAL COLLAGEN WITH LINCOMYCIN

Ilona Chelpanova ORCID: 0000-0001-5215-814X

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Department of Histology, Cytology and Embryology

Keywords: rabbits, lower jaw/mandible, dentoalveolar system, bone tissue, regeneration, collagen, lincomycin, morphological study, radiographic method, radiovisiography, lectin-histochemistry, sections

For citation: Chelpanova I. Morphological and radiological aspects of post-traumatic remodeling of the mandibular bone after transplantation of natural collagen with lincomycin. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):133-151. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2024.1-2.133>

For correspondence: Chelpanova Ilona Vladyslavivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: ilona.med75@gmail.com

Received: April 26, 2024 **Accepted:** May 2, 2024

Реферат

У статті представлені результати дослідження морфологічних, рентгенологічних та лектиногістохімічних характеристик кістково-керамічного регенерату після трансплантації натурального колагену у поєднанні з лінкоміцином в експериментальний дефект нижньої щелепи кролика.

Мета. Вивчити у експерименті динаміку змін у кістці нижньої щелепи після її травматичного ушкодження із наступним заміщенням дефекту остеопластичним матеріалом на основі натурального колагену у поєднанні з лінкоміцином.

Матеріали і методи. Досліди виконано на 45 кроликах-самцях віком 6-7 міс, масою 2,5-3,0 кг. 20 тварин становили контрольну групу, 20 - експериментальну. Ще 5 інтактних тварин було використано для вивчення нормальної структури кісткової тканини досліджуваної ділянки нижньої щелепи. До контрольної групи увійшли тварини з дефектом кісткової тканини, який загоювався під кров'яним згустком. Експе-

Abstract

This article presents the research results of the morphological, radiological, and lectin-histochemical characteristics of bone-ceramic regenerate after the transplantation of natural collagen combined with lincomycin into an experimental defect in the rabbit mandible.

Aim. To study in an experiment the dynamics of changes in the mandible bone after its traumatic injury with subsequent replacement of the defect with an osteoplastic material based on natural collagen in combination with lincomycin.

Materials and Methods. Experiments were conducted on 45 male rabbits aged 6-7 months, weighing 2.5-3.0 kg. 20 animals constituted the control group, and 20 the experimental group. Another 5 intact animals were used to study the normal structure of the bone tissue of the studied area of the mandible. The control group included animals with a bone tissue defect that healed under a blood clot. The experimental group consisted of rabbits

риментальну групу складали кролики, у яких кістковий дефект заповнювали натуральним колагеном з одночасним внутрішньом'язовим введенням Лінкоміцину у дозі 12мг/кг маси тварини 1 раз на добу, впродовж 6 діб (Кол-К-Л). Контроль посттравматичного стану кісткової тканини в ділянці дефекту здійснювали впродовж 84 діб. Серед методик були використані: моделювання кісткового дефекту, оцінка макроструктури щелеп, рентгенографічне дослідження, радіовізіографічне дослідження, вивчення мікропрепаратів шліфів кістки та лектиногістохімічні дослідження зрізів декальцинованої кістки.

Результати й обговорення. Дослідження макроструктури експериментального кісткового дефекту нижньої щелепи після імплантації натурального колагену у поєднанні з лінкоміцином дозволило виявити численні регенераційні зміни, що відбувалися після нанесення травми та корелювали з даними рентгенографічного, радіовізіографічного дослідження. Вивчення мікропрепаратів шліфів кістки дозволило встановити фазовий характер динаміки досліджуваних регенеративних змін та склад регенерату.

Висновки. Встановлено, що в експериментальній групі тварин, у яких пластику дефекту проводили з застосуванням остеопластичного матеріалу Кол-К з одночасним профілактичним введенням Лінкоміцину на ранніх етапах дослідження позитивно впливало на перебіг запального процесу з наступним новоутворенням кісткової тканини.

Вступ

Питання пошуку шляхів оптимізації перебігу регенерації посттравматичної кістки є, на сьогоднішній день, дуже актуальним. Пріоритетним напрямком у цьому є пошук ефективних методів пришвидшення загоювання кісток, уникнення різноманітних ускладнень. Беручи до уваги природну здатність кісткової тканини до регенерації виникнення таких станів як обширні посттравматичні дефекти кістки, особливо інфіковані, значно погіршують темпи регенерації та викликають ряд ускладнень, які значно погіршують повне ремоделювання [1, 2]. У таких випадках необхідне хірургічне втручання із застосуванням синтетичних остеопластичних матеріалів, часто збагачених антибактеріальними компонентами [3]. Кістка - це щільна, напівтверда, пориста, кальцифікована сполучна тканина, яка складається з щільної органічної матриці та неорганічної мінеральної складової. Механічні властивості матеріалу на пряму залежать від його

where the bone defect was filled with natural collagen, with simultaneous intramuscular injection of Lincomycin at a dose of 12 mg/kg of animal weight once daily for 6 days (Col-C-L). Post-traumatic bone tissue status within the defect area was monitored for 84 days. The following methods were employed: bone defect modeling, assessment of jaw macrostructure, radiographic examination, radiovisiography, examination of bone sections under a microscope, and lectin-histochemical analysis of decalcified bone sections.

Results and Discussion. Examination of the macrostructure of the experimental bone defect in the rabbit mandible after implantation of natural collagen in combination with lincomycin revealed numerous regenerative changes that occurred after the injury and correlated with the data of radiographic and radiovisiographic examinations. Microscopic examination of bone sections allowed us to establish the phased nature of the dynamics of the studied regenerative changes and the composition of the regenerate.

Conclusions. It was established that in the experimental group of animals where defect repair was performed using Col-C osteoplastic material with simultaneous prophylactic administration of Lincomycin in the early stages of the experiment, it positively affected the course of the inflammatory process, followed by the formation of new bone tissue.

складу та структури [3], а також від організації як органічних складників [4], так і неорганічних компонентів, переважно гідроксиапатитів, кальцію, та води. Колаген I типу становить 90% органічних компонентів її позаклітинного матриксу, утворює структуру потрійної спіралі, що забезпечує структурну підтримку [5], а також має чудову біосумісність, клітинну адгезію та остеопровідність [6-9]. Проте, колаген має певні недоліки, такі як низька механічна міцність, швидке біорозкладання та відсутність остеоіндуктивності, що суттєво перешкоджає його широкому застосуванню в клінічній практиці. [6, 7, 10]. Ключовою властивістю колагену, яка дозволяє йому формувати потрійну спіраль, є повторюваний триплет Gly-XY в альфа-ланцюгах [11, 12]. Нанокристали гідроксиапатиту, що відкладаються остеобластами на колагенові фібрили, утворюють неорганічну та органічну фази кісткової матриці [13]. Для успішного заміщення кісткової тканини та за-

безпечення необхідної васкуляризації матеріали на основі колагену потребують модифікації, яка полягає в створенні комбінацій колагену з іншими біоактивними речовинами. Перспективним є поєднання колагену і лікарських засобів, наприклад, антибіотиків, а вибір матеріалу для кісткової пластики залежить від багатьох факторів, таких як доступність, розмір дефекту, біомеханічні властивості, простота обробки, вартість, етичні аспекти, біологічні властивості та можливі ускладнення [14].

Матеріал і методи

Тваринам контрольної та експериментальної груп під загальним знечуленням, шляхом внутрішньоочеревинного введення Тіопенату ("Брофарма", Україна), з розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини на рівні беззубої ділянки коміркової частини нижньої щелепи за допомогою стоматологічного бора наносили кісткоруйнівну травму у вигляді шахти глибиною 4 мм та шириною 3 мм.

До контрольної групи увійшли тварини з дефектом кісткової тканини, який загоювався під кров'яним згустком. Експериментальну групу складали кролики, у яких кістковий дефект заповнювали натуральним колагеном Collasone ("Botiss dental", Germany), Кол-К, з одночасним дом'язовим введенням Лінкоміцину (Кол-К-Л) у дозі 12 мг/кг маси тварини 1 раз на добу, впродовж 6 діб. Дане поєднання має ряд переваг, які формуються на основі сумісності цих двох препаратів та позитивних характеристик кожного. Collasone сприяє формуванню кров'яного згустка з наступною реорганізацією його у напрямку формування матриці для утворення кісткової тканини. Випускається у вигляді колагенового конусу і широко використовується в імплантології, парадонтології, щелепо-лицевих інвазіях: заповнення постекстракційного дефекту коміркового паростку з метою контролю кровотечі, гемостаз в ділянці проведення біопсії, при необ'ємних ушкодженнях слизової ротової порожнини, а також при виконанні закритого синус-ліфтингу. При його поєднан-

ні з Лінкоміцином зменшується ризик виникнення післяопераційної бактеріальної інфекції та підвищується активність неоостеогенезу [15]. Стійкість бактерій до лінкоміцину розвивається надто повільно. Окрім цього, враховуючи широкий спектр мікрофлори ротової порожнини, Лінкоміцин депонується в кістковій тканині, чим чинить перманентну антибактеріальну дію [16]. В обох групах експериментальних тварин дослідження стану кісткової тканини у ділянці нанесеного дефекту здійснювали через 1, 7, 14, 21, 28, 35, 56 та 84 доби після нанесення травми. В усі вказані терміни використовували наступні методи дослідження: оцінка мікроструктури щелепи, рентгенографічний метод, радіовізіографічне дослідження, світлова мікроскопія препаратів шліфів кістки щелепи, лектиногістохімічні дослідження.

Комітетом з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3 від 11 березня 2020р.) встановлено, що усі тварини знаходились в умовах віварію і процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 - IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [17, 18].

Візуальна оцінка макроструктури щелепи здійснювалася за такими критеріями як стан слизової оболонки, набряк, гіперемія, контури післяопераційного поля. Кісткову тканину оглядали після мацерації щелепи. Рентгенографію щелеп виконували при допомозі апарату ZooMax LG (Угорщина) з комп'ютерною обробкою отриманих даних. Ра-

діовізіографічним методом визначали щільність кісткової тканини. Радіовізіограми отримано на апараті для дентальної радіовізіографії (Siemens) з програмним забезпеченням Trophy Radiology. Для отримання мікропрепаратів шліфів кістки її зразки разом з оточуючими тканинами фіксували у глютаральдегіді, здійснювали обезводнення та заливку у суміш епоксидних смол. З отриманих блоків отримували пластини та здійснювали їх шліфування, після чого приклеювали на предметне скло. Виявлення вуглеводних детермінант (лектиногістохімічне дослідження) здійснювали при допомозі лектинів різної вуглеводної специфічності (Лектинотест, Львів) - WGA, LABA, CNFA.

Результати

Макроструктуру кісткової тканини вивчали після застосування методу мацерації. У препаратах нижньої щелепи на першу добу після імплантації матеріалу Кол-К (натуральний колагеновий конус) з одночасним дом'язевим введенням Лінкоміцину у дозі 12 мг/кг маси тварини 1 раз на добу впродовж 6 діб (Кол-К-Л) у місці інвазії було помітно чітко контурований дефект з гладкими краями, який че-

рез два тижні не мав будь-яких ознак осифікації на периферії дефекту. Вже з 21-ї доби контури кісткового дефекту були розпливчастими, хоча, в цілому, обриси зберігалися, що свідчило про початок остеорегенераторних процесів під впливом матеріалу Кол-К-Л (Рис. 1). Упродовж 28-35-ї діб після нанесення травми спостерігали нерівномірно закритий дефект із нечітко контурованими краями. З 56-ї до 84-ї доби експерименту кістковий дефект контурувався ще слабше, кістковозамісна маса візуально майже зливалася із поверхнею незміненої кістки, але відрізнялася від аналогічної в інтактних тварин.

За допомогою рентгенографічного дослідження із застосуванням в якості замісного матеріалу Кол-К-Лінкоміцин встановлено, що через одну добу після нанесення травми чітко контурувався кістковий дефект (шахта) та значне просвітлення прилеглих м'яких тканин, очевидно, за рахунок набряку. На 7-у добу експерименту кістковий дефект заміщувався нерівномірною м'якотканинною мозоллю, що вказувало на розвиток фази відновлення посттравматичного запального процесу, зона просвітлення зберігалася. На 14-у та 21-у добу експерименту вказані ознаки збе-



Рис. 1

Макрофотографія нижньої щелепи кролика через 3 тиж після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом Кол-К-Л. Бічна проєкція

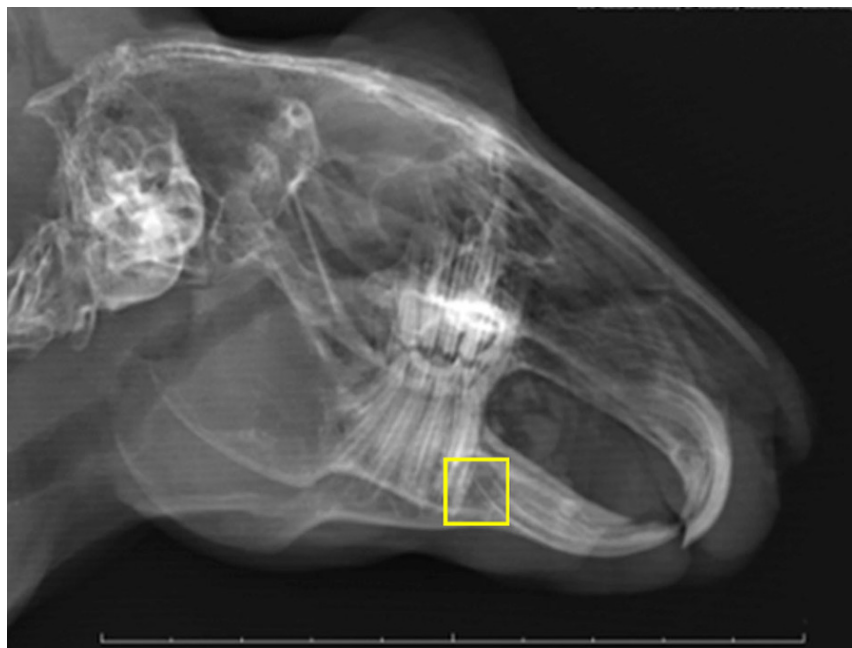


Рис. 2

Рентгенограма нижньої щелепи кролика через 5 тиж після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом Кол-К-Л. Бічна проекція. Ділянка аугментації виділена жовтим кольором

рігалися, але деякі зони просвітлення зазнавали затемнення. Через 28 діб експерименту ознаки фази відновлення зберігалися, при цьому спостерігали часткову заміну м'яких тканин мозолі на кісткову. Починаючи з 35-ї доби досліді нами зареєстровано ознаки ремоделювання, а саме, кістковий дефект, в основному, закритий нерівномірною кістковою мозолею (Рис. 2). Наприкінці експерименту (84-та доба) виявлялись рентгенологічні ознаки завершення фази ремоделювання, про що свідчило рівномірне заповнення дефекту кістковою мозолею.

У тварин, яким кістковий дефект заповнювали Кол-К та 6 днів після нанесення травми дом'язово вводили лінкоміцину гідрохлорид (30% р-н), упродовж першої доби експерименту показник щільності кісткової тканини в ділянці травми зростав на 29,7% у порівнянні з нормою і становив $92,47 \pm 2,98$ УОС. До завершення першого тижня експерименту досліджуваний показник продовжував підвищуватись і через 7 діб після нанесення травми сягав максимального значення - $100,04 \pm 1,70$ УОС, перевищуючи норму на 40,4%. Починаючи з другого тижня і до кінця експерименту спостерігали поступове зни-

ження щільності кісткової тканини в ділянці нанесення травми. Через 14 діб після початку експерименту досліджуваний показник становив $99,48 \pm 3,12$ УОС, що на 39,6% перевищує норму, через 21 добу - $95,34 \pm 2,28$ УОС, через 28 діб - $91,54 \pm 3,49$ УОС, через 35 діб - $83,28 \pm 4,18$ УОС та через 56 діб - $80,63 \pm 3,26$ УОС (Рис. 3).

На завершення експерименту, через 84 доби після травми показник щільності кісткової тканини в ділянці її нанесення становив $76,07 \pm 2,81$ УОС, перевищуючи норму лише на 6,7%.

Порівняння динаміки щільності кісткової тканини коміркової ділянки нижньої щелепи після заповнення дефекту матеріалом Кол-К сумісно із дом'язевим введенням лінкоміцину гідрохлориду з показниками контрольної групи дозволило з'ясувати її особливості, характерні для експериментальної та контрольної груп тварин. Встановлено, що абсолютні показники щільності кісткової тканини тварин експериментальної групи до 14-ї доби експерименту були нижчими, ніж у контролі. Від 21-ї до 84-ї доби динаміка досліджуваного параметра та його абсолютні значення були подібними (Рис. 4).

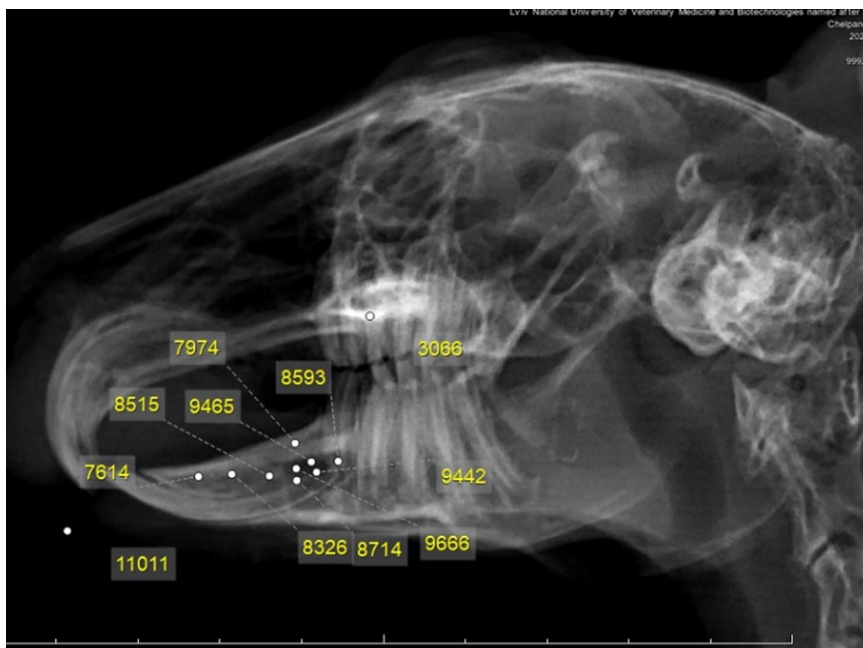


Рис. 3

Рентгенограма нижньої щелепи кролика через 5 тижнів після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом Кол-К-Л. Визначення мінеральної щільності кісткової тканини Бічна проекція

Значну різницю між значеннями показників щільності кісткової тканини у тварин експериментальної та контрольної груп реєстрували тільки на 14-у добу експерименту і вона становила 29% від величини контролю. Через 84 доби експерименту щільність кісткової тканини у тварин експерименталь-

ної групи була лише на 4% нижча, ніж у контролі (Рис. 5).

Статистично істотну різницю ($p < 0,001$) показників щільності кісткової тканини даної групи з контролем було виявлено через 1 та 14 діб експерименту. Через 7, 21, 28, 35, 56 та 84 діб істотної різниці між досліджуваними



Рис. 4

Радіовізіограма нижньої щелепи кролика через 5 тижнів після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом Кол-К-Л. Бічна проекція. Ділянка аугментації виділена жовтим кольором

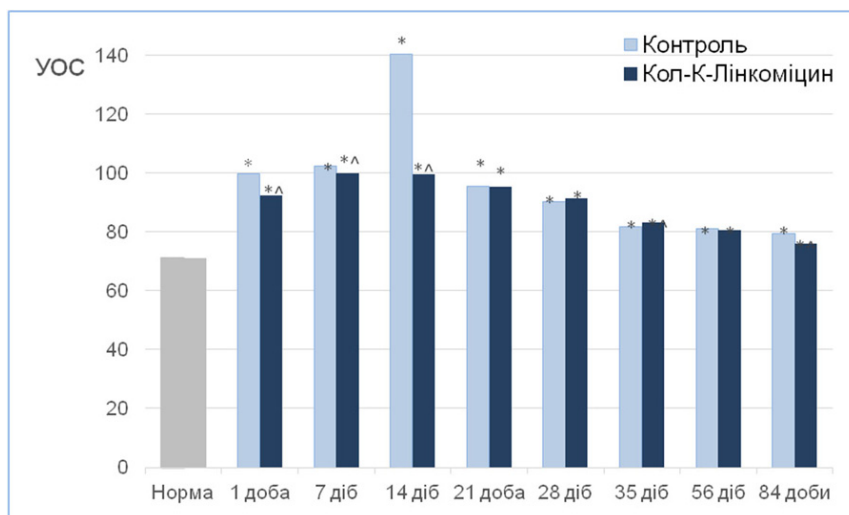


Рис. 5

Динаміка змін щільності кісткової тканини коміркової ділянки нижньої щелепи після заповнення дефекту матеріалом Кол-К-Лінкоміцин:

* - різниця статистично значуща при порівнянні з нормою (71,25 УОС);

^ - різниця статистично значуща при порівнянні з контрольною групою

показниками не спостерігалось. При порівнянні показників щільності кісткової тканини в ділянці нанесення травми у тварин, яким кістковий дефект заповнювали Кол-К та дом'язево вводили лінкоміцину гідрохлорид, виявлено істотну різницю ($p < 0,01$) їх значень, встановлених упродовж різних термінів експерименту. Виявлено істотну різницю з показниками норми для значень, встановлених упродовж 1-56 дів ($p < 0,001$), та 84 дів ($p < 0,05$) експерименту. Істотна різниця ($p < 0,05$) була виявлена також між досліджуваними показниками, встановленими на різних термінах посттравматичної регенерації кісткової тканини у тварин, що увійшли до даної експериментальної групи. Зокрема, істотну різницю ($p < 0,05$) виявлено між показниками 1-ї доби та 35-ї доби, 56-ї доби, 84-ї доби; 7-ї доби, 14-ї доби та 28-84 дів; 21-ї доби, 28-ї доби та 35-84 дів.

При мікроскопічному вивченні шліфів кістки нижньої щелепи тварин при заповненні кісткового дефекту Кол-К на тлі профілактичного дом'язевого введення Лінкоміцину встановлено низку характерних особливостей перебудови кісткової тканини у відповідь на травму та застосований матеріал. Протягом перших трьох тижнів експерименту (у ранні терміни) структура кісткової тканини у ділянці дефекту та в прилеглих до нього ділянках

суттєво не відрізнялася від аналогічної у тварин контрольної групи. Вже з 28-ї доби експерименту нами зареєстровано незначні структурні особливості перебігу як запальних процесів, так і проявів репаративної регенерації (Рис. 6). Щодо зовнішньої кісткової пластинки альвеолярного відростка, то у ній ще перебували залишки окремих пошкоджених остеонів і, водночас, були помітними скупчення гомогенного матеріалу, у якому розташовувались острівці грубоволокнистої кістки з оточуючими їх клітинами, подібними до остеобластів. Окрім цього, у таких ділянках була помітна висока насиченість мікросудинами. Суттєвих змін зі сторони внутрішньої кісткової пластинки альвеолярних відростків нами не зареєстровано. Що стосується губчастої кістки альвеолярних відростків, то в ній починав зростати вміст острівців грубоволокнистої кістки (Рис. 7).

Особливостями 35-ї доби експерименту, під час якої розпочиналося ремоделювання кістки на основі рентгенологічного дослідження, у шліфах такої кістки це проявлялося посиленою реструктуризацією зовнішньої кісткової пластинки альвеолярних відростків, про що свідчив високий вміст кровоносних мікросудин, які, як відомо, відповідають за посилену мінералізацію. Внутрішня кісткова

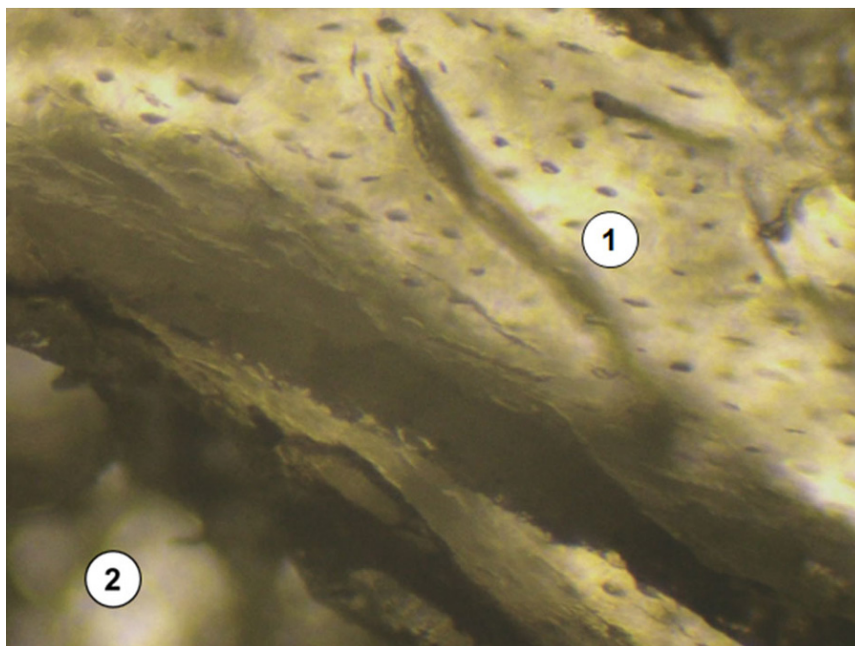


Рис. 6

Мікрофотографія шліфа кістки нижньої щелепи кролика через 3 тиж після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом КОЛ-К-Л. $\times 400$. 1 - костная балка; 2 - імплантований матеріал

пластинка альвеолярних відростків мала типову будову, що свідчить про надійність функціонування періодонту. Наприкінці експерименту, у період з 8-го по 12-й тиждень, в основі кістки альвеолярних відростків визначалась типова губчаста пластинчаста кісткова тканина. Такі отримані дані свідчать про

більш оптимальний перебіг ремоделювання зруйнованої кістки, ніж при аугментації кістки Кол-К без застосування лінкоміцину. Підтвердженням цього процесу було залучення великої кількості клітинних елементів - остеокластів, які забезпечували деградацію грубоволокнистої кістки, та остеобластів, які за-

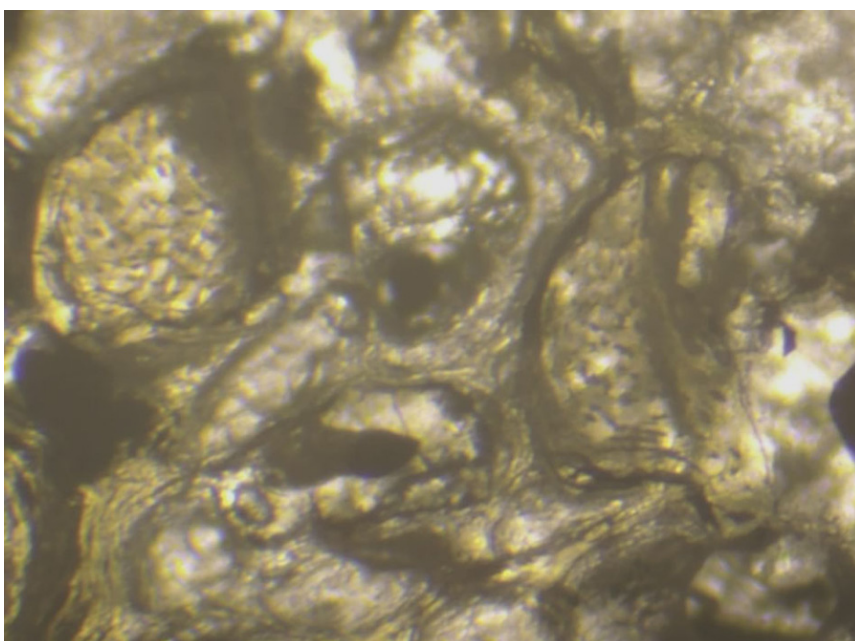


Рис. 7

Мікрофотографія шліфа кістки нижньої щелепи кролика через 5 тиж після нанесення травми та заповнення дефекту матеріалом КОЛ-К-Л. Стан регенерату. $\times 400$.

безпечували синтез компонентів остеїду та волокнистих структур (осейнових волокон). Поверхня новоутворених кісткових трабекул була подібною до ендосту та вкрита поодинокими неідентифікованими клітинами, які, ймовірно, є складником червоного кісткового мозку. Отже, застосування остеопластичного матеріалу Кол-К з одночасним профілактичним введенням Лінкоміцину на ранніх етапах досліджуваної моделі впливало на перебіг запального процесу з наступним новоутворенням кісткової тканини.

При аугментації кісткового дефекту з використанням матеріалу Кол-К-Лінкоміцин використані нами мічені пероксидазою лектини засвідчили мозаїчність зв'язування з вуглеводних детермінант структурних компонентів кісткової тканини альвеолярних відростків нижньої щелепи, періодонта та ясен. При застосуванні лектину WGA у ранні терміни експерименту (2-3 тижні) високу афінність виявляли ендотеліоцити судин гемомікроциркуляторного русла та деякі клітини в складі періодонта, а також фібробласти власної пластинки слизової оболонки ясен. Починаючи з 35-ї доби та до кінця експерименту реактивність судинного ендотелію була зниженою. Нами виявлено зв'язування застосованого лектину з вуглеводними детермінантами базальних мембран гемомікроциркуляторного русла. При цьому лектиногістохімічна реактивність клітинних елементів суттєвих змін не виявляла як у експериментальній, так і в контрольній групах дослідження.

При застосуванні галактозо- та фукозоспецифічного лектину LABA при використанні матеріалу Кол-К-Лінкоміцин у досліджуваних препаратах спостерігались окремі клітинні елементи, що зв'язували вказаний лектин. Такі клітини виявлялись наприкінці першої доби експерименту і їх можна розглядати як макрофаги, що свідчить про розвиток запального процесу. Водночас, інші клітинні елементи були ареагтивними упродовж усіх наступних термінів дослідження. У динаміці експерименту вміст клітин макрофагічної природи мав тенденцію до зменшення. Вка-

заний лектин виявляв помірну реактивність стосовно ендотелію дрібних артерій та базальної мембрани епітелію ясен. Нами не виявлено вуглеводних детермінант клітин періодонта та власної пластинки слизової оболонки ясен. Отже, застосування лектину LABA дозволило підтвердити розвиток запального процесу та його перебіг шляхом ідентифікації клітин макрофагічної природи.

При візуалізації препаратів, оброблених лектином CNFA, спостерігалася значна неоднорідність зв'язування його з відповідними вуглеводними детермінантами. У першу чергу, застосований лектин мав здатність зв'язуватися із тканинним детритом вже через 1 добу після нанесення кістковоруйнівної травми. У динаміці експерименту при аугментації дефекту кістки матеріалом Кол-К-Лінкоміцин лектин CNFA мав здатність зв'язуватися з клітинними елементами періодонта та з судинним ендотелієм (5-8-й тижні). При допомозі лектину CNFA нами виявлені також клітини фібробластного ряду. На відміну від лектинів WGA та LABA, лектин CNFA частково кон'югував з вуглеводними детермінантами ендосту деяких кісткових трабекул губчастої кістки альвеолярних відростків. Така тенденція особливого розвитку набувала у більш пізні терміни експерименту (8-12-й тижні). Слід зазначити, що вказаний лектин не проявляв активності в інтактних тварин.

Обговорення

Значний прогрес у регенерації кісткової тканини досягнуто завдяки застосуванню колагену. Вдосконалені методи отримання та очищення колагену дозволяють отримати препарати з максимально збереженою природною структурою, що мінімізує імунну реакцію. Модифікація колагену зробила його більш міцним та стійким до розпаду, що розширює можливості його використання в медицині. Препарат 100%-го натурального колагену Collascone (Кол-К) - це резорбтивний матеріал кінцевої форми, що використовується для стимуляції загоєння ран. Він являє собою природну матрицю для формування нових

клітин остеогенного ряду. Даний препарат широко використовується для постекстракційної консервації коміркового відростка та сприяє формуванню кров'яного згустка з наступною реорганізацією його у напрямку формування матриці для утворення кісткової тканини. До основних характеристик Collasone належать: висока здатність до процесів резорбції, яка триває впродовж 2-4 тижнів, забезпечення стабілізації кров'яного згустка та ефективний локальний гемостаз. Колагенові конуси знайшли широке застосування в різних сферах стоматології, зокрема, в імплантології, парадонтології та щелепно-лицевій хірургії. Їх використовують для контролю кровотечі та гемостазу після екстракції зуба, при проведенні біопсії та при виконанні закритого синус-ліфтингу [19]. Матеріали на основі колагену в різних формах, включаючи мембрани, губки або матриці, гідрогелі та композитні каркаси, також широко використовуються *in vivo* для підтримки регенерації кісткової тканини в різних клінічних застосуваннях [20].

Дослідження довели, що колаген I типу стає все більш значущим компонентом кісткових замінників. Остеопластичні матеріали на основі колагену не вимагають додаткового хірургічного втручання для забору кісткової тканини. Це значно зменшує ризики інфікування, утворення рубців та інших ускладнень, а також скорочує час операції. Широка доступність, біосумісність, остеопровід-

ність та легкість маніпуляцій з даним матеріалом дозволяє задовольнити зростаючий попит на кісткову реконструкцію. Постійне вдосконалення матеріалів на основі колагену та їх поєднання прокладе шлях для інноваційних підходів у стоматології, що зрештою принесе користь пацієнтам, які потребують регенеративного лікування.

Висновки

1. Застосування остеопластичного матеріалу Кол-К з одночасним профілактичним введенням Лінкоміцину на ранніх етапах дослідження позитивно впливало на перебіг запального процесу з наступним новоутворенням кісткової тканини.
2. Через 84 доби експерименту щільність кісткової тканини у тварин експериментальної групи була лише на 4% нижча, ніж у контролі
3. Застосування лектину LАВА дозволило підтвердити розвиток запального процесу та його перебіг шляхом ідентифікації клітин макрофагічної природи.

Джерела фінансування. Дослідження проведено в рамках ініціативної НДР кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: "Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах". Державний реєстраційний номер: 0122U000168

Конфлікт інтересів: відсутній.

MORPHOLOGICAL AND RADIOLOGICAL ASPECTS OF POST-TRAUMATIC REMODELING OF THE MANDIBULAR BONE AFTER TRANSPLANTATION OF NATURAL COLLAGEN WITH LINCOMYCIN

Introduction

The search for ways to optimize post-traumatic bone regeneration is currently a very relevant issue. A priority direction in this area is the search for effective methods to accelerate bone healing and avoid various complications. Given the natural ability of bone tissue to regenerate, the occurrence of conditions such as extensive post-traumatic bone defects, especially infected ones, significantly impairs regeneration rates and

causes a number of complications that significantly worsen complete remodeling [1, 2]. In such cases, surgical intervention with the use of synthetic osteoplastic materials, often enriched with antibacterial components, is necessary [3]. Bone is a dense, semi-hard, porous, calcified connective tissue that consists of a dense organic matrix and an inorganic mineral component. The mechanical properties of the material directly depend on its composition

and structure [3], as well as on the organization of both organic components [4] and inorganic components, mainly hydroxyapatites, calcium, and water. Collagen type I makes up 90% of the organic components of its extracellular matrix, forms a triple helix structure that provides structural support [5], and also has excellent biocompatibility, cell adhesion, and osteoconductivity [6-9]. However, collagen has certain drawbacks, such as low mechanical strength, rapid biodegradation, and lack of osteoinductivity, which significantly hinder its widespread application in clinical practice [6, 7, 10]. A key property of collagen that allows it to form a triple helix is the repeating Gly-XY triplet in α -chains [11, 12]. Hydroxyapatite nanocrystals deposited by osteoblasts on collagen fibrils form the inorganic and organic phases of the bone matrix [13]. To successfully replace bone tissue and ensure necessary vascularization, collagen-based materials require modification, which involves creating combinations of collagen with other bioactive substances. A promising approach is combining collagen with pharmaceuticals, such as antibiotics. The choice of material for bone grafting depends on many factors, including availability, defect size, biomechanical properties, ease of handling, cost, ethical considerations, biological properties, and potential complications [14].

Materials and Methods

Animals in the control and experimental groups, under general anesthesia by intraperitoneal injection of Thiopental ("Brofarma", Ukraine) at a dosage of 25 mg/kg body weight, were subjected to a bone-destructive injury in the form of a shaft 4 mm deep and 3 mm wide at the level of the edentulous segment of the mandibular body using a dental drill.

The control group consisted of animals with a bone tissue defect that was healing under a blood clot. The experimental group consisted of rabbits in which the bone defect was filled with natural collagen Collacone ("Botiss dental", Germany), Kol-C, with simultaneous intramuscular administration of Lincomycin at a dose of 12 mg/kg body weight once a day for 6 days. This combination has a number of

advantages, which are based on the compatibility of these two drugs and the positive characteristics of each. Collacone promotes the formation of a blood clot, which subsequently reorganizes into a matrix for the formation of bone tissue. It is available in the form of a collagen cone and is widely used in implantology, periodontology, maxillofacial interventions: filling of post-extraction defects of the alveolar ridge to control bleeding, hemostasis in the area of biopsy, for minor mucosal injuries of the oral cavity, and also during closed sinus lift procedures. When combined with Lincomycin, the risk of postoperative bacterial infection is reduced, and neoosteogenesis activity is increased [15]. Bacterial resistance to lincomycin develops very slowly. In addition, given the wide range of microflora in the oral cavity, Lincomycin is deposited in bone tissue, providing permanent antibacterial action [16]. In both groups of experimental animals, the state of bone tissue in the area of the inflicted defect was investigated after 1, 7, 14, 21, 28, 35, 56, and 84 days after the injury. In all these periods, the following research methods were used: evaluation of the jaw microstructure, radiographic method, radiovisiography study, light microscopy of bone jaw sections, lectin histochemical studies.

The Bioethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 3 dated March 11, 2020) has established that all animals were housed in a vivarium and procedures for cleaning, inspection, marking and all other manipulations were carried out in accordance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985), the "General Ethical Principles of Experiments on Animals" adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), the Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruel Treatment" in accordance with the Directive of the Council of the European Union 2010/63/EU on compliance with the regulations, laws, and administrative provisions of the EU Member States on the protection of animals used for scientific purposes [17, 18].

The visual assessment of the jaw macrostructure was carried out according to the following criteria: condition of the mucousa, swelling, hyperemia, and the contours of the postoperative field. The bone tissue was examined after jaw maceration. X-rays of the jaw were taken using the ZooMax LG device (Hungary) with computer processing of the obtained data. Radiovisiography was used to determine bone density. Radiovisiograms were obtained using a dental radiovisiography device (Siemens) with Trophy Radiology software. To obtain micro-preparations of bone sections, bone samples along with surrounding tissues were fixed in glutaraldehyde, dehydrated, and embedded in a mixture of epoxy resins. Sections were obtained from the resulting blocks, polished, and then glued on to a glass slide. The detection of carbohydrate determinants (lectin histochemical study) was carried out using lectins of different carbohydrate specificity (Lectinotest, Lviv) - WGA, LABA, CNFA.

Results

The macrostructure of the bone tissue was studied after applying the maceration method. In the preparations of the mandible on the first

day after implantation of the Kol-C material (natural collagen cone) with simultaneous intramuscular administration of Lincomycin at a dose of 12 mg/kg body weight once a day for 6 days (Kol-C-L), a clearly contoured defect with smooth edges was noticeable at the site of invasion, which after two weeks didn't have any signs of ossification at the periphery of the defect. From the 21st day the contours of the bone defect were blurred, although the outlines were generally preserved, indicating the beginning of osteoregenerative processes under the influence of the Kol-C-L material (Fig. 1). During the 28th-35th days after the injury, an unevenly closed defect with indistinctly contoured edges was observed. From the 56th to the 84th day of the experiment, the bone defect was contoured even more weakly, the bone-replacing mass visually almost merged with the surface of the unaltered bone, but differed from that in intact animals.

Using radiographic examination with Kol-C -L as the substitute material, it was established that one day after the injury, a clearly contoured bone defect and significant brightening of the adjacent soft tissues were observed, apparently due to swelling. On the 7th day of the experiment, the bone defect was



Fig. 1

*Macrophotograph of a rabbit mandible 3 weeks after injury and filling the defect with the Kol-C-L material.
Lateral projection*

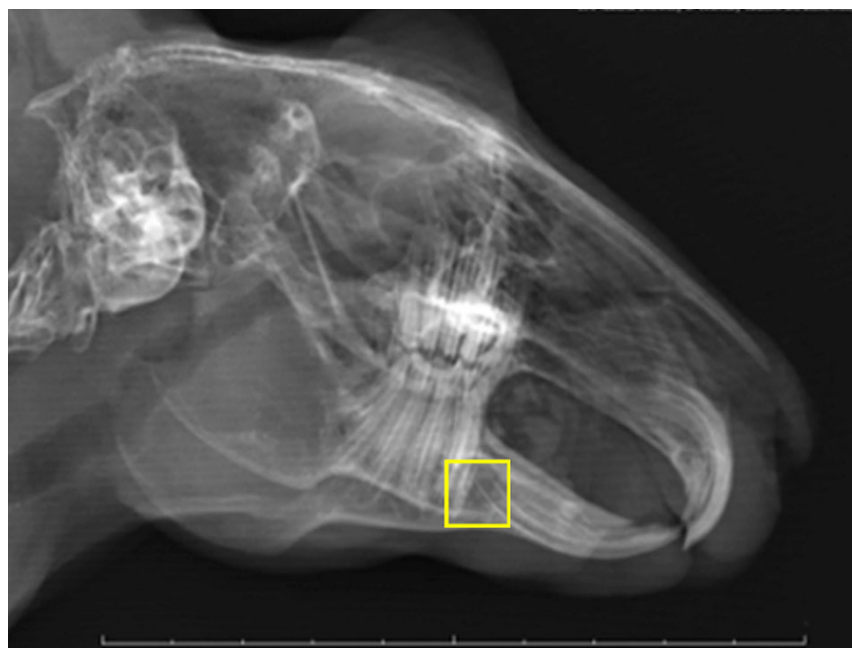


Fig. 2

Radiograph of a rabbit mandible 5 weeks after injury and filling the defect with the KoC-C-L material. Lateral projection. The area of augmentation is highlighted in yellow

replaced by an uneven soft tissue callus, indicating the development of the recovery phase of the post-traumatic inflammatory process, the area of brightening persisted. On the 14th and 21st day of the experiment, these signs persisted, but some areas of brightening were darkened. After 28 days of the experiment, signs of the recovery phase persisted, while partial replacement of soft tissue callus with bone was observed. Starting from the 35th day of the study, we registered signs of remodeling, namely, the bone defect was mainly closed by an uneven bone callus (Fig. 2). At the end of the experiment (84th day), X-ray signs of the completion of the remodeling phase were revealed, as evidenced by the uniform filling of the defect with bone callus.

In animals where the bone defect was filled with Kol-C and lincomycin hydrochloride (30% solution) was administered intramuscularly for 6 days after the injury, the bone density index in the area of the injury increased by 29.7% compared to the norm during the first day of the experiment and amounted to 92.47 ± 2.98 HU. By the end of the first week of the experiment, the studied indicator continued to rise, and 7 days after the injury, it reached its maximum value - 100.04 ± 1.70 HU, exceeding the norm by 40.4%.

Starting from the second week and until the end of the experiment, a gradual decrease in bone density in the area of the injury was observed. 14 days after the start of the experiment, the studied indicator was 99.48 ± 3.12 HU which is 39.6% higher than the norm, after 21 days - 95.34 ± 2.28 HU, after 28 days - 91.54 ± 3.49 UOS, after 35 days - 83.28 ± 4.18 HU and after 56 days - 80.63 ± 3.26 HU (Fig. 3).

At the end of the experiment, 84 days after the injury, the bone density index in the area of its application was 76.07 ± 2.81 HU, exceeding the norm by only 6.7%.

Comparing the dynamics of bone density in the alveolar region of the mandible after filling the defect with the Kol-C material combined with intramuscular administration of lincomycin hydrochloride with the indicators of the control group allowed us to clarify its features, characteristic of the experimental and control groups of animals. It was established that the absolute indicators of bone density of animals in the experimental group until the 14th day of the experiment were lower than in the control. From the 21st to the 84th day, the dynamics of the studied parameter and its absolute values were similar (Fig. 4).

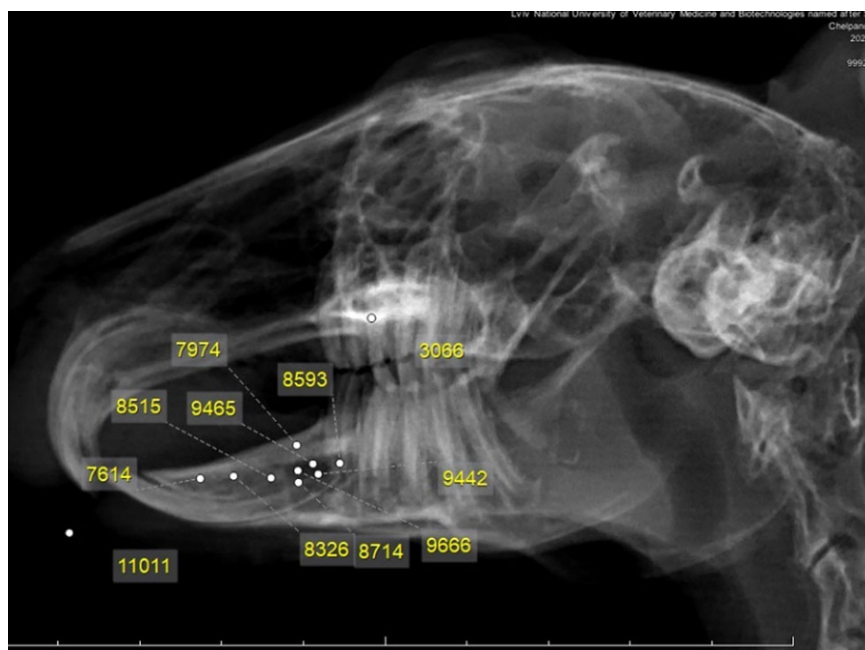


Fig. 3

Radiograph of a rabbit mandible 5 weeks after injury and filling the defect with the Kol-C-L material. Determination of mineral density of bone tissue. Lateral projection

A significant difference between the values of bone density indicators in animals of the experimental and control groups was recorded only on the 14th day of the experiment and it was 29% of the control value. 84 days after the experiment, the bone density in the animals of the experimental group was only 4%

lower than in the control (Fig. 5).

A statistically significant difference ($p < 0.001$) in bone density indicators of this group compared to the control was found after 1 and 14 days of the experiment. After 7, 21, 28, 35, 56, and 84 days, no significant difference was observed between the studied indicators. When



Fig. 4

Radiovisiogram of a rabbit mandible 5 weeks after injury and filling the defect with the Kol-C-L material. Lateral projection. The area of augmentation is highlighted in yellow

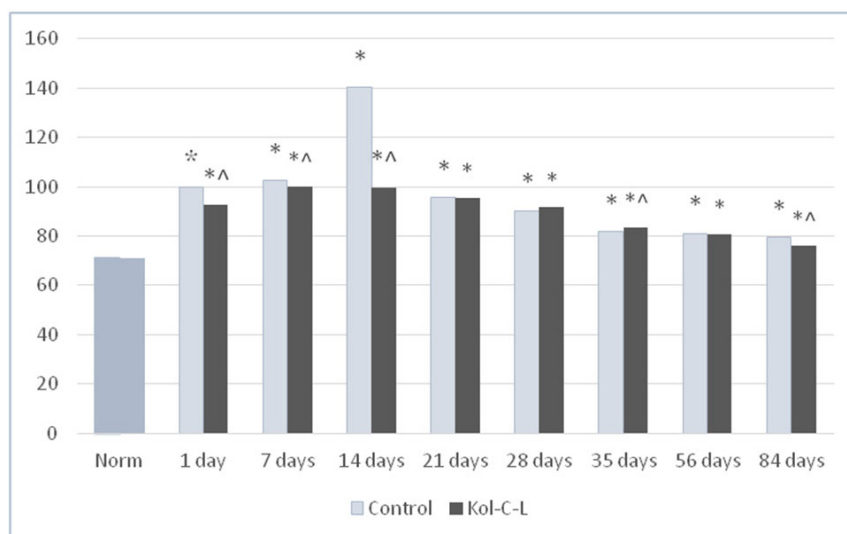


Fig. 5

Dynamics of bone density changes in the alveolar region of the mandible after filling the defect with the Kol-C-L material:

* - statistically significant difference compared to the norm (71.25 HU);

^ - statistically significant difference compared to the control group

comparing bone density indicators in the area of injury in animals whose bone defect was filled with Kol-C and intramuscularly injected with lincomycin hydrochloride, a significant difference ($p < 0.01$) was found in their values established during different periods of the experiment. A significant difference was found with the norm indicators for the values established during 1-56 days ($p < 0.001$) and 84 days ($p < 0.05$) of the experiment.

A significant difference ($p < 0.05$) was also found between the studied indicators established at different periods of post-traumatic bone tissue regeneration in animals that were included in this experimental group. In particular, a significant difference ($p < 0.05$) was found between the indicators of the 1st day and the 35th day, the 56th day, the 84th day; 7th day, 14th day and 28-84 days; 21st day, 28th day and 35-84 days. During the microscopic examination of bone sections of the mandible of animals when the bone defect was filled with Kol-C against the background of prophylactic intramuscular administration of Lincomycin, a number of characteristic features of bone tissue remodeling in response to trauma and the applied material were established. During the first three weeks of the experiment (in the early stages), the structure of bone tissue in the area of the defect

and in the areas adjacent to it did not significantly differ from that in animals in the control group. From the 28th day of the experiment, we registered minor structural features of the course of both inflammatory processes and manifestations of reparative regeneration (Fig. 6). Regarding the outer bone plate of the alveolar process, it still contained remnants of individual damaged osteons and, at the same time, accumulations of homogeneous material were noticeable, in which islets of woven bone were located, surrounded by cells similar to osteoblasts. In addition, in such areas, a high saturation with microvessels was noticeable. Significant changes from the side of the inner bone plate of the alveolar processes were not recorded by us. As for the spongy bone of the alveolar processes, the content of islets of woven bone began to increase in it (Fig. 7).

The features of the 35th day of the experiment, during which bone remodeling began based on X-ray examination, in sections of such bone, this was manifested by increased restructuring of the outer bone plate of the alveolar processes, as evidenced by the high content of blood microvessels, which, as is known, are responsible for enhanced mineralization. The inner bone plate of the alveolar processes had a typical structure, indicating the reliable functioning of the

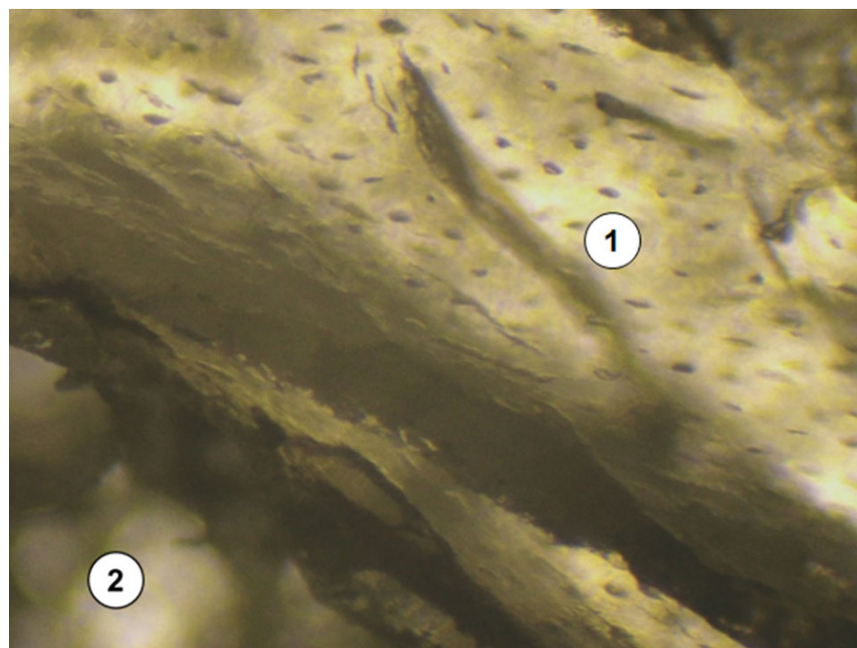


Fig. 6

Micrograph of a section of the mandible of a rabbit 3 weeks after injury and filling the defect with the Kol-C-L material. $\times 400$. 1 - trabecula; 2 - implanted material

periodontium. At the end of the experiment, in the period from the 8th to the 12th week, typical spongy lamellar bone tissue was determined in the basis of the bone of the alveolar processes. These data indicate a more optimal course of remodeling of the destroyed bone than with bone augmentation with Kol-C without the use of

lincomycin. Confirmation of this process was the involvement of a large number of cellular elements - osteoclasts, which provided degradation of coarse-fibered bone, and osteoblasts, which provided the synthesis of osteoid components and fibrous structures (osseous fibers). The surface of the newly formed bone trabeculae was similar to the

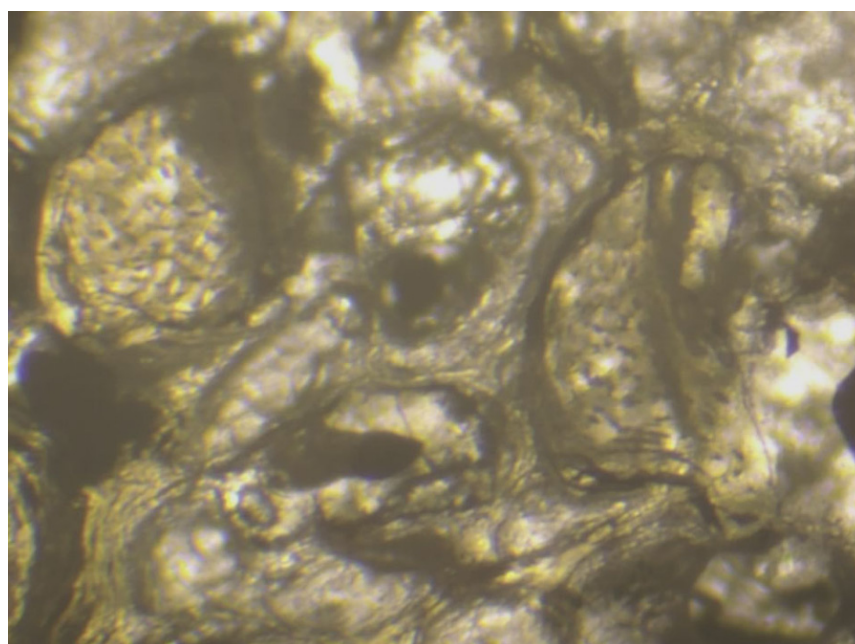


Fig. 7

Micrograph of a section of the mandible of a rabbit 5 weeks after injury and filling the defect with the Kol-C-L material. State of regenerate. $\times 400$

endosteum and covered with single unidentified cells, which are likely a component of the red bone marrow. Thus, the use of the osteoplastic material Kol-C with simultaneous prophylactic administration of Lincomycin in the early stages of the study positively affected the course of the inflammatory process with subsequent bone formation.

During bone defect augmentation using the Kol-C-L material, the lectins labeled with peroxidase that we used demonstrated a mosaic pattern of binding to carbohydrate determinants of the structural components of the bone tissue of the alveolar processes of the mandible, periodontium, and gums. When using WGA lectin in the early stages of the experiment (2-3 weeks), high affinity was displayed by endothelial cells of the vessels of the hemomicrocirculatory bed and some cells in the composition of the periodontium, as well as fibroblasts of the propria plate of the gingival mucosa. Starting from the 35th day and until the end of the experiment, the reactivity of the vascular endothelium was reduced. We found binding of the applied lectin to carbohydrate-containing determinants of the basement membranes of the hemomicrocirculatory bed. At the same time, lectin histochemical reactivity of cellular elements did not show significant changes in both the experimental and control groups of the study.

When using the galactose- and fucose-specific lectin LABA when using the Kol-C-L material, individual cellular elements were observed in the studied preparations that bound the indicated lectin. Such cells were found at the end of the first day of the experiment and can be considered macrophages, which indicates the development of an inflammatory process. At the same time, other cellular elements were unreactive throughout all subsequent periods of the study. In the dynamics of the experiment, the content of cells of macrophage origin had a tendency to decrease. The indicated lectin showed moderate reactivity with respect to the endothelium of small arteries and the basement membrane of the gingival epithelium. We did not

find carbohydrate determinants of cells of the periodontium and the propria plate of the gingival mucosa. Thus, the use of LABA lectin allowed us to confirm the development of the inflammatory process and its course by identifying cells of macrophage origin.

When visualizing slides treated with CNFA lectin, significant heterogeneity of its binding to corresponding carbohydrate determinants was observed. First of all, the applied lectin was able to bind to tissue detritus as early as 1 day after the infliction of a bone-destructive injury. In the dynamics of the experiment during bone defect augmentation with the Kol-C-L material, CNFA lectin was able to bind to cellular elements of the periodontium and vascular endothelium (5-8 weeks). With the help of CNFA lectin, we also found fibroblast-line cells. Unlike WGA and LABA lectins, CNFA lectin partially conjugated with carbohydrate determinants of the endosteum of some bone trabeculae of the spongy bone of the alveolar processes. This trend was particularly developed in the later stages of the experiment (8-12 weeks). It should be noted that the indicated lectin did not show activity in intact animals.

Discussion

Significant progress in bone tissue regeneration has been achieved through the use of collagen. Improved methods for obtaining and purifying collagen make it possible to obtain preparations with a maximally preserved natural structure, which minimizes the immune response. Modification of collagen has made it stronger and more resistant to degradation, expanding its potential for use in medicine. The 100% natural collagen Collacone (Kol-C) is a cone-shaped resorbable material used to stimulate wound healing. Discussion. Significant progress in bone tissue regeneration has been achieved through the use of collagen. Improved methods for obtaining and purifying collagen make it possible to obtain preparations with a maximally preserved natural structure, which minimizes the immune response. Modification of collagen has made it stronger and more resistant to

degradation, expanding its potential for use in medicine. The 100% natural collagen preparation Collacone (Kol-C) is a cone-shaped resorbable material used to stimulate wound healing. It serves as a natural matrix for the formation of new cells of the osteogenic lineage. This preparation is widely used for post-extraction preservation of the alveolar ridge and promotes the formation of a blood clot with its subsequent reorganization into a matrix for the formation of bone tissue. The main characteristics of Collacone include: a high capacity for resorption processes, which last for 2-4 weeks, ensuring blood clot stabilization and effective local hemostasis. Collagen cones have found widespread application in various fields of dentistry, including implantology, periodontology, and maxillofacial surgery. They are used to control bleeding and hemostasis after tooth extraction, during biopsies, and during closed sinus lifts [19]. Collagen-based materials in various forms, including membranes, sponges or matrices, hydrogels and composite scaffolds, are also widely used in vivo to support bone tissue regeneration in various clinical applications [20].

Research has shown that collagen type I is becoming an increasingly important component of bone substitutes. Osteoplastic materials based on collagen do not require additional surgical intervention to harvest bone tissue. This significantly reduces the risks of infection, scarring, and other complications, as well as shortens the surgery time. Wide availability, biocompatibility, osteoconductivity, and ease of manipulation with this material meet the growing demand for bone reconstruction. Continuous improvement of collagen-based materials and their combinations will pave the way for innovative approaches in dentistry, which will ultimately benefit patients who require regenerative treatment.

Conclusions

1. The use of the osteoplastic material Kol-C with simultaneous prophylactic administration of Lincomycin in the early stages of the study positively affected the course of the

inflammatory process with subsequent bone formation.

2. After 84 days of the experiment, bone density in animals in the experimental group was only 4% lower than in the control.

3. The use of LABA lectin confirmed the development of the inflammatory process and its course by identifying cells of macrophage origin.

Funding

The study was conducted within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University: "Morpho-functional and Immunohistochemical Features of Tissues and Organs in Norm and under Pathological Conditions". State registration number: 0122U000168.

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

References

1. Xue N, Ding X, Huang R, et al. Bone tissue engineering in the treatment of bone defects. *Pharmaceuticals*. 2022;15:879. <https://doi.org/10.3390/ph15070879>
2. Ferraz MP. Bone grafts in dental medicine: an overview of autografts, allografts and synthetic materials. *Materials (Basel)*. 2023;16:4117. <https://doi.org/10.3390/ma16114117>
3. Santana N, Mehazabin S, Sangeetha K, Kumari M. Osteodystrophies of jaws. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(2):405. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_225_19
4. Tang T, Casagrande T, Mohammadpour P, Landis W, Lievers B, Grandfield K. Characterization of human trabecular bone across multiple length scales using a correlative approach combining X-ray tomography with LaserFIB and plasma FIB-SEM. *Sci Rep*. 2024;14(1):21604. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72739-8>
5. Buss DJ, Kroger R, McKee MD, Reznikov N. Hierarchical organization of bone in three dimensions: A twist of twists. *J Struct Biol X*. 2021;6:100057. <https://doi.org/10.1016/j.yjsbx.2021.100057>
6. Li Y, Liu Y, Li R., et al. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering. *Mater. Des*. 2021;210:110049. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110049>
7. Rico-Llanos GA, Borrego-Gonzalez S, Moncayo-Donoso M, Becerra J, Visser R. Collagen type I biomaterials as scaffolds for bone tissue engineering. *Polymers*. 2021; 13(4):599. <https://doi.org/10.3390/>

- polym13040599
8. Ma C, Wang H, Chi Y, Wang Y, Jiang L, Xu N, Wu Q, Feng Q, Sun X. Preparation of oriented collagen fiber scaffolds and its application in bone tissue engineering. *Appl Mater Today*. 2021;22:100902. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100902>
 9. Gurumurthy B, Janorkar AV. Improvements in mechanical properties of collagen-based scaffolds for tissue engineering. *Curr Opin Biomed Eng*. 2020;17:100253. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2020.100253>
 10. Liu X, Zheng C, Luo X, Wang X, Jiang H. Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;99:1509-1522. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.070>
 11. Revell CK, Jensen OE, Shearer T, et al. Collagen fibril assembly: New approaches to unanswered questions. *Matrix biology plus*. 2021;12:100079. <https://doi.org/10.1016/j.mbps.2021.100079>
 12. Chao YH, Sun JS Biomechanics of Skeletal Muscle and Tendon. In: Cheng, CK., Woo, S.L.Y. (eds) *Frontiers in Orthopaedic Biomechanics*. Springer, Singapore. 2020; pp 37-73 https://doi.org/10.1007/978-981-15-3159-0_2
 13. Fan L, Ren Y, Emmert S, et al. The use of collagen-based materials in bone tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3744. <https://doi.org/10.3390/ijms24043744>
 14. Szwed-Georgiou A, Plocinski P, Kupikowska-Stobba B, et al. Bioactive materials for bone regeneration: biomolecules and delivery systems. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9:5222-54. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c00609>
 15. Puyathorn N, Lertsuphotvanit N, Chantadee T, Pichayakorn W, Phaechamud T. Lincomycin HCl-loaded borneol-based in situ gel for periodontitis treatment. *Gels*. 2023;9(6):495. <https://doi.org/10.3390/gels9060495>
 16. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022;14(1):14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>
 17. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52.
 18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33-79.
 19. Schnutenhaus S, Doering I, Dreyhaupt J, Rudolph H, Luthardt RG. Alveolar ridge preservation with a collagen material: a randomized controlled trial. *J Periodontal Implant Sci*. 2018;48(4):236-250. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.4.236>
 20. Rutsche D, Nanni M, Rudisser S, Biedermann T, Zenobi-Wong M. Enzymatically Crosslinked Collagen as a Versatile Matrix for In Vitro and In Vivo Co-Engineering of Blood and Lymphatic Vasculature. *Adv Mater*. 2023;35(16):e2209476. <https://doi.org/10.1002/adma.202209476>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Львівський медичний часопис (ЛМЧ) - Acta Medica Leopoliensia (AML)

<https://amljournal.com/> (pISSN 1029-4244; eISSN 2415-3303) це міжнародний, платиновий з відкритим доступом, рецензований журнал із загальної медицини, який заснований у 1994 році. Випуск журналу здійснюється в друкованій формі та в онлайн форматі. Журнал виходить раз на три місяці: у березні, червні, вересні і грудні. ЛМЧ фінансується і друкується Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького <https://new.meduniv.lviv.ua/en/>, який був заснований 16 листопада 1784 р.

Спочатку журнал був створений, як форум для оприлюднення науково-дослідних праць львівських вчених; сьогодні, метою ЛМЧ є публікація робіт іноземних авторів, зацікавлених у теоретичній і клінічній медицині. Подання матеріалів українською та англійською мовами схвалюється як від медичних спеціалістів, так і фахівців, які працюють у суміжних галузях науки. Для збільшення міжнародного значення опублікованих праць, заохочується подання манускриптів стандартними британським або американським варіантами англійської мови.

Пріоритетними темами науково-дослідних праць є ті, що цікавлять медичних фахівців і спеціалістів служби охорони здоров'я як в Україні, так і в сусідніх країнах Східної Європи. Пріоритетними публікаціями в журналі є оригінальні наукові дослідження, огляди літератури на основі доказової медицини, думка експертів.

Редакційна колегія AML є членом **Ради наукових редакторів України (РНРУ)** і дотримується оновлених рекомендацій від **Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE)**, **Комітету з публікаційної етики (COPE)**, **Ради наукових редакторів (CSE)** та **Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)**.

Відповідальні редактори журналу зберігають опубліковані праці на надійних платформах відкритого доступу та у цифрових бібліотеках.

Журнал забезпечує регулярне надання бібліографічної інформації до міжнародних бібліографічних баз даних для її реєстрації та моніторингу показників цитування.

Післяпублікаційна промоція вибраних наукових праць здійснюється журналом за допомогою соціальних мереж з метою привернення уваги всесвітньої читацької аудиторії, а також виявлення трендових статей.

Редакційна політика і пріоритети журналу регулярно оновлюються з урахуванням авторських і читацьких професійних інтересів, індикаторів оцінювання статті (кількість переглядів, завантажень, цитувань) та рекомендацій членів редакційної колегії журналу.

Мета та проблематика журналу

ЛМЧ публікує науково обґрунтовані дослідження, огляди літератури та іншого типу статті, що цікавлять медичних фахівців і спеціалістів служби охорони здоров'я як в Україні, так і в сусідніх країнах Східної Європи.

Таким чином, сфера інтересів включає насамперед теми наукових досліджень, які стосуються теоретичної і клінічної медицини в Україні та Східній Європі.

Пріоритетними вважатимуться манускрипти з чітко сформульованими гіпотезами, інноваційними ідеями, надійними науковими дослідженнями та статистичними методами, добре відредагованими текстами, абстрактами, та валідованими списками літератури.

Задля збереження і подальшого розвитку усталених традицій, даний науковий журнал регулярно публікує думки експертів – представників львівської наукової спільноти, а також представників національних і регіональних науково-дослідних та освітніх закладів.

Пріоритетність публікацій оцінюється з урахуванням їх відповідності інтересам читачської аудиторії в країнах Східної Європи.

Пропонуємо Вашій увазі **приблизний список пріоритетних для публікації напрямків наукових досліджень**:

- Інновації в патофізіології, діагностиці, лікуванні та профілактиці внутрішніх хвороб, поширених в Україні та Східній Європі
- Клінічні аспекти туберкульозу, ВІЛ/ СНІД, кліщового бореліозу (хвороби Лайма)
- Медицина під час пандемії COVID-19
- Хвороби, пов'язані зі старінням
- Трансплантація органів
- Алергологія та імунологія
- Променева діагностика та радіологія
- Радіаційна гігієна в країнах Східної Європи
- Війна і медицина
- Інновації в запровадженні та викладанні навчальних дисциплін
- Цифровізація в клінічній медицині
- Нові підходи у фармації, клінічній фармакології і медичній стандартизації.

Категорії статей та рекомендації для їх оформлення

ЛМЧ публікує наступні види статей: класичні огляди літератури із всебічними та систематичними стратегіями пошуку, систематичні огляди літератури, експертні думки, оригінальні наукові дослідження, унікальні та повчальні клінічні випадки з оглядами літератури, листи та інформаційні статті.

Автори **класичних оглядів літератури** повинні брати до уваги рекомендації стосовно здійснення всебічних і систематичних пошуків літератури, а також вказувати у стратегії пошуку ключові слова та часовий проміжок: <https://rdcu.be/cimCN>

Авторам **систематичних оглядів літератури** рекомендують проспективно реєструвати протоколи своїх оглядів у реєстрі PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>), планувати всебічні та систематичні пошуки через MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; <https://www.cochranelibrary.com/central>) і через надійні бази даних для спеціалістів.

Настійно рекомендовано здійснювати аналіз отриманих джерел, використовуючи стратегію PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) і оформляти систематичний огляд літератури у відповідності зі стандартами PRISMA <http://www.prisma-statement.org/>

Оригінальні наукові статті та їх абстракти повинні відповідати **структурі IMRAD** та містити Вступ (Introduction), Методи (Methods), Результати (Results), Обговорення (Discussion), Висновки.

Наступні **міжнародні редакційні рекомендації** є важливими для авторів, які планують подавати свої праці до цього журналу:

- Рекомендації щодо здійснення, оформлення, редагування, публікації наукової праці в медичних журналах (оновлено у грудні 2019 року) <http://www.icmje.org/recommendations/>

- Біла Книга Ради наукових редакторів щодо сприяння доброчесності публікацій в наукових журналах https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/CSE-White-Paper_2018-update-050618.pdf

Настійно рекомендовано оформляти оригінальне наукове дослідження згідно загальноприйнятого стандарту **EQUATOR** і пов'язаними з ним рекомендаціями <https://www.equator-network.org/>:

1. Рандомізовані клінічні дослідження CONSORT <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>

2. Обсерваційні наукові дослідження STROBE <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>
3. Онлайн опитування CHERRIES <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15471760/>
4. Опис клінічних випадків CARE <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>
5. Доклінічні дослідження з використанням тваринних моделей ARRIVE <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660541/>

Редагування мови, форматування, цитування та оформлення бібліографічних списків використаної літератури

ЛМЧ - двомовний (український та англійський) журнал. Проте, настійно заохочується подання добре відредагованих робіт, написаних британським або американським варіантом англійської мови для збільшення зацікавленості як українських так і закордонних дослідників та покращення міжнародної наукової та академічної співпраці.

При цьому автор повинен послідовно використовувати вибраний стиль англійської мови і не змішувати британський та американський варіанти в одному манускрипті.

Авторам слід докласти додаткових зусиль щодо істотного редагування їхніх рукописів. Перед поданням, слід перевірити мову і відредагувати рукопис, використавши програмне забезпечення: <https://prowritingaid.com/>, <https://www.grammarly.com/>

Мовні редактори журналу перевіряють манускрипти на читабельність і, якщо необхідно, порекомендують додаткове редагування. Рукописи, які написані поганою мовою, будуть відразу відхилені. Журнал не надає послуг з редагування основної мови рукопису.

Автори повинні пам'ятати, що кожен рукопис перевіряється на схожість і копіювання текстів, графіків та ідей. Для того, щоб рукопис був опублікований, автори повинні уникати копіювання будь-яких речень чи більших фрагментів тексту та графіків з раніше опублікованих робіт. Редактори можуть вимагати підтвердження, що у поданих рукописах відсутній будь-який скопійований текст з раніше опублікованих робіт.

Кожен науковий факт (який не є загальновідомим) чи опис попередніх досліджень повинні супроводжуватися посиланням на відповідне літературне джерело, бажано з міжнародних бібліографічних баз даних, таких як Scopus та Web of Science, і з цифровим ідентифікатором об'єкту (DOI).

Кожний науковий факт вимагає, принаймні, одного посилання на авторитетне літературне джерело. При цьому множинні посилання на схожі джерела (більше 3) не рекомендуються.

Автори повинні цитувати скоріше первинні ніж вторинні джерела літератури. Вибір літературного джерела для цитування має бути обґрунтованим і автор повинен бути знайомим з усіма процитованими ним роботами.

Редактори журналу дотримуються принципів Сан-Франциської Декларації про Оцінку Наукового Дослідження (DORA) <https://sfedora.org/>, які є також корисними для авторів.

Журнал рекомендує авторам користуватися наступними рекомендаціями щодо цитування актуальних і етичних джерел: <https://bit.ly/2Xs60n6>

При оформленні цитувань та посилань слід дотримуватися Ванкуверського стилю і керуватися рекомендаціями Міжнародного Комітету Редакторів медичних журналів (ICMJE) <http://www.icmje.org/recommendations/>

Бібліографічні посилання у тексті слід зазначати порядковим номером виділеним двома квадратними дужками (наприклад: [1,2,3]) і перелічувати у такому ж хронологічному порядку в списку літератури в кінці рукопису.

У списки літератури слід включати лише бібліографічні посилання, які згадувалися в тексті. Автори повинні бути добре обізнаними зі змістом усіх процитованих літературних джерел і гарантувати, що всі вони представлені в списку літератури.

Кожне бібліографічне посилання має включати:

- автор (прізвище, ініціали); перелічується до шести авторів; якщо авторів більше шести, перелічується перші три, а далі - «et al»;
- назва статті
- скорочена назва журналу згідно каталогу національній медичної бібліотеки США
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>
- рік публікації, номер, сторінки

З великої букви починається лише перше слово в заголовку статті, а також слова, які зазвичай пишуться з великої букви.

Приклади оформлення бібліографічних посилань:

1. Журнальна стаття

Malysheva KV, Spasyuk IM, Pavlenko OK, Stoika RS, Gorchynskiy OG. Generation of optimized preparations of bone morphogenetic proteins for bone regeneration. Ukr Biochem J2016;88(6):87–97.

2. Книга

Hong GD, Kim C, Park J. JKMS Reference Style: a Guide for Authors. 5th ed. Seoul, Korea: Daehakro Press; 2017.

3. Веб-джерело

Read the Budapest Open Access initiative. [Updated 2002]. [Accessed April 16, 2019]. <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>.

Таблиці слід надсилати окремим файлом у форматі Word. Вони мають бути пронумеровані відповідно до порядку, в якому вони з'являються в тексті. Нумерації та назви розміщуються над таблицею, а пояснювальні нотатки внизу. Таблиці повинні бути самозрозумілими та включати стислу інформацію з чітко зазначеними одиницями вимірювання лабораторних і демографічних параметрів, зрозумілі аббревіатури. Авторам слід уникати дублювання інформації в текстах і таблицях. Поради при форматуванні таблиці представлені в <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296024/>.

Рисунки подаються окремими файлами у форматі Microsoft Office з високою роздільною здатністю (принаймні 300 dpi).

Фотографії та відео кліпи мають бути представлені з високою роздільною здатністю (принаймні 300dpi) в TIFF і / або JPG форматах для фотографій і MP4 чи AVI для відео.

Медичні фотографії пацієнтів повинні бути конфіденційні з неможливістю ідентифікувати особу пацієнта за рахунок маскування очей та приховання такої інформації як прізвище тощо. Також необхідна письмова згода пацієнта на публікацію фотографій. Поради щодо створення якісних ілюстрацій, представлені в <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421674/>

Авторам слід уникати аббревіатур у заголовках статті і підзаголовках. Усі аббревіатури повинні бути розшифровані там, де зустрічаються в тексті вперше, і потім послідовно застосовуватися. Слід уникати аббревіатур які можуть бути неправильно зрозумілими (наприклад Open Access [OA], Osteoarthritis [OA]).

Рекомендований формат усіх рукописів

1. Титульна сторінка

- Заголовок (стилий, достатньо інформативний та з відображенням ключових слів).
- Імена, по батькові (не обов'язково) та прізвища авторів
- Назва установи авторів (відділення підрозділ, організація/ університет, місто, країна) і email кожного автора
- Ім'я, прізвище, поштова адреса, і email відповідального автора
- ORCID ID всіх авторів

2. **Резюме.** Резюме оригінального наукового дослідження та оглядів літератури повинні бути структуровані (вступ, методи, результати, висновки) і обмежуватися 300 словами. Інші типи статей можуть бути з неструктурованим резюме до 200 слів.

Для редакційних статей, листів та інформаційних повідомлень резюме непотрібно. Резюме оригінального наукового дослідження повинно коротко описати вступ, мету дослідження, матеріали та методи, критерії включення та виключення з дослідження, важливі результати (основні статистичні результати у вигляді середніх величин чи медіан, абсолютну кількість з відсотками, 95% довірчі інтервали, значення P; слід уникати непотрібної точності в отриманих результатах збільшуючи розрядність цифр), та висновки.

Резюме систематичних оглядів літератури можна структурувати аналогічно. У резюме класичних оглядів літератури слід детально описати стратегії пошуку літератури (бібліографічні бази даних, ключові слова, часові границі пошуку).

Копіювання різних частин рукопису у резюме і надання посилань у резюме є неприйнятним. Резюме повинно відображати ключові слова рукопису.

3. **Ключові слова** (4-6 ключових слів отриманих з MeSH в PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>)

4. Абревіатури

5. Основний текст

6. Деталі участі кожного автора у виконанні роботи та написанні статті

7. Подяка

8. Конфлікт інтересів

9. Фінансування

10. Схвалення комісії з біоетики (назва комісії, номер протоколу, дата)

11. Список літератури

12. Таблиці/рисунки, пояснення до рисунків

Журнал обробляє тільки рукописи, які подані через онлайн платформу журналу:

<https://amljournal.com/>

Всі подання перевіряються головним редактором, науковим консультантом і оцінюються двома зовнішніми рецензентами перш ніж повідомити рішення щодо можливості публікації рукопису.

Головний редактор запрошує зовнішніх рецензентів на підставі їх академічних повноважень, попереднього авторського та рецензійного досвіду та інших характеристик, поданих в <https://bit.ly/2Xo1OJC>

Рецензентам повинні керуватися наступними етичними рекомендаціями:

https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2_0.pdf

Журнал використовує модель подвійної «сліпої» експертної оцінки (особи рецензента та автора невідомі один одному). Перший раунд експертної оцінки триває приблизно 3 тижні.

Етика наукових досліджень

У розділі методи дослідження, автори повинні вказати номер, дату протоколу та назву комісії з біоетики, яка схвалила проведення їх дослідження до його початку. Для будь-якого дослідження за участю людей додається заява про письмову інформовану згоду.

Дослідження за участі людей мають відповідати вимогам WMA Declaration of Helsinki <https://bit.ly/2rJdF3M>.

Слід зберігати право на конфіденційність людей, залучених до наукових досліджень. Опис клінічних випадків не повинен розкривати особу пацієнта.

При проведенні експериментів на тваринах, слід дотримуватись загальновизнаних керівних принципів і директив Європейського союзу

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm

Участь авторів

Редактори ЛМЧ підтримують принципи доброчесності та прозорості пре- і післяпублікаційної комунікації, представлених у Сараєвській Декларації про доброчесність та доступність наукових публікацій <https://bit.ly/2psO6W4>. Відповідно до Декларації, авторам радять мати персональний ORCID ID із доступною публічною інформацією. Платформа ORCID ідентифікує всіх співавторів з повною та відкритою інформацією про їх імена, по- батькові, прізвища, бібліографічні дані публікацій, дані про рецензування та інші наукові досягнення. Реєстрація на ORCID платформі є безкоштовною на <https://orcid.org/>.

Прийнятними є наступні **критерії авторства**, схвалені **Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ICMJE)** <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>:

1. Суттєвий вклад у концепцію чи дизайн роботи; чи отримання, аналіз або інтерпретація даних; **ТА**
2. Написання статті чи її критичний перегляд для важливого інтелектуального змісту; **ТА**
3. Остаточне затвердження версії, яка буде опублікована; **ТА**
4. Згода авторів нести відповідальність за всі аспекти роботи і гарантувати що всі питання, які стосуються точності і доброчесності будь-якої частини роботи є належним чином досліджені та вирішені.

Подяка

Неавторська участь, зокрема зовнішнє редагування мови та статистичного аналізу, заслуговує на подяку. Офіційний вислів подяки слід адресувати всім особам, які зробили вклад у наукове дослідження та написання, але не відповідають чотирьом критеріям авторства ICMJE. Допомога мовних агенцій по написанню та редагуванню тексту статті повинна бути відзначена у розділі подяки у відповідності з AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/amwa%E2%80%92emwa%E2%80%92ismpp-joint-position-statement-on-the-role-of-professional-medical-writers/>

Розкриття конфлікту інтересів

Автори відповідальні за повне розкриття будь-яких фінансових та не фінансових конфліктів інтересів, які можуть порушувати довіру до їх наукових досліджень.

Автори повинні бути знайомі з оновленою в лютому 2021 р. **декларацією ICMJE про конфлікт інтересів** і під час подачі манускрипту ввести відповідну форму заповнену всіма співавторами <http://www.icmje.org/disclosure-of-interest/>

Перелік можливих конфліктів інтересів та їх детальне пояснення можна знайти в наступних рекомендаціях <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382859/>.

Фінансування

Авторам слід надати повну інформацію про будь-яке спонсорство чи фінансування їхнього наукового дослідження та оглядів літератури (назва спонсорської організації, номер гранту, дати).

Плагіат і його попередження

Редактори журналу перевіряють всі манускрипти на предмет текстових і графічних запозичень, використовуючи **Grammarly** <https://www.grammarly.com/>, Google зображення <https://www.google.com/imghp?hl=EN>, антиплагіатну детекторну систему „iThenticate” <https://www.ithenticate.com/>.

Від авторів вимагають гарантій того, що всі частини їх рукописів не містять неетично скопійовані тексти, ідеї, графіки та порушення авторських прав. Авторів можуть попросити

надати декларацію про те, що ні одна частина їх рукопису, не була скопійована чи опублікована в інших місцях повністю або частково.

Дублікатні і вторинні публікації та ретракції

Абсолютно неприпустимим є подання статей, які вже були повністю або частково опубліковані будь-якою мовою в інших виданнях. Повторна публікація перекладеної на англійську раніше опублікованої іншою мовою статті, без офіційного дозволу первинного видавця, є неетичною поведінкою (плагіат перекладу) та може порушувати авторські права.

Редактори ЛМЧ можуть розглядати вторинну (етичну) публікацію статей, які представляють великий інтерес для читацької аудиторії (за умови офіційних дозволів первинного та вторинного видавців). У таких випадках буде оцінюватися дотримання відповідних рекомендацій міжнародних редакційних асоціацій <http://www.icmje.org/recommendations/>

У випадку виявлення незначних помилок в опублікованій статті, будуть опубліковані виправлення.

У відповідності з рекомендаціями Комітету з етики публікацій (COPE), ретракції опублікованих статей будуть здійснюватися у наступних випадках: значні помилки, відсутність етичного схвалення оригінального дослідження, плагіат, обман, фальсифікація, фабрикація, неетичне авторство, нерозголошення основних конфліктів інтересів та інші порушення академічної доброчесності <https://publicationethics.org/node/19896>

Авторське право та ліцензія на розповсюдження

Автори ЛМЧ зберігають авторське право і дозволяють видавцеві опублікувати власний рукопис як первинну статтю. Всі статті проліцензовані відповідно до Creative Commons Attribution license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, що дозволяє вільно копіювати та розповсюджувати матеріал у будь-якому форматі та на будь-якому носії, трансформацію з комерційною та некомерційною метою. Автори ЛМЧ можуть розповсюджувати свої роботи за умови належного посилання на первинну публікацію.

Публікація з відкритим доступом та оплата

Редактори ЛМЧ дотримуються найновіших редакційних рекомендацій щодо прозорості та найкращої практики публікацій відкритого доступу, а саме «Принципами Прозорості та Найкращої практики у наукових публікаціях», які підготовлені спільно COPE, DOAJ, OASPA, WAME; оновлені 15 січня, 2018 https://publicationethics.org/files/Principles_of_Transparency_and_Best_Practice_in_Scholarly_Publishingv3.pdf

ЛМЧ використовує платинову модель відкритого доступу. Для авторів ЛМЧ відсутня оплата за обробку та публікацію статей. Усі витрати покриває Видавець. Читачам ЛМЧ надається повний вільний доступ до опублікованих статей.

Відразу після публікації, усі статті є вільно доступними, та у повному обсязі.

Видавцями ЛМЧ застосовуються наступні Декларації відкритого доступу:

- Будапештська ініціатива відкритого доступу <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>
- Декларація про відкритий доступ до знань в області природничих та гуманітарних наук <https://openaccess.mpg.de/Berliner-Erklaerung>
- Заява Bethesda про публікацію у відкритому доступі <http://legacy.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm>

Архівування

Електронні версії ЛМЧ зберігаються у цифрових репозиторіях Львівського національного ме-

дичного університету імені Данила Галицького <https://new.meduniv.lviv.ua/en/>, Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>. Цифровий архів журналу також зберігається в LOCKSS <https://www.lockss.org/>.

Усі друковані версії журналу зберігаються у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Постпублікаційна промоція за допомогою соціальних мереж

ЛМЧ заохочує авторів розміщувати свої статті на ResearchGate <https://www.researchgate.net> і розповсюджувати інформацію про свої публікації через Twitter, Facebook та Instagram.

Редактор соціальних мереж ЛМЧ обирає потенційно впливові статті для їх післяпублікаційної промоції, коментування та розповсюдження серед послідовників журналу у соціальних мережах.

Скарги і звернення

Всі скарги авторів, рецензентів і редакторів та їх незгода з рішенням редакторів ЛМЧ, затримки у рецензуванні манускриптів, порушення редакторського сервісу, розглядатимуться відповідальним редактором (aml_lnmu@meduniv.lviv.ua) з залученням редактора відповідального за публікаційну етику і зовнішніх незалежних експертів у разі необхідності.

Редактори ЛМЧ керуються принципами COPE під час розгляду скарг, апеляцій та різних етичних питань <https://publicationethics.org/core-practices>.

Редакційна незалежність

ЛМЧ фінансується і друкується Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького.

Видавець утримує офіс редакції журналу за наступною адресою: Журнал “Львівський медичний часопис” (“Acta Medica Leopoliensia”), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, 79010, Львів. Україна; E-mail: aml.lnmu@gmail.com

ЛМЧ надає рівні можливості для публікацій матеріалів від інших українських та неукраїнських дослідницьких та академічних установ.

Процедура відбору статей в ЛМЧ проводиться базуючись на їх науковій якості, дотриманні етичних норм, читабельності та практичному значенню для охорони здоров'я.

Незалежна редакційна політика Редакторів журналу відповідає «Стосункам між головним редактором журналу і власниками» Всесвітньої Асоціації Медичних Редакторів (WAME) <http://wame.org>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Acta Medica Leopoliensia (AML, L'vivs'kyii medychnyyi chasopys; <https://amljournal.com/>; pISSN 1029-4244; eISSN 2415-3303) is an international, platinum open access, peer-reviewed journal in general medicine. Founded in 1994, this Journal online and print issues are published quarterly in March, June, September and December. It is funded and published by **Danylo Halytsky Lviv National Medical University** (established November 16, 1784).

Initially established as a platform for publicizing research works of Lviv academics, AML is now aimed to offer its services to international authors with an interest in theoretical and clinical medicine. Submissions in Ukrainian and English are welcome from professionals working in medicine and allied fields of science. To increase the visibility and implications of published works, submissions in standard American or British English are encouraged. Research topics of interest to medical and healthcare professionals in Ukraine and neighbouring Eastern European countries are prioritized. Evidence-based reviews, original research, case studies, and expert opinion are the absolute priority for this periodical.

AML Editorial Board is a founding member of the Ukrainian Council of Science Editors (UCSE), and it declares adherence to the updated recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), The Council of Science Editors (CSE), and Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA).

The Journal responsible editors will preserve the published works through reliable open-access platforms and digital libraries. Global bibliographic databases will be regularly contacted to record bibliographic information and monitor citation metrics. Selected works will be promoted on social media channels to attract the attention of the global readership and reveal trending articles. Editorial policies and priorities will be regularly updated in line with the authors' and readers' professional interests and recorded article-level metrics such as views, downloads, citations and the Journal editorial board members' recommendations.

Aims and Scope

Acta Medica Leopoliensia (AML) aims to publish evidence-based research, reviews, and other articles types of interest to medical and healthcare professionals in Ukraine and other Eastern European countries. Accordingly, the scope of interests includes priority research topics related to theoretical and clinical medicine in Ukraine and Eastern Europe. Submissions with properly formulated hypotheses, innovative ideas, robust research and statistical methods, well-edited texts and abstracts, and validated references lists will be prioritized. To preserve and nurture traditions of this academic journal, expert opinion articles of Lviv academics and representatives of national and regional research and academic institutions will be regularly published. Priority of these type of actively solicited items will be evaluated in view of their relevance to the interests of Eastern European readership.

The following is a non-exhaustive list of priority research topics:

- Innovations in pathophysiology, diagnosis, treatment and prevention of internal diseases common in Ukraine and East Europe
- Clinical aspects of tuberculosis, HIV/AIDS, Lyme borreliosis (Lyme disease)
- Medicine during the COVID-19 pandemic
- Diseases of ageing
- Organ transplantation
- Allergology and immunology
- Imaging and radiology
- Radiation hygiene in Eastern Europe

- War and medicine
- Innovations in established and emerging academic disciplines
- Digitization in clinical medicine

Article categories and reporting recommendations

The AML publishes the following types of articles: narrative reviews with comprehensive and systematic search strategies, systematic reviews, expert opinion, original research, case-based reviews, case reports, letters, and information articles.

The authors of **narrative reviews** are advised to consult recommendations on comprehensive and systematic searches and provide details of using keywords and datelines of document retrieval in their **search strategies**.

The authors of **systematic reviews** are advised to prospectively register protocols of their reviews with the **PROSPERO registry**, plan comprehensive and systematic searches through MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (**CENTRAL**) and reliable specialist databases. Analysis of retrieved sources using PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) framework and reporting in line with the **PRISMA standard** is strongly advisable.

Original research papers and abstracts should include Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusion (IMRAD structure).

The following global editorial recommendations are essential for authors who plan to submit their works to this Journal:

- **Recommendations** for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals (updated December, 2019)
- **CSE's White Paper** on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications

Reporting original research in line with the following **EQUATOR Network** standards and related extensions is also strongly recommended:

- Randomized trials CONSORT
- Observational studies STROBE
- E-Survey studies CHERRIES
- Case reports CARE
- Animal preclinical studies ARRIVE

Language editing, referencing, and formatting

The AML is a bilingual (Ukrainian and English) journal. However, well-edited submissions in either American or British English are strongly encouraged to reach out to Ukrainian and other researchers from other countries and expand their research and academic collaboration. Standard American and British English styles, but not mixture in a single manuscript, is welcome. The authors should take extra effort to substantively edit and correct their manuscripts. The following free software can be employed for pre-submission language checks and editing:

<https://prowritingaid.com/>

<https://www.grammarly.com/>

The Journal Language Editors will check the readability of submissions to recommend additional edits, if necessary. Manuscripts with poor language may be rejected outright. No substantive language editing services will be offered by this Journal. The authors are reminded that all manuscripts are checked for similarities and copying of texts, graphics, and ideas. To have their manuscripts published, they have to avoid copying any sentences or larger passages of text and graphics from published works. The Editors may request Disclaimers stating that no part of submitted manuscripts is copied or published elsewhere in whole or in part.

The authors are also reminded that each published scientific fact should be linked to highly relevant references, preferably from widely visible bibliographic databases such as Scopus and Web of Science and with Digital Object Identifiers (DOI). Referring to each scientific fact requires at least one reference. Multiple examples of similar references (more than 3) are not advisable.

The authors have to retrieve and cite primary rather than secondary references. They should read all cited references to be familiar with all cited points and to justify the referencing. In this regard, the Journal Editors adhere to the principles of the **San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA)** that can also be useful for the authors too. The following **Recommendations of the Integrity of Citations and References** can be consulted to cite highly relevant and ethical sources.

The AML requires citing and referencing in line with the Vancouver style and the guidance of the **International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)**. References are cited in the text numerically in square brackets (e.g., [1, 2, 3]) and presented at the end of the manuscript in chronological order – those cited first are listed at top of the Reference list. The reference lists should include only items discussed in the text. The authors should be familiar with contents of all cited items and ensure that all these items can be found in the Reference lists.

Full bibliographic information on a reference should include author name(s), article title, source title as in the **National Library of Medicine (NLM) of the US Catalog**. Bibliographic information on a journal article includes an author's surname followed by no more than 2 initials. If there is more than 1 author, all authors' names should be separated by commas and spaces. For manuscripts with up to 6 authors, all authors should be listed. In the case of more than 3 authors, the first 3 authors are listed and then et al. is added. Only the first word of the article title and words that normally begin with a capital letter are capitalized.

Examples of reference formatting:

1. Journal article

Malysheva KV, Spasyuk IM, Pavlenko OK, Stoika RS, Gorchynskiy OG. Generation of optimized preparations of bone morphogenetic proteins for bone regeneration. Ukr Biochem J 2016;88(6):87–97.

2. Book

Hong GD, Kim C, Park J. JKMS Reference Style: a Guide for Authors. 5th ed. Seoul, Korea: Daehakro Press; 2017.

3. Web source

Read the Budapest Open Access initiative. [Updated 2002]. [Accessed April 16, 2019]. <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>.

Tables should be sent in a separate file, in Word format. These should be numbered according to the order they appear in the text. Table numbers and titles must be placed above the table, with any explanatory notes below it. Providing concise information with clearly mentioned units of laboratory and demographic parameters and accurately noted abbreviations ensure the self-explanatory origin of tables. Authors should avoid duplicating information in the text and tables. Additional tips on table formatting are presented at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296024/>

Figures should be presented at high resolution (at least 300 dpi), each one in a separate Microsoft Office file. Tips on figure formatting are presented at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352565/>

Photographs, images, and video clips should be presented in high resolution (at least 300 dpi) in TIFF and/or JPG formats for photographs and MP4 or AVI format for videos. Patients' identities should be properly masked by blinding eyes and omitting patient names. Tips on preparing quality illustrations are presented at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421674/>

Authors should avoid using abbreviations in titles and subtitles. In-text abbreviations should be explained when mentioned first. Confusing abbreviations should be avoided (e.g., Open Access [OA],

Osteoarthritis [OA]).

Manuscript parts

• Title page

This page includes:

- The manuscript title. It should be concise, sufficiently informative, and reflective of the main keywords.
- Name, middle name initial (optional), and last name of each author
- Affiliations of each author (Department/unit, Organisation/university, City, Country) and each author's email address
- Full name, address, and e-mail address of the corresponding author

• Abstract

Abstracts of original research and narrative and systematic review articles should be structured (Introduction, Methods, Results, Conclusion) and limited to 300 words. For other types of articles, non-structured abstracts with up to 200 words are acceptable. Editorials, letters, and information items should not include abstracts. Abstracts of original research should briefly describe the background, aim, subject characteristics, inclusion and exclusion criteria, employed methods, important results (reporting essential statistical data, means or medians, absolute numbers with percentages, P values with 95% Confidence Intervals, avoiding unnecessary precision in digits after decimal points), and conclusions based on the obtained results. Abstracts of **systematic reviews** can be structured similarly. Abstracts of **narrative reviews** should describe search strategies (databases, keywords, datelines). Copying different parts of the manuscript in the abstract and providing references in the abstract is unacceptable. Abstracts should disclose the keywords of the manuscript. It is required to properly edit language and present sentences understandable for non-experts.

- **Author keywords** (relevant 4-6 keywords from the Medical Subject Headings [MeSH]).

The structured keywords can be retrieved from MeSH in PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>).

• ORCID

• Abbreviations

• Main text

• Author contributions

• Acknowledgements

• Conflicts of interest

• Funding

• Ethics approval

• References

• Tables

• Figure legends

The Journal processes manuscripts submitted online at: <https://amljournal.com/>

All submissions are checked by the Editor-in-Chief and Scientific Consultant and evaluated by at least two external peer reviewers prior to a publication decision. Peer reviewers are invited by the Editor-in-Chief based on their academic credentials, previous author and reviewer contributions, and other characteristics listed at <https://bit.ly/2Xo1OJC>.

The reviewers should consider the following **ethical guidelines**.

The Journal operates a double-blind peer review model (reviewer and author identities are blinded). The 1st round of peer review lasts approximately 3 weeks.

Research ethics

Authors are required to report in the Methods section of their original research papers ethics approval protocol number, date, and name of the approving institution. Statement about written informed consent

should accompany any study involving humans. The ethics approval of a longitudinal and archival study should be dated prior to the start of the research. Studies involving human subjects should meet the requirements of the **WMA Declaration of Helsinki**. The privacy of human subjects involved in research studies should be observed. Case studies of patients should not disclose their identity. Animal experimentation requires adherence to globally recognized guidelines and **EU directives**.

Author contributions

The AML editors endorse principles of integrity and visibility of pre and post-publication communications presented by the **Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications**. In line with the Declaration, authors are advised to provide ORCID iDs with publicly available information. ORCID iDs of all co-authors with full and open information about correct first, middle, and last names, biographical notes, publication records, reviewer, and other scholarly accomplishments. The registration with ORCID platform is free at <https://orcid.org/>.

The following **authorship criteria endorsed by the ICMJE** are acceptable:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments

Non-author contributions, particularly external language editing and statistical analyses, require acknowledgements. Official acknowledgment notes should be addressed to all individuals who contributed to research and writing but do not meet the ICMJE authorship four criteria. External writing and language editing support should also be acknowledged in line with the **AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers**.

Conflicts of interest disclosures

Authors are responsible for full disclosures of any financial and non-financial conflicts of interest that may compromise the trustworthiness of their manuscripts. Related disclosures should appear before manuscript References. Authors should familiarize themselves with the updated ICMJE statement on conflict of interest and submit the **Disclosure of Interest form** (updated February 2021) filled by all co-authors. Recommendations on what constitutes a conflict of interest are presented at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382859/>

Funding

Authors should provide full information about any related sponsorship or funding of their research and reviews (sponsoring organization name, grant number, dates).

Plagiarism and related preventive procedures

The Journal Editors check all submissions for text and graphics similarities using the following free online platforms: **Grammarly, Google Images**. Additional checks of textual similarities will be performed by **iThenticate plagiarism detection software**.

Authors are required to ensure that all parts of their manuscripts are free of any unethically copied texts, ideas, graphics, and violation of copyrights. They may be asked to provide a Disclaimer stating that no part of the manuscript is copied or published elsewhere in whole or in part.

Duplicate and secondary publications and retractions

Submission of articles already published in any languages in whole or in part elsewhere is absolutely unacceptable. Authors should be aware that it is unethical and may constitute copyright violations if they republish without official permission from primary publisher Ukrainian or other articles translated in English (translation plagiarism).

The AML Editors may consider secondary (ethical) publication of valuable articles of great interest to the readership (with official permissions of primary and secondary publishers). In such cases, the adherence to related guidance of global editorial associations will be considered P(<http://icmje.org/recommendations>).

Corrections will be published if minor mistakes are detected in published articles. Major errors, lack of ethics approval for original research, substantive plagiarism, research misconduct, inappropriate authorship, non-disclosure of major conflicts of interest, and other violations of research and publication ethics will require retractions in line with **COPE retraction guidelines**.

Open access publication and charges

The AML Editors adhere to the latest editorial recommendations on transparency and best practice open access publishing. The following document is consulted on a regular basis for updating the Journal website and editorial policies:

Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (written by COPE, DOAJ, OASPA, WAME; updated January 15, 2018).

The AML employs the Platinum Open Access model. **There are no processing or publication charges for the AML authors**. All expenses are covered by the Publisher. The AML readers can access published articles freely. All contents are available freely, fully and immediately upon publication.

The following Open Access Declarations are enforced by the AML Editors:

- Budapest Open Access Initiative
- Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities
- Bethesda Statement on Open Access Publishing

Copyright and licensing

The authors of the AML retain copyright and allow the publisher to publish their manuscript as a primary article. All the published articles are licensed under the **Creative Commons attribution license**, which permits freely copying and redistributing the material in any medium or format, remix, transform, and build upon the material for commercial and non-commercial purposes. The authors may share and distribute their works provided a proper reference is given to the primary publication.

Archiving

The AML is fully archived at the digital repository of **Danylo Halytsky Lviv National Medical University** and **Vernadsky National Library of Ukraine**. This Journal's digital archive is permanently preserved by **LOCKSS**.

The AML authors are allowed to archive submitted, accepted, and published versions of their manuscripts in individual, institutional **repositories** and **preprint archive servers** (e.g., **medrxiv.org**).

All print copies of the AML are archived by the Library of Danylo Halytsky Lviv National Medical University National Library.

Post-publication promotion through social media

The AML authors are encouraged to deposit their articles on **ResearchGate** and disseminate information about their publications through Twitter, Facebook and Instagram. The AML Social Media Editor will choose potential influential articles for commenting and sharing with the Journal followers.

Complaints and appeals

All complaints by authors, reviewers, and editors and their disagreements with the AML handling editors' decisions, delays in the peer review, and editorial mismanagement will be processed by the Managing Editor (aml_inmu@meduniv.lviv.ua), involving Research Integrity Editor and external independent experts, if necessary. The AML Editors declare their adherence to the **Committee on Publication Ethics (COPE) statements on complaints and appeals and ethical oversight**.

Editorial independence

The AML is funded and published by Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The Publisher maintains this Journal Editorial Office at the following address: Acta Medica Leopoliensia, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010, Lviv. Ukraine; E-mail: aml.inmu@gmail.com.

The AML handling editors offer equal opportunities for publication of submissions from other Ukrainian and non-Ukrainian research and academic institutions. The AML article selection procedure is based on quality, ethics, readability, and potential implications. This Journal Editors' independent editorial policy is in line with The Relationship Between Journal Editors-in-Chief and Owners (formerly titled Editorial Independence) by the **World Association of Medical Editors (WAME)**.