

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)



# МЕДИЦИНА<sup>®</sup> НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 19, № 6, 2023

МЕТОДИ ОЦІНЮВАННЯ  
ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ПРЕКОНДИЦІЮВАННЯ ДОНОРСЬКОГО СЕРЦЯ  
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ  
ЯК УСКЛАДНЕННЯ COVID-19

IMPACT OF THE CD40-CD40L SYSTEM ON PAIN SEVERITY  
IN CHILDREN AFTER ANTERIOR ABDOMINAL WALL  
SURGERY USING VARIOUS ANAESTHESIA TECHNIQUES

ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ  
ДЕЯКИХ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ  
У ДІАГНОСТИЦІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

  
ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:  
ВИБРАНІ АСПЕКТИ  
НЕВІДКЛАДНОЇ  
МЕДИЦИНИ**

6

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

---

**Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
Національної академії медичних наук України»**

**За підтримки:**

**Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги  
Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників  
невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**

---



# **МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ EMERGENCY MEDICINE (UKRAINE)**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал  
Заснований у серпні 2005 року  
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

## **Том 19, № 6, 2023**

**Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних  
Scopus,**

**НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України»,  
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE,  
SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI, DOAJ**



mif.ua.com



Open Journal System

# МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**Emergency Medicine (Ukraine)**

*Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал*

**Том 19, № 6, 2023**

ISSN 2224-0586 (print),  
ISSN 2307-1230 (online)

Передплатний індекс: 94563



Співзасновники:  
ДУ «Інститут загальної  
та невідкладної хірургії НАМН України»,  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією **Купріненко Н.В.**

Адреса для звертань:

**З питань передплати**

info@mif-ua.com  
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби**

v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б  
Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 8 від 10.09.2023

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 17278-6048ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 27.10.2010 р.

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 7,21  
Тираж 12 000 прим. Зам. 2023-mns-133

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел.: +38 (057) 715-33-41.  
E-mail: medredactor@i.ua  
nikonov.vad@gmail.com  
alexkeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)  
www.mif-ua.com  
https://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

**Головний редактор**

Професор **Ніконов  
Вадим Володимирович**  
(Харків, Україна)

**Науковий редактор**

Професор **Бойко В.В.**  
(Харків, Україна)

**Редакційна колегія**

**Авдосьєв Ю.В.** (Харків, Україна)  
**Більченко О.В.** (Харків, Україна)  
**Воротинцев С.І.** (Запоріжжя, Україна)  
**Георгіянц М.А.** (Харків, Україна)  
**Іванов Д.Д.** (Київ, Україна)  
**Іванова Ю.В.** (Харків, Україна)  
**Климовицький В.Г.** (Лиман, Україна)  
**Кобеляцький Ю.Ю.** (Дніпро, Україна)  
**Курсов С.В.** (Харків, Україна)  
**Лакно І.В.** (Харків, Україна)  
**Лоскутов О.А.** (Київ, Україна)  
**Михайлуков Р.М.** (Харків, Україна)  
**Новицька-Усенко Л.В.** (Дніпро, Україна)  
**Пархоменко К.Ю.** (Харків, Україна)  
**Підгірний Я.М.** (Львів, Україна)  
**Феськов О.Е.** (Харків, Україна)  
**Целуйко В.Й.** (Харків, Україна)  
**Черній В.І.** (Лиман, Україна)  
**Вашадзе Шорена** (Батумі, Грузія)  
**Macas Andrius** (Каунас, Литва)  
**Stefan De Hert** (Гент, Бельгія)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2023  
© Заславський О.Ю., 2023



# МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**Emergency Medicine (Ukraine)**

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 19, № 6, 2023**

ISSN 2224-0586 (print),  
ISSN 2307-1230 (online)

Subscription index: 94563 (in Ukraine)



**Co-founders:**

*State Institution "Institute of General  
and Urgent Surgery of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine",  
Zaslavsky O.Yu.*

**Managing Editor** *Kuprinenko N.V.*

**Correspondence addresses:  
Subscription department**

info@mif-ua.com  
tel. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug  
Promotion Department**

v\_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine, which can publish the results of dissertations on competition of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the MES of Ukraine dated 17.03.2020 No. 409. Category B Recommended for publication and distribution over the Internet by the scientific council of the State Institution "IGUS of the NAMS of Ukraine", protocol No. 8 dated 10.09.2023*

In Ukrainian and English

*Registration certificate KB № 17278-6048П.  
Issued by State Registration Service of Ukraine  
27.10.2010*

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 7,21  
Circulation 12000. Order 2023-mns-133

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
Tel.: +38 (067) 325-10-26  
E-mail: medredactor@i.ua  
nikonov.vad@gmail.com  
alexfskov1963@gmail.com

(Subject: Editorial board of the «Emergency Medicine»)  
www.mif-ua.com  
<https://emergency.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

## Editor-in-Chief

Prof. **Vadim Nikonov**  
(Kharkiv, Ukraine)

## Scientific Editor

Prof. **Valeriy Boiko**  
(Kharkiv, Ukraine)

## Editorial Board

**Yuriy Avdosyev** (Kharkiv, Ukraine)

**Aleksandr Bilchenko** (Kharkiv, Ukraine)

**Sergiy Vorotyntsev** (Zaporizhzhia, Ukraine)

**Marine Georgiyants** (Kharkiv, Ukraine)

**Dmytro D. Ivanov** (Kyiv, Ukraine)

**Yuliya Ivanova** (Kharkiv, Ukraine)

**Volodymyr Klymovytsky** (Lyman, Ukraine)

**Yurii Kobeliatsky** (Dnipro, Ukraine)

**Serhii Kursov** (Kharkiv, Ukraine)

**Igor Lakhno** (Kharkiv, Ukraine)

**Oleh Loskutov** (Kyiv, Ukraine)

**Rostyslav Mikhaylusov** (Kharkiv, Ukraine)

**Liudmyla Novytska-Usenko** (Dnipro, Ukraine)

**Kyrylo Parkhomenko** (Kharkiv, Ukraine)

**Yaroslav Pidhirnyi** (Lviv, Ukraine)

**Oleksandr Feskov** (Kharkiv, Ukraine)

**Vira Tseluyko** (Kharkiv, Ukraine)

**Volodymyr Chernii** (Lyman, Ukraine)

**Shorena Vashadze** (Batumi, Georgia)

**Macas Andrius** (Kaunas, Lithuania)

**Stefan De Hert** (Ghent, Belgium)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© State Institution "Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2023  
© Zaslavsky O.Yu., 2023

## Зміст

## Сторінка редактора

Звернення головного редактора ..... 5

## Науковий огляд

*Комілова Н., Мухаммедова Н., Ерматова Н.,  
Ібрагімова З., Бафоева С.*

Пандемії та їх географічне поширення ..... 6

*Чуклін С.М., Чуклін С.С.*

Методи оцінювання портальної гіпертензії .... 13

## Оригінальні дослідження

*Лакно І.В., Мартиненко О.В., Раймонді Ж.,  
Шульгін В.І.*Перспективи вивчення деяких  
електрофізіологічних параметрів  
у діагностиці затримки росту плода ..... 22*Лоскутов О.А., Гончаренко М.М., Гончаренко М.В.*Прекондиціонування донорського серця  
при проведенні ортотопічної трансплантації ..... 27*Семкович Я.В.*Вплив сигнальної системи CD40-CD40L  
на інтенсивність болю в дітей після операцій  
на передній черевній стінці при використанні  
різних методик знеболювання ..... 34*Марков Ю.І., Маркова І.А., Горяїнова Н.В.,  
Куйавович Б.М.*Гематологічні порушення як ускладнення  
COVID-19 ..... 39*Подаваленко А.П., Георгіяниці М.А., Висоцька О.В.,  
Корж О.М., Порван А.П., Маслова В.С.,  
Березняков В.І., Бабаєва О.І.*Виявлення впливу забруднювачів атмосферного  
повітря на тяжкість перебігу COVID-19  
в адміністративно-промисловому м. Харкові ... 47*Карімулін Р.Ф., Семененко А.І.*Дослідження впливу різних комбінацій  
нейропротекторів на біохімічні маркери  
запалення, показники ендотеліальної  
дисфункції та апоптозу в пацієнтів  
з ішемічними інсультами ..... 57

## Contents

## Editor's Page

Appeal of editor-in-chief ..... 5

## Scientific Review

*N. Komilova, N. Mukhammedova, N. Ermatova,  
Z. Ibragimova, S. Bafoeva*

Pandemics and their geographical distribution ..... 6

*S.M. Chooklin, S.S. Chuklin*

Methods for assessing portal hypertension ..... 13

## Original Researches

*I.V. Lakhno, A.V. Martynenko, G. Raimondi,  
V.I. Shulgin*Prospects for the study  
of some electrophysiological parameters  
in the diagnosis of fetal growth restriction ..... 22*O.A. Loskutov, M.M. Goncharenko, M.V. Goncharenko*Donor heart preconditioning during  
orthotopic transplantation ..... 27*Ya. V. Semkovych*Impact of the CD40-CD40L system  
on pain severity in children after anterior  
abdominal wall surgery using various anaesthesia  
techniques ..... 34*Yu.I. Markov, I.A. Markova, N.V. Goriainova,  
B.M. Kuyavovych*Hematological disorders as a complication  
of COVID-19 ..... 39*A.P. Podavalenko, M.A. Georgiyants, O.V. Vysotska,  
O.M. Korzh, A.P. Porvan, V.S. Maslova,  
V.I. Bereznyakov, O.I. Babaieva*The influence of air pollutants on COVID-19  
severity in the administrative  
and industrial city of Kharkiv ..... 47*R.F. Karimulin, A.I. Semenenko*Studying the effect of different combinations  
of neuroprotectors on biochemical markers  
of inflammation, endothelial dysfunction  
and apoptosis in patients  
with ischemic stroke ..... 57

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1616>

## Шановні колеги!

Ви тримаєте в руках або побачили на сайті 6-й номер нашого з вами журналу «Медицина невідкладних станів». З переходом у «Скопус» наш журнал став виходити з деякою затримкою, і причиною цього є те, що стало дещо складніше наповнювати кожен номер, тому що підвищилися вимоги до публікацій і відбувається затримка з оформленням статті авторами, а також кожна стаття проходить рецензування, а на це потрібен час. Сподіваємося, що поступово ситуація поліпшиться і журнал виходитиме так само регулярно, як і в минулі роки.

У цьому номері опубліковано багато цікавих статей, лекцій, клінічних спостережень. Маємо надію, що подані на ваш суд матеріали допоможуть у вашій складній роботі.

Річард Бах:

*Вдай, що ти чесно,  
Воістину всією душею хочеш знати,  
Хто ти,  
Звідки прийшов  
І навіщо.  
Прикидайся, що ти готовий  
Не знати спокою, доки не з'ясуєш це.  
А ЗАРАЗ:  
Чи можеш ти уявити собі,  
Що не шукаєш ВІДПОВІДІ...*

**Ваш головний редактор, проф. В.В. Ніконов** ■

UDC 614.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1617>N. Komilova<sup>1</sup>, N. Mukhammedova<sup>2</sup>, N. Ermatova<sup>3</sup>, Z. Ibragimova<sup>2</sup>, S. Bafoeva<sup>2</sup><sup>1</sup>National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Republic of Uzbekistan<sup>2</sup>Navoi State Pedagogical Institute, Navoi, Republic of Uzbekistan<sup>3</sup>Jizzakh State Pedagogical Institute named after Abdulla Qodiriy, Jizzakh, Republic of Uzbekistan

## Pandemics and their geographical distribution

**Abstract. Background.** The relevance of the presented article is due to an increase in the incidence of COVID-19 and the pandemic getting out of control. In the current conditions, the experience of previous generations and ancient pandemics will be useful for further study of the situation. The purpose of the article is to compare and analyze the experience of overcoming and passing through pandemic states and periods in the history of mankind, as well as to draw up possible theoretical methods for influencing the current situation through this experience. **Materials and methods.** To reveal the topic, authors used the methods of comparative analysis, historical perspective, induction and deduction, as well as an appeal to archival sources and international authors. **Results.** Thanks to the derived statistics of the incidence of coronavirus, preventive measures have been created against the spread of the pandemic, the use of which in the future will significantly reduce the risks of morbidity. **Conclusions.** In the field of studying COVID-19, the experience of previous epidemic periods of history has not been applied on a global scale, which determines the novelty of the presented article.

**Keywords:** pandemic; medical geography; plague outbreak; coronavirus infection; xenophobia; COVID-19

### Introduction

Many epidemics and pandemics on Earth have occurred at certain times. Their classification according to prevalence status and disease geography is divided into five by the authors. According to them, it covers the period from antiquity to the 20<sup>th</sup> century. Infectious diseases continue to affect the 21<sup>st</sup> century. This situation led to an epidemic that spread across countries, continents, and later even led to a pandemic. It is known that pandemic is derived from the Greek word meaning “whole nation”. Typically, a pandemic has a mass prevalent nature, affecting a large portion of the world’s population. According to the World Health Organization (WHO), a pandemic is a global outbreak of the disease [1]. The first epidemic on Earth was observed in 430 BC in Athens, the capital of Greece. Historian Thucydides commented on the epidemic, which he called the Athenian plague (Table 1).

The plague has also caused many pandemics in history. One such epidemic was the Antonine plague, which appeared in ancient Rome in 165–180 AD, and also known as the Galen plague. The disease named after a doctor who lived in the Roman Empire that was invaded by Roman troops returning from marches in the Middle East. Scientists say the disease resembles smallpox and measles,

proving that it corresponds to the cause of illness and death of Marcus Aurelius Antoninus, and the Roman emperor Lucius Verus.

According to the Roman historian Dion Cassius (155–235), after nine years the disease flared up again. As a result, about 2,000 deaths per day were observed in Rome, and a quarter of those diagnosed with the disease died. This, in turn, led to a decline in the Roman population.

The next epidemic was also observed in the Carthage region of ancient Rome in 250–271. It is named the Cyprian plague after the bishop of Carthage. He described the symptoms of the disease in detail in his Book of Death. According to Byzantine historians, the epidemic in Roman and Greek cities claimed the lives of about 5,000 people every day. The epidemic also affected Alexandria and Carthage.

### Pandemics in ancient times

The world’s first plague pandemic was named Justinian Plague during the reign of the Byzantine Emperor Justinian I. It has spread from Europe and Southwest Asia to other parts of the world for nearly 200 years. The first outbreak of the plague occurred in 542 in Egypt and the city of Pelusium because of trade. As a result, the disease has long led to pandemic conditions around the world. The spread of the

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

For correspondence: Nilufar Komilova, Doctor of Geographical Sciences, Professor, Department of Economic and Social Geography, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Universitetskaya st., 4, Tashkent, 100174, Republic of Uzbekistan; e-mail: komilovan354@gmail.com

Full list of authors’ information is available at the end of the article.



disease, as mentioned above, was connected by trade routes, first to Constantinople and then to the northern, southern, and eastern regions of Byzantium. After that, the epidemic situation covered North Africa, all of Europe, Central and South Asia, and Arabia, but had almost no impact on East Asia.

By 544, an epidemic was raging in the Byzantine Empire, and 5,000 people died every day in Constantinople, with the death rate reaching 10,000 on some days. In the sources of that period, no symptoms of pneumonic plague were observed in any person. The day a healthy person infected the plague from the outside, he died before the clinical signs of the disease appeared [3].

In the East, nearly 66 million people have died from the plague, with two-thirds of Constantinople population dying from the disease. In Europe, nearly 25 million deaths have been reported. According to some sources, the plague was also recorded in Ireland between 549 and 550. Many rulers and great men died from it. Among them, King Maelgwn Gwynedd and Finnian of Clonard, who died of a plague. The epidemic, which lasted nearly two centuries, killed approximately 85 million people worldwide.

The next stage of the epidemic was recorded in 698–701 in Constantinople, Syria and Mesopotamia. It started at the exotic animal market in the cargo port of Neorion in Constantinople. That is why researchers called it the Neorion plague. This plague epidemic affected parts of Europe and the whole of Southeast Asia [4].

The second plague pandemic in 1346–1353 posed a great threat to the population of the planet. Its recurrence, the second wave, lasted until the 9<sup>th</sup> century, and spread to North Africa, parts of Asia, and Europe, killing tens of millions of people. In historical sources, this pandemic is called Black Death. The plague first began in Asia. It entered Europe from the northern shores of the Caspian Sea. From there, the disease spread to most parts of Eurasia and North Africa.

Nearly 25 million of the world population has fallen victim to Black Death. Sources estimate that 30 to 60 % of Europeans die from the disease. This has affected European economy as well as its social situation. When Black Death was studied by scientists, its cause appeared to be the plague bacillus. Observation of mass death, the study of corpses and the biological conditions in them proved signs of plague. In 1582, a plague broke out in the Canary Islands, a Spanish municipality near the African continent. Because the disease started in the city of San Cristobal de La Laguna, it is referred to in sources as La Laguna Plague. Although this plague was short, it left a special mark on Spanish history with its mass death toll. The disease has claimed the lives of 5,000 to 9,000 people. This was about 35–45 % of the island population at the time. A major epidemic was observed in Russia in 1654–1655. The disease has killed between 10,000 and 100,000 people.

A plague epidemic broke out in England between 1665 and 1666, it was called Bubonic plague. The disease has killed 100,000 people, 20 % of London population. Although the epidemic was weaker than the previous Black Death pandemic in Europe, it was remembered as the Great Plague until the 17<sup>th</sup> century because it was the most dangerous of all diseases in England at the time. Even before the Great Plague, the bubonic plague of 1603–1604 killed 30,000 Londoners [5].

The bubonic plague epidemic has also occurred in other European countries. In 1679, in Vienna, the capital of Austria, a similar disease was recorded under the name Vienna plague. The epidemic peaked in a short period of time, and in the early 1680s, the impact was considerably diminished. Yet the disease has claimed the lives of about 76,000 people. In Vienna, the Holy Three Brothers religious organization set up special hospitals during the epidemic and treated thousands of children and adults. The medical care provided in these hospitals was much simpler compared to modern medicine, but much more effective compared to the medi-

**Table 1. Geography of the spread of plague**

Period	Name of the disease	Area
430 BC	The plague of Athens	Ancient Athens
165–180	Antonine plague	Ancient Rome
250–271	Cyprian plague	Ancient Rome
541 began	Justinian plague (the first plague pandemic)	Ancient Byzantine Empire, Nile oasis and adjacent areas
541–750	Neorion plague	Europe and Southwest Asia
1346–1353	Black plague (second plague pandemic)	Europe, parts of Asia and North Africa
1582	The plague of La Laguna	Spanish island of Tenerife
1654–1655	The plague in Russia	Russia
1665–1666	Bubonic plague	England
1678–1679	Vienna plague	Austria
1708–1714	The Great Plague	Northern and Eastern Europe
1896–1927	The third plague pandemic	All over the world
1910–1911	The plague of Manchuria	China
2008–2017	Bubonic and pneumonic plague	Madagascar

cine of other cities in this period. Doctors treated cases such as vomiting and bleeding with herbs and ointments. Still, the death toll was high. The bodies of the plague victims were taken to pits in areas outside the city. The bodies were left open for several days. As a result, rats and other animals spread the disease more widely.

There are reports that the Vienna plague entered Europe through traders from the Ottoman Empire, and the United Kingdom from the Netherlands. In London, between 1665 and 1666, the disease killed nearly a hundred thousand people. A plague epidemic began in 1666 in Cologne and on Rhine, Germany, and lasted until 1670. In the Netherlands, the disease spread from 1667 to 1669. The last plague epidemic in France occurred in 1668. The second wave of the plague began in the Ottoman Turkic Empire in 1675–1684 and soon occupied the present-day Asia Minor and the Balkan Peninsula.

We know that in 1700–1721 there was a fierce conflict between the countries of Northern, Central and Eastern Europe for the occupation of the Baltic Sea region, which called the Great Northern War in European history. Between 1708 and 1714, the bubonic plague spread around the Baltic Sea, killing millions of people. That is why this epidemic is called The Great Plague in the history of medicine. From 1708 to 1712, the disease affected Transylvania, Poland, Lithuania, the Kingdom of Prussia, Kurland, Swedish Livonia, Swedish Estonia, Pskov, Novgorod, Finland, Sweden, Pomerania, Denmark, Schleswig-Holstein, Germany, and Holstein, especially in regions such as Hungary, Bohemia, Moravia, Austria. In six years, more than a million Europeans have died from the disease.

The disease spread along trade routes from Central Asia via Constantinople to the Mediterranean coast, then to Europe and affected the war-torn northern regions of the continent in particular. The war process accelerated the spread of the plague. Soldiers fleeing the war spread the disease across countries, and many women and children died from the plague. During the war, the number of soldiers decreased due to the plague, and in some cases, the war was suspended. The disease was also recorded in the 14<sup>th</sup> century in the areas around the Baltic Sea. After a long time, in 1711, the disease entered the region through Prussia.

It was in the summer of this year that it reached Prague, Vienna and Central Europe. During this period, Prussia and Estonia in particular suffered greatly from the disease. In many areas, the death rate was 66 to 75 % of the population. Some farms and villages were completely burned. As a result, famine broke out and other diseases spread. The number of victims of this epidemic, known as the Great Plague, is very high in the sources, as all those who died were diagnosed with the plague. In particular, from July to December 1708, more than 23,000 of the 50,000 people died in Danzig, 10,000 of the 40,000 population in Königsberg between 1708 and 1710, and about 15,000 in Prussia each year. In Riga, between 1710 and 1711, about 7,350 out of a population of 10,500 died, while in Stockholm, between 18,000 and 23,000 people died, and in Hamburg in 1711, 10,000 out of 17,000 people died of disease. In Vienna, Austria, deaths also rose, and in 1713, the death rate was 132.6 per 1,000 people. It was the last major plague epidemic in Vienna.

## Pandemics in modern times

In the late 19<sup>th</sup> and early 20<sup>th</sup> centuries, a third major pandemic of plague was observed worldwide. Many scientists have predicted that the third plague pandemic in the world will ever occur and cause even greater damage because from time to time this disease was spreading in some parts of the world. The plague first reached its peak in 1346–1382, the second time in 1545–1683, and the third time in 1710–1830. The starting point of the third plague pandemic was the Yunnan province of China, where the disease originated in 1855 and spread to all continents for decades. The death toll from this bubonic plague was so high that the total number of deaths in China and India alone exceeded 12 million. According to the WHO, the pandemic was repeated in 1959. However, the death toll was small, at 200 people worldwide.

The third plague pandemic is so widespread around the world, the development of water, air and land transport has led to the development of trade, socio-economic ties between countries. The disease was particularly prevalent in Chinese Manchuria and Mongolia between 1910 and 1911, when sources described it as the Manchurian plague. The Manchurian plague has caused great losses in Central and East Asia, especially in China. The plague has left most dangerous mark on the world. It has not posed a major threat to the world since then, but is still observed in some areas, such as the occasional outbreak on the African island of Madagascar between 2008 and 2017. Among the epidemics and pandemics that occur on Earth, plague stands out. Its spread across continents, rise among the population, and increasing death toll have left an indelible mark on the world community. For many years, the world's population has suffered from this disease.

Cholera first broke out in Southeast Asia and the Middle East, in the Ganges valley, and formed a nosogeographic area around the world. Although the disease has been known since ancient times, the study of it began in 1821. Outbreaks appear to be exacerbated by pollution of the Ganges River, poor sanitation, and water-related ceremonies. A healthy person who was infected with cholera or infected with cholera bacteria but had no symptoms of the disease was also a carrier of the disease because the way cholera bacteria enter the human body is the mouth. The disease carrier spreads it by excreting bacteria into the environment through feces and vomit [1, 6].

India is the third-world country and has faced various epidemics and pandemics over time. Throughout history, influenza, plague, dengue, smallpox, and many other cases have been reported; when we manage to destroy some, many diseases still pose a threat to society. Sudden and rapid epidemics in India are not uncommon and many aspects are explained by malnutrition, lack of sanitation and lack of proper health care in such developing countries (Table 2) [3].

Cholera first began to occur on August 31, 1854, around the houses on Broad Street in London. The cause of the disease was well water consumed by the population of the region. The English physician John Snow first identified the origin of the disease from water. Bacteria that cause cholera are active in water and belong to the group of highly susceptible vibrios. Italian scientist Filippo Pacini discovered the cholera bacterium in 1854. The virus was re-examined in 1883 by Robert Koch and

**Table 2. Geography of the spread of cholera**

Observed period	Name of the disease	Distributed area
1817–1824	The first cholera pandemic	Southeast Asia and the Middle East
1826–1837	The second cholera pandemic	India, China, Europe, America and other regions
1852–1860	The third cholera pandemic	Part of Europe and Asia
1892	Cholera	Hamburg
1911	Cholera	Venice
1961–2019	Cholera	Around the world
2010	Haiti cholera	Haiti, Cuba, Dominican Republic, Mexico, USA

its main features were highlighted. This bacterium has rapidly infected the population. As a result, a pandemic has developed [7].

The world’s first cholera pandemic occurred in Southeast Asia, near Calcutta, India, in 1817–1824, and was first called the Asian cholera pandemic (Table 2) because during this period, cholera was widespread in a very large part of the Asian continent. It began near Calcutta and covered areas from Southeast Asia, the Middle East, East Africa and the Mediterranean coast of Europe. Because of this pandemic, millions of people died, creating a great tragedy for humanity [8].

In India, the commander of the British colonial armed forces, General Hastings, wrote in his diary on November 13, 1817, that many people were dying in the camps of Calcutta and the southern provinces, and that this was the cause of the epidemic. Researchers believe that the movement in the British Army and Navy accelerated the spread of the epidemic. Indian pilgrims, meanwhile, have been blamed for the spread of cholera in India. British troops carried the disease on land to Nepal and Afghanistan. Merchant ships have spread it to the shores of the Indian Ocean, including African countries and Indonesia, and from there to northern China and Japan. The outbreak of cholera has spread to other parts of the world. The following year, it moved to India, including Sri Lanka and other nearby islands, and then to China. In 1820, the disease was diagnosed in East Africa. In 1821, the British took him to Arabia, then to Persia, Turkey and the Caucasus.

The number of deaths in the first cholera pandemic in the world is not clear, but it is recorded in the history of some cities. Of these, 16,000 out of a population of 40,000 in Shiraz and 30,000 in Bangkok have died from the disease. In Semarang, in April 1821, 1,225 people died in eleven days. It can be seen that the impact of the disease varied in different regions depending on the climate. Within the Russian Empire, the disease first appeared in September 1823 among the staff of the port of Astrakhan, where it was concluded that the disease came from Baku, Azerbaijan, because at that time there was epidemic in Baku. The prolonged cold in winter 1823–1824 stop the epidemic.

The second cholera pandemic (1826–1837) began in the Ganges plains in 1826 and lasted for more than a decade. In 1826–1828, the cholera spread from India to the east, China, the Indian subcontinent, as well as to Afghanistan, Khiva and Bukhara. In the Russian Empire, the disease entered Oren-

burg in 1829 through the Bukhara caravan. The epidemic, on the other hand, entered Russia from the Middle East through the command of the Lenkoran military brigade and spread to Astrakhan, the Volga region, and Moscow. That year, the disease spread to the Middle East and Egypt, killing up to 150,000 people in Egypt alone [8, 9].

The second cholera pandemic also entered Ukraine in 1830 and peaked in 1831, with 26,946 people dying from the disease in the summer of that year. The pandemic continued to spread around the world. In 1831, the cholera spread to Central and Western Europe, killing 6,536 people in London and nearly 200,000 in France. In 1832, French colonial forces carried the disease to Africa, and European immigrants carried it to North America and Australia. The New York government issued an order in June 1832 not to approach the city if there was any doubt as to plague on a ship. However, the disease was rampant, and in September, when the pandemic stopped, about 3,500 of the city’s 250,000 people died. The pandemic has spread to all continents. It has caused many casualties, especially in Europe, the United States, China, Japan and Russia. The disease has not stopped there, causing several more pandemics around the world.

The third cholera pandemic occurred between 1846 and 1863. During this period, the world’s population was 1,248 million (according to 1850 data), the incidence and mortality from cholera were higher than from other diseases. Based on the above pandemic situation, the nosogeographic hotbed is India, from where the disease has spread all over North Africa and the Americas. The spread of cholera from India to the Persian Gulf states was due to Muslim visits to the holy shrines. Between 1831 and 1912, there were 27 cholera epidemics in Mecca. This is because many Muslims come from India, North Africa, and the Middle East for Hajj [10, 11].

The third cholera pandemic reached the shores of the Black and Azov Seas in 1847, first covering Odesa and then the entire Asia Minor, Russia and Poland. This wave coincided with the Crimean War, when battles were observed in the Caucasus, the Danubian Principalities, the Amur, Kamchatka, and the Kuril Islands, along the Baltic, Black, Azov, White, and Barents Seas. Between 1853 and 1854, cholera re-emerged in London, infecting more than 23,000 people and killing more than 10,000. In recent years, water pollution in the city has led to an outbreak of the disease.



**Table 3. Prevalence of coronavirus infection**

Observed period	Illness name	Distributed territory	Number of deaths
2002–2003	SARS, SARS-CoV	Around the world	774
2012	MERS, MERS-CoV	The Arabian Peninsula	850
Starting in 2019 and continuing now	COVID-19, SARS-CoV-2	Around the world	5,648,501

This cholera pandemic did not affect the United States. Because in 1863 a new quarantine law was introduced in New York, the ships were not brought close to the city. In all, scientists today have identified seven cholera pandemics. However, three cases of cholera pandemics were considered dangerous, and they were observed briefly and frequently in the regions from 1863 to 1975.

In the summer of 1892 in Hamburg, Germany, the level of the Elbe fell, and the river was warm and used as untreated drinking water and was polluted by the sewage system, creating a favorable environment for the spread of cholera. During this period, the conditions in the city did not meet sanitary requirements. In Hamburg, cholera epidemics occurred from time to time in 1822, 1831–1832, 1848–1859, 1866, and 1873. In 1892, the disease reached its peak in the city. After that, work began on filtering drinking water in Hamburg. A total of 16,956 people became ill and 8,605 died during the Hamburg cholera epidemic. On December 28, 1892, the Institute of Hygiene and the Environment was established in Hamburg. New laws have been passed against the construction of housing in unsanitary conditions. In 1893, the filtration plant of the Hamburg waterworks was built in Kaltehofe.

In the fall of 1911, cholera broke out in Venice. Venice is a city in northeastern Italy that has been visited by many tourists since ancient times. It was precisely because of the influx of tourists that the cholera broke out in the city, causing many deaths.

### **Pandemics of the 21<sup>st</sup> century and COVID-19**

A cholera epidemic can also occur due to damage to water supplies caused by natural disasters. In Haiti in 2010, for example, Hurricane Thomas and an earthquake caused unsanitary conditions and a cholera epidemic. The WHO has announced that the epidemic is likely to become the first cholera pandemic of the 21<sup>st</sup> century. The disease has also been reported in neighboring Dominica, Venezuela and Mexico and the United States.

Despite the fact that cholera has been studied extensively in modern times, it is still showing its effects in some developing and especially backward countries. Poor sanitation, overpopulation, and large-scale migration play an important role in the spread of the disease when drinking unsterilized water. It should be noted that the emergence and development of cholera in a particular area might be due to endogenous and exogenous conditions. Endemic regions include South and Southeast Asia, Africa, and Latin America. Cholera is recorded throughout the year in these areas. In the hot season, children often become ill, while adults do not show

clinical signs because they have already developed immunity. The cholera coming from abroad is related to the migration of the population.

The number of cholera cases reported by the WHO has remained high for the past few years. In 2019, 923,037 cases were reported in 31 countries, of which 1,911 were fatal. The main reasons for this are the rapid growth of international trade, the recurrence of many wars and the migration process. One branch of the global warming problem is related to epidemic diseases, and if climate change intensifies, new diseases will appear and mutate in some viruses if severe colds are not observed.

The WHO declared the coronavirus disease 2019 outbreak a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) on January 30, and a pandemic on March 11, 2020. This is the 6<sup>th</sup> time WHO has declared a PHEIC since the International Health Regulations came into force in 2005. As of June 19, 2020, there were 10,193,723 confirmed cases of COVID-19 and the death toll reached 503,867 worldwide [14, 15]. As of April 30, 2020, a total of 2,039 cases of coronavirus were diagnosed in the Republic of Uzbekistan [16].

The COVID-19 pandemic is a current pandemic caused by the spread of the SARS-CoV-2 and is still ongoing (Table 3). At its onset, food shortages were exacerbated, primarily due to increased panic among people. Due to quarantine, there has been a reduction in emissions of pollutants, especially greenhouse gases. In nearly 180 countries, schools, universities and colleges have closed nationally or locally, affecting about 98.5 % of the world's school- and student-age population.

Xenophobia has been observed in various countries, with panicked shoppers buying large quantities of consumer goods. United Nations Secretary-General António Guterres has warned that hatred and xenophobia are on the rise in the communities due to a novel coronavirus [6]. The shortcomings during the initial period of combating the pandemic included slow epidemiological surveys, with only 10–15 % of infection sources identified. Quarantine and control measures were poorly organized, with no focus on secondary and tertiary sources of infection. There was a lack of strict control over compliance with quarantine requirements in schools, preschools, higher education institutions, commercial and industrial enterprises. Public transport was overcrowded, often carrying 2–3 times more passengers than available seats, without proper monitoring or recommendations to address this issue. Additionally, the efforts in sanitary advocacy to prevent coronavirus infection among the local population were weak.



However, from mid-2020, medical supervision in this regard intensified significantly. The experience of medical staff, doctors has increased reliably, mortality decreased.

## Conclusions

Pandemics are geographically distributed in different countries and regions of the globe, and have an impact on the demographic situation, economy, and emotional well-being of the population. However, in addition to the above negatives, we, as direct participants in the recent pandemic, believe that it has strengthened people's feelings of kindness, humanity, parenthood, and closeness to their families and well-educated humanity. As of January 23, 2022, a total of 350,228,900 patients were diagnosed with coronavirus infection in 221 countries, of which 278,686,563 recovered and 5,611,429 died.

The disease ranks first in the U.S. in confirmed cases, where, according to the WHO, the total number of registered patients is 70,495,874, and 865,968 deceased. India is in second place — 39,237,264 and 489,409, respectively; Brazil ranks third — 23,931,609 and 623,191. France is in fourth place with 16,506,090 registered cases, 129,505 deaths, and the United Kingdom is fifth — 15,891,905 and 154,298, respectively.

Among measures to be taken in the future there are:

- carrying out epidemiological surveys at the required level;
- strengthen control in the field, in patients with omicron strain, control of foreign nationals during the incubation period of the disease;
- placement of patients according to the results of laboratory tests in the treatment and prevention facilities allocated for coronavirus infection to prevent re-infection of different strains;
- strengthen control over strict compliance with quarantine requirements against new coronavirus infection by all medical and preventive institutions, schools and preschools, higher education institutions, as well as commercial and industrial enterprises in the country;
- recommendations to relevant organizations in order to eliminate overcrowding on public transport;
- it is advisable to carry out extensive sanitary-epidemiological work to prevent coronavirus infection among the population.

## References

1. Komilova N.K., Mamatkulov X. *The incidence of COVID-19 in Uzbekistan geographical aspects. EAS Journal of Dentistry and Oral Medicine.* 2021. 3(2). 31-37. doi: 10.36349/easjdom.2021.v03i02.002.

2. Komilova N.K., Ermatova N., Raximova T., Karshibaeva K., Hamroyev O. *Urboecological situation and regional analysis of population health in Uzbekistan. International Journal of Agricultural Extension.* 2021. 9. 65-69. doi: 10.33687/ijae.009.00.3722.

3. Harper K. *Pandemics and passages to late antiquity: rethinking the plague. Journal of Roman Archaeology.* 2015. 28. 223-260. doi: 10.1017/S1047759415002470.

4. Sacco L., Hyder A., Black R.E. *Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. Bulletin of the World Health Organization.* 2000. 78(10). 1207-1221.

5. Hughes J.M., Wilson M.E., Pike B.L., Saylor K.E., Fair J.N. et al. *The origin and prevention of pandemics. Clinical Infectious Diseases.* 2010. 50(12). 1636-1640. doi: 10.1086/652860.

6. John T.J., Dandona L., Sharma V.P., Kakkar M. *Continuing challenge of infectious diseases in India. Lancet.* 2011. 377(9761). 252-269. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61265-2.

7. Komilova N.K., Rakhimova T., Allaberdiev R.K., Mirzaeva G.S., Egamberdiyeva U.T. *Ecological situation: the role of education and spirituality in improving the health of the population. International Journal of Health Sciences.* 2021. 5(3). 302-312. doi: 10.53730/ijhs.v5n3.1512.

8. Srabani S.S. *Indian cholera: a myth. Indian Journal of History of Science.* 2012. 47(3). 345-374.

9. Watson J.T., Gayer M., Connolly M.A. *Epidemics after natural disasters. Emerging Infectious Diseases.* 2007. 13(1). 1-5. doi: 10.3201/eid1301.060779.

10. Moore C., Newman M.E.J. *Epidemics and percolation in small-world networks. Physical Review.* 2000. 61(5). 56-78. doi: 10.1103/PhysRevE.61.5678.

11. Ramamurthy T., Sharma N.C. *Cholera outbreaks in India. Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014. 379. 49-85. doi: 10.1007/82\_2014\_368.

12. Kelly R. *India Weekly Outbreak Reports 2013. Florida: Emerging Disease and Other Health Threats Winter Park; 2015.*

13. Komilova N.K. *Territorial analysis of medical geographical conditions of Uzbekistan. Current Research in Behavioral Sciences.* 2021. 2. 15-19. doi: 10.1016/j.crbeha.2021.100022.

14. *WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard.* Available from: <https://covid19.who.int>.

15. *Archived: WHO timeline — COVID-19. (2020).* Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.

16. Kim K.H., Choi J.W., Moon J., Akilov H., Tuychiev L. et al. *Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan. Journal of Korean Medical Science.* 2021. 35(45). e404. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e404.

Received 18.08.2023

Revised 03.09.2023

Accepted 07.09.2023 ■

### Information about authors

Nilufar Komilova, Doctor of Geographical Sciences, Professor, Department of Economic and Social Geography, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Republic of Uzbekistan; e-mail: komilovan354@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2618-6010>

Nazokat Mukhammedova, PhD, Senior Lecturer, Department of Geography and Fundamentals of Economics, Navoi State Pedagogical Institute, Navoi, Republic of Uzbekistan; e-mail: nazokatmukhama12@proton.me

Nilufar Ermatova, Senior Lecturer, Department of Geography and Fundamentals of Economics, Jizzakh State Pedagogical Institute named after Abdulla Qodiriy, Jizzakh, Republic of Uzbekistan; e-mail: nilufarematova2@protonmail.com

Zulaykxo Ibragimova, Senior Lecturer, Department of Geography and Fundamentals of Economics, Navoi State Pedagogical Institute, Navoi, Republic of Uzbekistan; e-mail: zulaykxoibragi15@hotmail.com

Shohida Bafoeva, Senior Lecturer, Department of Geography and Fundamentals of Economics, Navoi State Pedagogical Institute, Navoi, Republic of Uzbekistan; e-mail: shohidabafoeva2@outlook.com

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Комілова Н.<sup>1</sup>, Мухаммедова Н.<sup>2</sup>, Ерматова Н.<sup>3</sup>, Ібрагімова З.<sup>2</sup>, Бафоева С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет Узбекистану імені Мірзи Улугбека, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

<sup>2</sup>Навойський державний педагогічний інститут, м. Навої, Республіка Узбекистан

<sup>3</sup>Джизакський державний педагогічний інститут імені Абдулли Кадирі, м. Джизак, Республіка Узбекистан

### Пандемії та їх географічне поширення

**Резюме.** *Актуальність.* Актуальність представленої статті зумовлена зростанням захворюваності на COVID-19 та виходом пандемії з-під контролю. У нинішніх умовах досвід попередніх поколінь і давніх пандемій буде корисним для подальшого вивчення ситуації. *Мета:* порівняння й аналіз досвіду подолання та перебігу пандемічних станів і періодів в історії людства, а також розробка можливих теоретичних методів впливу на сучасну ситуацію через цей досвід. *Матеріали та методи.* Для розкриття теми автори використали методи порівняльного аналізу, історичної перспективи, індукції та дедукції, а

також звернення до архівних джерел та зарубіжних авторів.

*Результати.* Завдяки отриманій статистиці захворюваності на коронавірус створені заходи щодо профілактики поширення пандемії, використання яких у майбутньому значно знизить ризики захворюваності. *Висновки.* У сфері вивчення COVID-19 досвід попередніх епідемічних періодів історії не застосовувався в світовому масштабі, що зумовлює новизну представленої статті.

**Ключові слова:** пандемія; медична географія; спалах чуми; коронавірусна інфекція; ксенофобія; COVID-19

УДК 616.149-008.341.1-06:616.36-004]-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1618>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

## Методи оцінювання портальної гіпертензії

**Резюме.** Багато дослідників і клініцистів вважають значення градієнта печінкового венозного тиску (ГПВТ) суттєвим прогностичним фактором у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. Значення ГПВТ  $\geq 10$  мм рт.ст. визначають наявність клінічно значущої портальної гіпертензії (КЗПГ), основного предиктора ризику варикозної кровотечі, декомпенсації печінки та смертності. Однак вимірювання ГПВТ є інвазійним і вимагає значного досвіду, тому його рутинне використання за межами центрів третього рівня або клінічних випробувань обмежене. Клінічно значущу портальну гіпертензію також можна визначити за допомогою неінвазійних методів, як-от ультрасонографія, еластографія, магнітно-резонансна томографія та показники, отримані на підставі лабораторних параметрів. Наш огляд має на меті представити доцільність і застосовність ГПВТ у сучасній клінічній практиці у хворих на цироз печінки, включно з інвазійними та неінвазійними методами, на підставі літературних джерел з бази MedLine.

**Ключові слова:** портальна гіпертензія; градієнт печінкового венозного тиску; клінічно значуща портальна гіпертензія; діагностика; огляд

### Вступ

Цироз печінки є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі та пов'язаний зі зростаючим тягарем для охорони здоров'я та витратами [1]. Це дуже гетерогенний та динамічний стан, і слід розрізняти принаймні дві різні стадії: компенсований та декомпенсований цироз [2]. Декомпенсація включає розвиток клінічних явищ, як-от асцит, варикозна кровотеча, печінкова енцефалопатія, спонтанний бактеріальний перитоніт, гепаторенальний синдром, і це пов'язано зі значним зниженням виживаності пацієнтів [3, 4]. Цироз печінки в компенсованій фазі можна додатково класифікувати відповідно до ступеня портальної гіпертензії [5]. Портальна гіпертензія (ПГ) — це клінічний синдром, що характеризується підвищенням градієнта портосистемного тиску [6]. Натепер золотий стандарт для оцінки ПГ полягає у вимірюванні градієнта печінкового венозного тиску (ГПВТ, hepatic venous pressure gradient) за допомогою транс'югулярної/трансфеморальної катетеризації печінкової вени [5, 7]. Це замінило раніше використовуване пряме черезшкірне вимірювання тиску через печінку і пульпу селезінки [8]. Нормальний ГПВТ коливається від 1 до 5 мм рт.ст.; значення  $> 5$  мм рт.ст. є діагностичним показником ПГ [9]. Відповідно до порогового значення ГПВТ пацієнтів із ПГ можна класифікувати на два рівні: легка ПГ (ГПВТ

$> 5$ , але  $< 10$  мм рт.ст.) та клінічно значуща ПГ (КЗПГ) (ГПВТ  $\geq 10$  мм рт.ст.) [10]. Для пацієнтів із цирозом КЗПГ також прогнозує розвиток декомпенсації [11], вищий ризик післяопераційної декомпенсації та небезпеку раку печінки [12].

Тяжкість ПГ також є незалежним прогностичним показником. Наприклад, ГПВТ  $> 12$  мм рт.ст. підвищує ризик кровотечі з варикозного розширення вен стравоходу. Підвищена смертність спостерігалася при збільшенні ГПВТ вище за 16 мм рт.ст. при варикозній кровотечі, а ГПВТ  $> 20$  мм рт.ст. передбачає можливість нездатності контролювати кровотечу та знижує виживаність пацієнтів через 1 рік [13]. Для пацієнтів із цирозом печінки, які очікують на трансплантацію печінки, кожне підвищення ГПВТ на 1 мм рт.ст. збільшує ризик смерті на 3 % протягом середнього періоду спостереження у 19 місяців [14].

Тому вимірювання та моніторинг портального тиску у пацієнтів з ПГ є важливим для спрямування лікування та оцінки його ефективності. Проте визначення ГПВТ є інвазійним, що обмежує його використання в клінічній практиці. Отже, існує незадоволена клінічна потреба в надійних, перевірених, неінвазійних заходах для виявлення КЗПГ і подальшої оцінки тяжкості ПГ [15].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоānij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; контактний тел.: +380 (50) 989 25 59

For correspondence: Serge Chooklin, DrSc, Professor, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska, 7, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; phone +380 (50) 989 25 59

Full list of authors information is available at the end of the article.

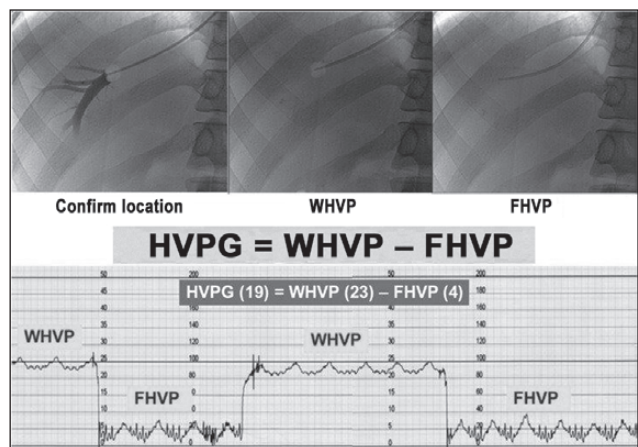
## Вимірювання ГПВТ інвазійними методами

### Катетеризація печінкової вени

Хоча про ПГ можна дійти висновку на підставі історії цирозу печінки пацієнта, клінічних проявів і неінвазійної візуалізації, вимірювання тиску у ворітній вені залишається золотим стандартом діагностики [16]. Оскільки ворітна вена розташована між 2 капілярними руслами (спланхнічними капілярами та печінковими синусоїдами), доступ до неї непростий, але може бути здійснений прямий черезшкірний черезпечінковий доступ, транс'югулярний внутрішньопечінковий або черезшкірний черезселезінковий. Водночас прямий доступ може супроводжуватися важкими ускладненнями. Градієнт печінкового венозного тиску, отриманий шляхом катетеризації печінкової вени, є маркером, альтернативним безпосередньому вимірюванню тиску у портальній вені, і розраховується як різниця між вільним печінковим венозним тиском і печінковим тиском заклинювання, який відображає печінковий синусоїдальний тиск і служить для непрямого вимірювання портального тиску [5]. Якщо існує невизначеність у пацієнтів без цирозу печінки в анамнезі або наявних факторів ризику, ГПВТ може підтвердити діагноз. Крім того, ГПВТ може бути корисним у виявленні пацієнтів із проміжними балами MELD (Model For End-Stage Liver Disease), яким слід розглянути можливість ранньої трансплантації печінки через вищий ризик смертності, ніж прогнозований лише MELD.

Методика вимірювання ГПВТ була описана Myers і Taylor [17] у 1956 році. ГПВТ визначається шляхом ретроградного введення катетера з балонним кінчиком через центральну вену у печінкову [18] і є сурогатом портального тиску та різницею між тиском заклинювання у печінкових венах (WHVP — wedged hepatic venous pressure) і вільним тиском у них (FHVP — free hepatic venous pressure). WHVP є показником печінкового синусоїдального тиску, який вимірюється шляхом подовження балонного катетера до найвіддаленіших гілок печінкової вени. Тут оклюзія вени за допомогою роздмухування балона призводить до утворення стовпа крові з тиском, рівним тиску на попередній судинній території, тобто печінкових синусоїдах. WHVP слід вимірювати тричі протягом однієї хвилини без нестабільності протягом 20 секунд. WHVP добре корелює з портальним тиском, особливо при вірусному та алкогольному цирозі. FHVP є мірою системного тиску і віднімається від WHVP, щоб отримати ГПВТ. FHVP слід вимірювати в межах 2–3 см від місця впадіння печінкової вени в нижню порожнисту вену [19] (рис. 1).

У систематичному огляді 11 досліджень було виявлено тісний кореляційний зв'язок між портальним тиском і печінковим венозним тиском заклинювання у пацієнтів з алкогольним та/або вірусним цирозом [21]. У великих проспективних дослідженнях, які включали пацієнтів з компенсованим цирозом печінки без варикозу, спричиненим алкоголем та/або вірусами, ГПВТ незалежно асоціювався з декомпенсацією, а порогове



**Рисунок 1. Метод вимірювання ГПВТ через печінкову вену. HVP, градієнт печінкового венозного тиску; WHVP, печінковий венозний тиск заклинювання; FHVP, вільний печінковий венозний тиск ([20], ліцензія CC BY-NC 4.0)**

значення ГПВТ  $\geq 10$  мм рт.ст. виявило пацієнтів із високим ризиком декомпенсації [11]. Кореляція між ГПВТ та розвитком ускладнень ПГ не така сильна при інших етіологіях цирозу. При цирозі, пов'язаному із жировою дистрофією печінки, приблизно у 8 % пацієнтів можуть розвинутися ускладнення ПГ, незважаючи на ГПВТ  $< 10$  мм рт.ст. [22]. Це підвищує ймовірність пресинусоїдального компонента ПГ, який не уловлюється ГПВТ. Це підкреслюється ретроспективними дослідженнями, які показують, що WHVP недооцінює ПГ у пацієнтів із цирозом печінки, пов'язаним із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) [23], і що пацієнти з прогресуючою неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) мають більшу поширеність пов'язаної з ПГ декомпенсації при будь-якому значенні ГПВТ, ніж пацієнти із вірусним С цирозом [24].

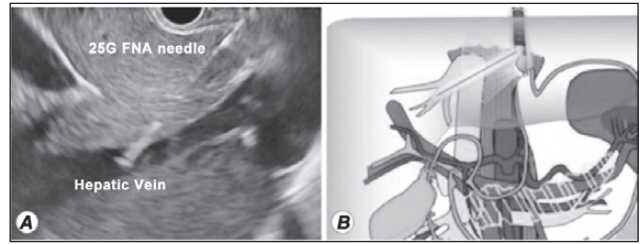
Слід зазначити, що ГПВТ є мірою синусоїдального тиску і не надає корисної інформації про передпечінкову ПГ, як-от повний тромбоз ворітної вени. Подібним чином у пацієнтів із портосинусоїдним судинним розладом, який є внутрішньопечінковою, пресинусоїдною причиною ПГ, ГПВТ зазвичай є нормальним або лише незначно підвищеним ( $< 10$  мм рт.ст.). Це пов'язано не тільки з пресинусоїдальним компонентом ПГ, але й із наявністю внутрішньопечінкових шунтів типу «вена-вена», які перешкоджають адекватній оклюзії [25].

Вимірювання ГПВТ є процедурою зі сприятливим профілем безпеки. Серйозні ускладнення здебільшого обмежуються локальними ушкодженнями в місці пункції (стегнова, яремна або передпліччова вени) і включають гематому і кровотечу, рідше — артеріовенозну фістулу або синдром Norner (у разі яремної пункції) [26]. Просування катетера через праве передсердя може викликати надшлуночкові аритмії (в основному ектопічні серцеві скорочення), але в більше ніж 90 % випадків вони минають самостійно [27]. Прийнятність процедури, проведеної під помірною седатцією (0,2 мг/кг мідазоламу внутрішньовенно, який не впливає на вимірювання ГПВТ), порівнянна з ендоскопією верхніх

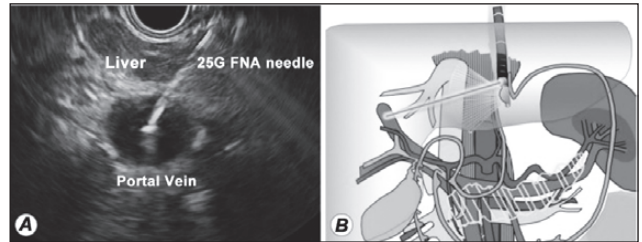




**Рисунок 2.** Компактний манометр, який використовується для ендоскопічного ультразвукового вимірювання портального тиску (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) ([31], ліцензія CC BY-NC 4.0)



**Рисунок 3.** Ендоскопічне ультразвукове зображення голкової пункції середньої печінкової вени за допомогою тонкої аспіраційної голки 25G ([31], ліцензія CC BY-NC 4.0)



**Рисунок 4.** Ендоскопічне ультразвукове зображення голкової пункції лівої ворітної вени за допомогою тонкої аспіраційної голки 25G ([31], ліцензія CC BY-NC 4.0)

відділів шлунково-кишкового тракту [5]. Вищі дози мідазоламу або глибока седация значно змінюють вимірювання тиску [28].

Проте щодо ГПВТ необхідно взяти до уваги кілька міркувань. По-перше, практичне впровадження та значне поширення ГПВТ у неакадемічній клінічній практиці виявилось складним. По-друге, ГПВТ не може надати корисні дані для передпечінкової або пресинусоїдальної ПГ, оскільки він розраховується як різниця між вільним печінковим венозним тиском і печінковим тиском заклинювання, який відображає печінковий синусоїдальний тиск і служить для непрямого вимірювання портального тиску [10, 20]. По-третє, ГПВТ не має дискримінаційної точності для прогнозування тиску у ворітній вені при НАЖХП, епідемічному захворюванні печінки, що є головною причиною трансплантації печінки у всьому світі [24]. По-четверте, поточна тенденція до заміни інвазійних діагностичних тестів, як-от ГПВТ, неінвазійними тестами, як-от вимірювання жорсткості печінки, розвивається та набула все більшої точності у пацієнтів із поширеним хронічним НАСГ, пов'язаним з вірусами та/або алкоголем, і без ожиріння [7].

### Ендоскопічна ультрасонографія

Ендоскопічна ультрасонографія (ЕУСГ) оцінює печінковий венозний і портальний тиск безпосередньо шляхом пункції цих судин через шлунок або дванадцятипалу кишку під контролем за допомогою голки 25G FNA, поєднаної з цифровим датчиком на рівні голки. Шляхом віднімання печінкового венозного тиску від портального тиску визначають градієнт портального тиску. Перший доклінічний досвід був

опублікований у 2016 році. На моделі свиней Huang зі співавт. [29] визначили клінічну доцільність ЕУСГ та кореляцію з ГПВТ. Крім того, автори також створили модель ПГ за допомогою швидкого внутрішньовенного вливання декстрану-40. У клініці процедуру проводили за допомогою лінійного ехоендоскопа, голки 25G і компактного манометра (рис. 2). І ворітної вени, і печінкової вени (або нижньої порожнистої вени) досягали за допомогою трансгастрального (або трансдуоденального) доступу (рис. 3, 4). Двадцяти восьми пацієнтам виконано ендоскопічне вимірювання портального градієнта тиску під контролем ультразвуку. Технічний успіх становив 100 %, автори не зафіксували жодних ускладнень. Значення ГПВТ коливалися від 1,5 до 19 мм рт.ст. і сильно корелювали з клінічними ознаками ПГ, як-от тромбоцитопенія ( $p = 0,04$ ), наявність варикозного розширення вен ( $p < 0,01$ ) або портальної гіпертензивної гастропатії ( $p < 0,01$ ) [30].

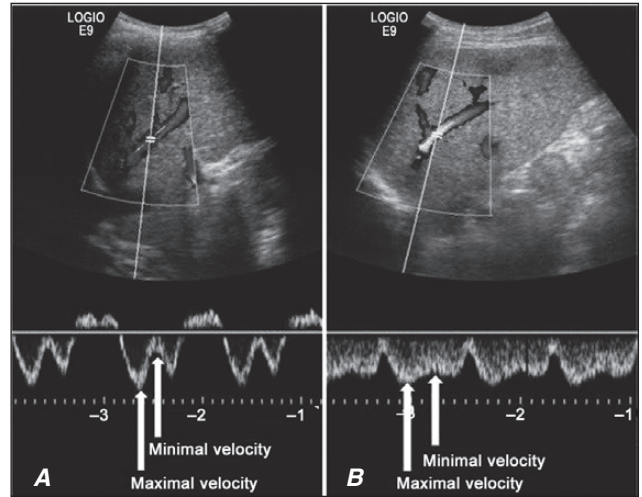
На підставі цих доклінічних і клінічних даних FDA схвалила систему вимірювання градієнта тиску EchoTip Insight® (Cook Medical) у США, що робить метод комерційно доступним. Відтоді інші когортні дослідження в реальному житті підтвердили безпеку та здійсненність визначення портального тиску під контролем ЕУСГ [32, 33–35].

### Неінвазійні методи оцінки ГПВТ

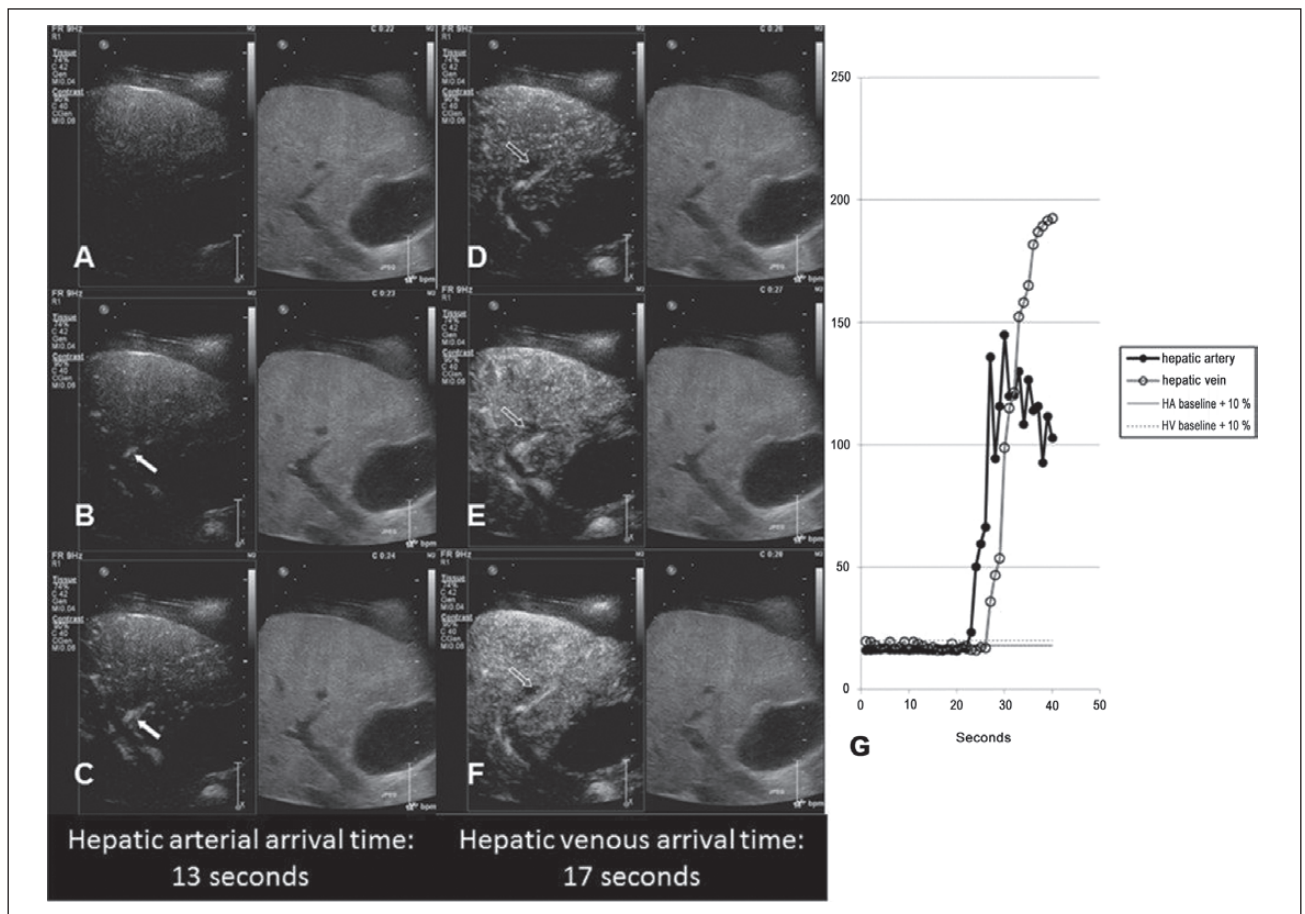
Надійна, економічно ефективна та неінвазійна процедура оцінки портального тиску необхідна для моніторингу терапії без необхідності повторних катетеризацій [36]. Після Vaveno VII [7] наявність КЗПГ слід досліджувати за допомогою неінвазійних тестів [37].

### Доплерівська ультрасонографія

Доплерівська ультрасонографія (ДУСГ), безумовно, корисна для оцінки кровотоку у ворітних і спланхнічних судинах, а також для візуалізації морфологічних аномалій, які існують одночасно з ПГ (наприклад, сплено-мегалія, дилатація системи ворітної вени або розвиток портосистемних колатералей). Її можна використовувати для дослідження портальної гемодинаміки шляхом вимірювання швидкості та потоку у ворітній та селезінковій венах; індексу резистентності та пульсаційного індексу печінкової, селезінкової та ниркової артерій; а також форми хвилі та індексу загасання (DI — damping index) печінкової вени [38] (рис. 5). Індекс загасання (показує зміни у формі хвилі при доплерометрії печінкових вен) відповідає гемодинамічно значущій ПГ та значенням ГПВТ [39]. Підхід до вимірювання опору селезінкової артерії за допомогою доплерівського індексу пульсації селезінки разом із портальним кровотоком також є надійним варіантом. Отримані результати сильніше корелювали зі значеннями ГПВТ, ніж будь-які інші доплерівські вимірювання. Lee зі співавт. доведено, що резистивний індекс селезінкової артерії характеризується кращою діагностичною ефективністю порівняно з жорсткістю печінки, оціненою за допомогою зсувно-хвильової еластографії [40].



**Рисунок 5.** Вимірювання індексу затухання форми хвилі печінкової вени. Індекс загасання розраховується шляхом ділення мінімальної швидкості на максимальну швидкість форми хвилі печінкової вени. **A.** У пацієнта із цирозом печінки DI становить 0,27 при градієнті венозного тиску в печінці 5 мм рт.ст. **B.** У іншого пацієнта із цирозом печінки DI становить 0,7 при ГПВТ 15 мм рт.ст. ([38], ліцензія CC BY-NC 4.0)



**Рисунок 6.** Серійні ультрасонограми з контрастним підсиленням хворого із цирозом печінки показують мікробульбашки, що з'являються в печінковій артерії (стрілки в A, B, C) через 23 секунди (13 секунд після ін'єкції контрасту) і печінковій вені (відкриті стрілки у D, E, F) на 27-й секунд. G. Час надходження до печінкової артерії та венозної крові становить 13 та 17 секунд відповідно, що призводить до внутрішньопечінкового проходження 4 секунди ([44], ліцензія CC BY-NC 4.0)



Однак деякі дослідження щодо користі ДУСГ для оцінки ПГ продемонстрували суперечливі результати у пацієнтів із цирозом печінки, і ці дослідження розглядаються як такі, що не мають достатньої чутливості або специфічності для заміни ГПВТ у клінічній практиці [41]. Крім того, спостерігалася значна варіабельність у різних дослідженнях, і були відзначені невеликі їх розміри. У сукупності наявні дані не дають переконливих результатів, щоб рекомендувати ДУСГ як надійну альтернативу ГПВТ [42].

### Контрастно підсилена ультразвунографія

Винахід мікробульбашкових ультразвукових контрастних речовин (UCA — microbubble ultrasound contrast agent), що складаються з інкапсульованих мікробульбашок, і вдосконалення технології візуалізації призвели до можливості використання контрастно підсиленої ультразвунографії (КПУСГ) для оцінки гемодинаміки та анатомічних структур у реальному часі. Час проходження, визначений як середній інтервал часу, необхідний для переміщення бульбашок з однієї судини в іншу, є репрезентативним параметром гемодинаміки мікробульбашок [43] (рис. 6).

Два дослідження показали вплив часу прибуття до печінкової вени (HVAT — hepatic vein arrival time) за допомогою КПУСГ з SonoVue; площа під кривою при ROC-аналізі (AUROC) становила 0,973 при граничному значенні 14 с для ГПВТ > 10 мм рт.ст. із чутливістю 92,7 %, специфічністю 86,7 %, позитивним прогнозним значенням 90,5 %, негативним прогнозним значенням 89,7 %, позитивним коефіцієнтом правдоподібності 6,95, негативним коефіцієнтом правдоподібності 0,08 [45] і AUROC 0,72 при граничному значенні 19 с для ГПВТ > 12 мм рт.ст. з чутливістю 88,9 % і специфічністю від 58,1 до 62,8 %. Однак час внутрішньопечінкового проходження забезпечив набагато кращу діагностичну ефективність для ГПВТ > 12 мм рт.ст., AUROC 0,94, чутливість 85,3–91,2 % і специфічність 77,8–88,9 % із граничним значенням 6 с, ймовірно, через виключення впливу системного кровообігу [44].

Циркуляція селезінки також була ефективною для прогнозування ГПВТ, і КПУСГ із Sonazoid виявила, що час пікового посилення (час інтервалу від початку контрасту в селезінковій артерії до часу досягнення максимального рівня інтенсивності в селезінковій вені) відображає тяжкість ПГ, AUROC 0,76 для ГПВТ ≥ 10 мм рт.ст. при граничному значенні 13,5 с і AUROC 0,76 для ГПВТ ≥ 12 мм рт.ст. при граничному значенні 14,5 с [46].

Незважаючи на ці багатообіцяючі дані, вимірювання часу проходження за допомогою КПУСГ більше підходить для використання як додатковий або скринінговий інструмент, а не як заміняючий ГПВТ [47].

Shi зі співавт. запропонували методику з використанням мікробульбашок як датчиків для оцінки змін навколишнього тиску, що називається субгармонійним оцінюванням тиску (SHAPE — subharmonic-aided pressure estimation) [48]. Застосування SHAPE з використанням мікробульбашок перфлутану охарактеризувало досить хорошу кореляцію зі значеннями ГПВТ. Цей метод підтверджено у великому багатоцентрово-

му дослідженні в США (NCT02489045) [40]. Пацієнти з підвищеним ризиком варикозної кровотечі (ГПВТ ≥ 12 мм рт.ст.) мали вищий середній градієнт SHAPE порівняно з особами з нижчими значеннями ГПВТ ( $0,79 \pm 2,53$  dB проти  $-4,95 \pm 3,44$  dB;  $p < 0,01$ ). Чутливість становила 90 %, а специфічність — 80 %. Градієнт SHAPE між ворітною та печінковою венами добре корелював зі значеннями ГПВТ ( $r = 0,68$ ). Незважаючи на те, що ця методика оцінює локальний артеріальний тиск за допомогою мікробульбашок як датчиків, вона все ще потребує перевірки у більших когортах [47].

### Еластографія

Вимірювання жорсткості печінки (ЖП, liver stiffness) і жорсткості селезінки (ЖС, spleen stiffness) пропонує цінні альтернативи для виявлення та моніторингу КЗПГ. І ЖП, і ЖС добре корелюють з ГПВТ, з пороговими значеннями ЖП > 20–25 кПа та ЖС > 40–45 кПа, що вказує на високу ймовірність КЗПГ [15].

Жорсткість печінки, яка виміряна транзиторною еластографією (ТЕ) (Fibroscan), широко використовується в клінічній практиці та може допомогти в діагностиці КЗПГ. У метааналізі 11 досліджень чутливість ЖП становила 87,5 %, а специфічність — 85,3 % для діагностики КЗПГ з площею під кривою в ROC-аналізі (AUROC) 0,9 [49]. Порогове значення 21 кПа має більше ніж 90% специфічність для діагностики КЗПГ [50]. Жорсткість печінки нижче від 15 кПа та кількість тромбоцитів вище від 150 000 можуть точно виключити КЗПГ при більшості етіологій хронічного захворювання печінки. На підставі критеріїв Baveno VII у пацієнтів із хронічною хворобою печінки, пов'язаною з вірусом, алкоголем і компенсованою НАЖХП без ожиріння, ЖП вище від 25 кПа є достатньою для визначення КЗПГ [7]. Проте, як було продемонстровано у дослідженні ANTI-CIRATE, жорсткість печінки між 20 і 25 кПа і кількість тромбоцитів нижче за 150 000 також були достатніми для визначення КЗПГ [51]. Однак у пацієнтів із ожирінням і НАЖХП жорсткість печінки, яка становить 25 кПа, має лише 62,8% позитивне прогностичне значення в діагностиці КЗПГ. Для цих пацієнтів була запропонована нова модель, яка включає індекс маси тіла та номограму для кращого прогнозування КЗПГ [52].

Інші методи еластографії, як-от двовимірна еластографія зсувної хвилі, мають чудову чутливість і специфічність для діагностики КЗПГ [53]. Однак їх використання обмежене значною неоднорідністю в порогових показниках, техніках і протоколах для діагностики в кожному центрі [53].

Найкраща кореляція між ГПВТ і вимірюванням жорсткості печінки спостерігається, коли значення градієнта знаходиться в межах від 5 до 12 мм рт.ст. Однак коли ПГ стає серйознішою, кореляція між жорсткістю печінки та ГПВТ втрачається; у цих випадках вимірювання жорсткості селезінки є надійнішим маркером ПГ, а також предиктором декомпенсації печінки [6]. Значні зміни в архітектурі селезінки були використані для оцінки ступеня ПГ [54]. Вимірювання ЖС добре корелює з наявністю варикозного розширення вен стравоходу та КЗПГ, як показано в метааналізі 32 досліджень

[55]. Жорсткість селезінки  $< 21$  кПа виключає КЗПГ, тоді як значення  $\geq 50$  кПа підтверджує [7]. Однак для ЖС потрібен спеціальний пристрій, і вона може не замінити добре перевірене вимірювання ЖП, яке легко доступне у більшості великих центрів [56].

### Томографія

Хоча деякі дослідження показали, що комп'ютерна томографія (КТ) може передбачити ГПВТ, ця методика має недолік, оскільки вимагає іонізуючого випромінювання.

Методом візуалізації для виявлення КЗПГ є оцінка вузлуватості поверхні печінки (liver surface nodularity) при КТ [57]. У ретроспективному дослідженні кількісна оцінка нодулярності поверхні печінки на підставі КТ-зображень корелювала з ГПВТ ( $r = 0,75$ ,  $P < 0,001$ ) [57].

У суб'єктів із цирозом печінки кліренс селезінки, визначений за допомогою КТ перфузійної візуалізації, характеризувався чудовою ефективністю розпізнавання значення ГПВТ  $\geq 12$  мм рт.ст. (чутливість 94 %, специфічність 100 %) [58].

У проспективному дослідженні (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT02842697) Qi зі співавт. розробили модель для оцінки ГПВТ за допомогою КТ-ангіографічних зображень, яка називається віртуальним ГПВТ. Результати показали, що віртуальний ГПВТ корелює з інвазійним ( $r = 0,61$ ,  $P = 0,001$ ) [59]. Однак інтерпретація віртуального ГПВТ займала відносно багато часу (приблизно 2,5 години для кожного випадку) у їхньому дослідженні, і кількість пацієнтів без КЗПГ була невеликою. Таким чином, клінічне застосування віртуального ГПВТ слід вивчати далі.

Показники гемодинаміки, отримані при магнітно-резонансній томографії (МРТ), корелюють зі значеннями ГПВТ. Гоцуа зі співавт. довели, що непарний потік, визначений на МРТ, добре корелює зі значеннями ГПВТ (AUC 0,96) в осіб із цирозом печінки внаслідок гепатиту С або алкоголю [60]. У багатоцентровому дослідженні Palaniyappan зі співавт. показали, що прогностична модель, включно зі швидкістю селезінкової артерії, суттєво корелює зі значеннями ГПВТ і характеризує хорошу передбачуваність його у групі валідації ( $r = 0,90$ ,  $P < 0,001$ ) [61].

Chouhan зі співавт. виявили, що артеріальна фракція печінкової артерії при кавальній субтракції має значний позитивний зв'язок з ГПВТ ( $r = 0,780$ ,  $P = 0,014$ ), на підставі процедури фазово-контрастної магнітно-резонансної томографії (PCMRI — phase-contrast magnetic resonance imaging) [62]. Проте кавальна субтракція PCMRI, ймовірно, буде менш успішною у пацієнтів з аномальним печінковим венозним відтоком, як-от синдром Budd-Chiari. Крім того, необхідна більша когорта пацієнтів для подальшого дослідження того, чи можна цю техніку успішно використовувати як клінічну практичну альтернативу.

МРТ-еластографія (МРЕ) — це тип МРТ, який базується на кількісній оцінці механічних характеристик тканин за допомогою поширення зсувних хвиль [63]. У проспективній когорті, що включала 15 пацієнтів, дослідження показали, що МРЕ була пов'язана з ГПВТ

( $r = 0,377$ ,  $P = 0,02$ ) [64]. Однак обсяг дослідження був занадто малим, щоб дійти надійних висновків. Крім того, методика МРЕ доступна лише в небагатьох медичних центрах, і вона дорога порівняно з транзитною еластографією.

### Лабораторні показники

Кілька лабораторних тестів і сироваткових маркерів дозволили оцінити ПГ [65]. Hsieh зі співавт. досліджували кореляції між неінвазійними моделями і ГПВТ, включаючи фіброз-4 (FIB-4), індекс співвідношення аспартатамінотрансферази з тромбоцитами (APRI), дискримінантний бал цирозу, індекс Lok, індекс цирозу Goteborg University та показник альбумін/білірубін (ALBI) [66]. Вони виявили, що існує слабка кореляція між усіма неінвазійними маркерами та ГПВТ; показник ALBI мав найкращу кореляцію ( $r = 0,307$ ,  $P < 0,001$ ) [66].

CirrhoMeter, комбінована оцінка кількості тромбоцитів, протромбінового індексу, аспартаттрансамінази, 2-макроглобуліну, гіалуронату, сечовини, віку та статі з коефіцієнтом, відмінним від FibroMeter, також може діагностувати великі варикозні розширення вен стравоходу, які, у свою чергу, є ознакою КЗПГ [67]. Оцінка CirrhoMeter  $> 0,99$  передбачає варикозне розширення вен стравоходу високого ризику, а оцінка  $\leq 0,21$  виключає.

Співвідношення фактора von Willebrand з кількістю тромбоцитів (VITRO — von Willebrand factor to platelet counts) було вивчено як ще один неінвазійний лабораторний маркер ПГ. VITRO  $\geq 2,5$  є значущим предиктором декомпенсації та смертності у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки незалежно від етіології [68]. Однак у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, пов'язаним з гепатитом С, які досягли стійкої вірусологічної відповіді, показник VITRO  $\geq 2,1$  підвищує ризик декомпенсації.

Lim зі співавт. оцінили клінічні значення сироваткового апеліну (s-апелін), ендогенного ліганду для ангіотензиноподібного рецептора 1, як неінвазійного прогностичного показника хронічного захворювання печінки [69]. Результати показали, що s-апелін корелює з вимірюванням ГПВТ ( $r = 0,356$ ,  $P < 0,001$ ) [69]. В одному дослідженні, яке охоплювало 157 пацієнтів із цирозом печінки [70], було показано, що остеопонтин розрізняє КЗПГ (ГПВТ  $> 10$  мм рт.ст.) із чутливістю 75 % і специфічністю 63 %, а також має AUROC 0,763 за допомогою порогового значення 80 нг/мл.

Таким чином, лабораторні тести та сироваткові маркери демонструють прийнятну клінічну корисність, але багато з них недостатньо точні для діагностики ПГ і ще не готові до використання в клініці.

### Поєднані методи

Поєднання критеріїв Baveno VII (як описано вище) з ЖС  $\leq 40$  кПа/ $> 40$  кПа [71] або послідовне застосування критеріїв Baveno VII та оцінки VITRO  $\leq 1,5$  або  $\geq 2,5$  призвело до перерозподілу до 75 % раніше неклассифікованих пацієнтів у категорію виключено/включено, зберігаючи високу діагностичну точність, таким чином зменшуючи сіру зону для КЗПГ лише до 10–15 % усіх



пацієнтів з компенсованим прогресуючим хронічним захворюванням печінки [71, 72]. Найважливішим є те, що підходи на підставі ЖС та VITRO також дають можливість розрізнити пацієнтів із групи ризику та тих, хто не має ризику першої печінкової декомпенсації [71, 72]. Послідовне застосування може бути особливо важливим для виявлення пацієнтів групи ризику з КЗПГ, які пропускаються лише ЖП. Хоча граничне значення  $\geq 25$  кПа зазвичай схвалюється для всіх етіологій, оптимальне порогове значення для КЗПГ може відрізнитися залежно від причини [73, 74], спонукаючи до інших неінвазійних методів, таких як ЖС/VWF/VITRO, які краще відображають динамічний компонент ПГ [75].

## Висновки

ГПВТ відображає тяжкість захворювання та має сильну прогностичну цінність щодо виживання та декомпенсації у пацієнтів із цирозом печінки. Крім того, повторні вимірювання ГПВТ надають інформацію про відповідь на медикаментозне лікування для зниження портального тиску та є важливим інструментом для розробки ліків для ПГ. Хоча визначення ГПВТ є золотим стандартом для оцінки ПГ, однак метод є інвазійним і вимагає досвіду, тому його використання в повсякденній клінічній практиці та за межами центрів третього рівня обмежене. За останнє десятиліття було отримано вагомі докази на підтримку використання неінвазійних методів, як-от еластографія, МРТ і КТ, різновиди ультразвукографії, лабораторні показники, для визначення КЗПГ. Хоча шлях до неінвазійного вимірювання портального тиску ще довгий, ці методи мають великий потенціал щодо великої різноманітності клінічного застосування, і подальший розвиток може призвести до їх широкого клінічного застосування в майбутньому, особливо при їх поєднанні.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Внесок авторів.** Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

## Список літератури

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 245–266.
2. de Franchis R., Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 743–752.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69. P. 406–460.
4. Sauerbruch T., Schierwagen R., Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res.* 2018. Vol. 7. F1000 Faculty Rev-533.
5. Bosch J., Abraldes J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 6. P. 573–582.
6. Turco L., Garcia-Tsao G. Portal hypertension: pathogenesis and diagnosis. *Clin. Liver Dis.* 2019. Vol. 23. P. 573–587.
7. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C., Baveno VII Faculty. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022. Vol. 76. P. 959–974.
8. Boyer T.D., Triger D.R., Horisawa M., et al. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology.* 1977. Vol. 72. P. 584–589.
9. Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abraldes J.G. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2006. Vol. 26. P. 348–362.
10. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017. Vol. 65. P. 310–335.
11. Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G., et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. P. 481–488.
12. Berzigotti A., Reig M., Abraldes J.G., et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015. Vol. 61. P. 526–536.
13. Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R., et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J. Hepatol.* 2008. 48(2). 229–36.
14. Ripoll C., Banares R., Rincon D., et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology.* 2005. Vol. 42. P. 793–801.
15. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatol. Commun.* 2022. Vol. 6. P. 950–964.
16. Leung J.C., Loong T.C., Pang J., et al. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol. Int.* 2018. Vol. 12(Suppl. 1). P. 44–55.
17. Myers J.D., Taylor W.J. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation.* 1956. Vol. 13. P. 368–380.
18. Simonetto D.A., Liu M., Kamath P.S. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94. P. 714–726.
19. Kulkarni A.V., Rabiee A., Mohanty A. Management of Portal Hypertension. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022. Vol. 12. P. 1184–1199.
20. Suk K.T. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2014. Vol. 20. P. 6–14.
21. Thalheimer U., Leandro G., Samonakis D.N., et al. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig. Liver Dis.* 2005. Vol. 37. P. 601–608.
22. Sanyal A.J., Harrison S.A., Ratziu V., et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019. Vol. 70. P. 1913–1927.
23. Ferrusquia-Acosta J., Bassegoda O., Turco L., et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure

- in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74. P. 811-818.
24. Bassegoda O., Olivas P., Turco L., et al. Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 20. P. 2276-2286.e6.
  25. De Gottardi A., Sempoux C., Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *J. Hepatol.* 2022. Vol. 77. P. 1124-1135.
  26. Kern A., Arlukowicz T., Bojko K., et al. The Role of Invasive and Non-Invasive Measurements of HvpG in Decision Making in Patients with Portal Hypertension and Esophageal Varices. *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74. P. 321-326.
  27. Abraldes J.G., Sarlieve P., Tandon P. Measurement of portal pressure. *Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 18. P. 779-792.
  28. Reverter E., Blasi A., Abraldes J.G., et al. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2014. Vol. 34. P. 16-25.
  29. Huang J.Y., Samarasena J.B., Tsujino T., Chang K.J. EUS-guided portale pressure gradient measurement with a novel 25-gauge needle device versus transjugular approach: a comparison animal study. *Gastrointest. Endosc.* 2016. Vol. 84. P. 358-362.
  30. Huang J.Y., Samarasena J.B., Tsujino T., et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study. *Gastrointest. Endosc.* 2017. Vol. 85. P. 996-1001.
  31. Samarasena J.B., Chang K.J. Endoscopic Ultrasound-Guided Portal Pressure Measurement and Interventions. *Clin. Endosc.* 2018. Vol. 51. P. 222-228.
  32. Hashimoto R., Chang K.J. Endoscopic ultrasound guided hepatic interventions. *Dig. Endosc.* 2021. Vol. 33. P. 54-65.
  33. Choi A.Y., Chang K.J., Samarasena J.B., et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Porto-systemic Pressure Gradient Measurement Correlates with Histological Hepatic Fibrosis. *Dig. Dis. Sci.* 2022. Vol. 67. P. 5685-5692.
  34. Hajifathalian K., Westerveld D., Kaplan A., et al. Simultaneous EUS-guided portosystemic pressure measurement and liver biopsy sampling correlate with clinically meaningful outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2022. Vol. 95. P. 703-710.
  35. Choi A.Y., Kolb J., Shah S., et al. Endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient with liver biopsy: 6 years of endo-hepatology in practice. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 37. P. 1373-1379.
  36. Gupta I., Fenkel J.M., Eisenbrey J.R., et al. A Noninvasive Ultrasound Based Technique to Identify Treatment Responders in Patients with Portal Hypertension. *Acad. Radiol.* 2021. Vol. 28 (Suppl. 1). S128-S137.
  37. Mandorfer M., Hernández-Gea V., García-Pagán J.C., Reiberger T. Noninvasive Diagnostics for Portal Hypertension: A Comprehensive Review. *Semin. Liver Dis.* 2020. Vol. 40. P. 240-255.
  38. Kim G., Cho Y.Z., Baik S.K., Kim M.Y., et al. The accuracy of ultrasonography for the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis: a systematic review. *Korean J. Radiol.* 2015. Vol. 16. P. 314-324.
  39. Samarasena J.B., Chang K.J. Endoscopic Ultrasound-Guided Interventions for the Measurement and Treatment of Portal Hypertension. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2019. Vol. 29. P. 311-320.
  40. Lee C.M., Jeong W.K., Lim S., et al. Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis: Splenic Arterial Resistive Index versus Liver Stiffness Measurement. *Ultrasound Med. Biol.* 2016. Vol. 42. P. 1312-1320.
  41. Vizzutti F., Arena U., Rega L., et al. Performance of Doppler ultrasound in the prediction of severe portal hypertension in hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Liver Int.* 2007. Vol. 27. P. 1379-1388.
  42. Maruyama H., Yokosuka O. Ultrasonography for Noninvasive Assessment of Portal Hypertension. *Gut Liver.* 2017. Vol. 11. P. 464-473.
  43. Maruyama H., Shiha G., Yokosuka O., et al. Non-invasive assessment of portal hypertension and liver fibrosis using contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol. Int.* 2016. Vol. 10. P. 267-276.
  44. Jeong W.K., Kim T.Y., Sohn J.H., et al. Severe portal hypertension in cirrhosis: evaluation of perfusion parameters with contrast-enhanced ultrasonography. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. e0121601.
  45. Kim M.Y., Suk K.T., Baik S.K., et al. Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatology.* 2012. Vol. 56. P. 1053-1062.
  46. Shimada T., Maruyama H., Kondo T., et al. Impact of splenic circulation: non-invasive microbubble-based assessment of portal hemodynamics. *Eur. Radiol.* 2015. Vol. 25. P. 812-820.
  47. Xu G., Li F., Mao Y. Portal pressure monitoring-state-of-the-art and future perspective. *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7. P. 583.
  48. Shi W.T., Forsberg F., Raichlen J.S., et al. Pressure dependence of subharmonic signals from contrast microbubbles. *Ultrasound Med. Biol.* 1999. Vol. 25. P. 275-283.
  49. You M.W., Kim K.W., Pyo J., et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound Med. Biol.* 2017. Vol. 43. P. 59-68.
  50. Bureau C., Metivier S., Peron J.M., et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. P. 1261-1268.
  51. Abraldes J.G., Bureau C., Stefanescu H., et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: the "Anticipate" study. *Hepatology.* 2016. Vol. 64. P. 2173-2184.
  52. Pons M., Augustin S., Scheiner B., et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 116. P. 723-732.
  53. Suh C.H., Kim K.W., Park S.H., et al. Shear Wave Elastography as a Quantitative Biomarker of Clinically Significant Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2018. Vol. 210. W185-W195.
  54. Colecchia A., Montrone L., Scaioi E., et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143. P. 646-654.
  55. Hu X., Huang X., Hou J., Ding L., et al. Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2021. Vol. 31. P. 2392-2404.
  56. Dajti E., Alemanni L.V., Marasco G., et al. Approaches to the Diagnosis of Portal Hypertension: Non-Invasive or Invasive Tests? *Hepat. Med.* 2021. Vol. 13. P. 25-36.
  57. Sartoris R., Rautou P.E., Elkrief L., et al. Quantification of liver surface nodularity at CT: utility for detection of portal hypertension. *Radiology.* 2018. Vol. 289. P. 698-707.
  58. Talakic E., Schaffellner S., Kniepeiss D., et al. CT perfusion imaging of the liver and the spleen in patients with cirrhosis: Is there

a correlation between perfusion and portal venous hypertension? *Eur. Radiol.* 2017. Vol. 27. P. 4173-4180.

59. Qi X., An W., Liu F., et al. Virtual Hepatic Venous Pressure Gradient with CT Angiography (CHESS 1601): A Prospective Multi-center Study for the Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension. *Radiology.* 2019. Vol. 290. P. 370-377.

60. Gouya H., Grabar S., Vignaux O., et al. Portal hypertension in patients with cirrhosis: indirect assessment of hepatic venous pressure gradient by measuring azygos flow with 2D-cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2016. Vol. 26. P. 1981-1990.

61. Palaniyappan N., Cox E., Bradley C., et al. Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 1131-1139.

62. Chouhan M.D., Mookerjee R.P., Bainbridge A., et al. Caval Subtraction 2D Phase-Contrast MRI to Measure Total Liver and Hepatic Arterial Blood Flow: Proof-of-Principle, Correlation with Portal Hypertension Severity and Validation in Patients with Chronic Liver Disease. *Invest. Radiol.* 2017. Vol. 52. P. 170-176.

63. Huwart L., Sempoux C., Vicaut E., et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. P. 32-40.

64. Gharib A.M., Han M.A.T., Meissner E.G., et al. Magnetic Resonance Elastography Shear Wave Velocity Correlates with Liver Fibrosis and Hepatic Venous Pressure Gradient in Adults with Advanced Liver Disease. *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. 2067479.

65. Ravaioli F., Montagnani M., Lisotti A., et al. Noninvasive assessment of portal hypertension in advanced chronic liver disease: an update. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018. Vol. 2018. 4202091.

66. Hsieh Y.C., Lee K.C., Wang Y.W., et al. Correlation and prognostic accuracy between noninvasive liver fibrosis markers and portal pressure in cirrhosis: Role of ALBI score. *PLoS One.* 2018. Vol. 13. e0208903.

67. Calès P., Sacher-Huvelin S., Valla D., et al. Large oesophageal varice screening by a sequential algorithm using a cirrhosis

blood test and optionally capsule endoscopy. *Liver Int.* 2018. Vol. 38. P. 84-93.

68. Schwarzer R., Reiberger T., Mandorfer M., et al. The von Willebrand Factor antigen to platelet ratio (VITRO) score predicts hepatic decompensation and mortality in cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 55. P. 533-542.

69. Lim Y.L., Choi E., Jang Y.O., et al. Clinical Implications of the Serum Apelin Level on Portal Hypertension and Prognosis of Liver Cirrhosis. *Gut Liver.* 2016. Vol. 10. P. 109-116.

70. Bruha R., Jachymova M., Petrtyl J., et al. Osteopontin: a non-invasive parameter of portal hypertension and prognostic marker of cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. P. 3441-3450.

71. Dajti E., Ravaioli F., Marasco G., et al. A Combined Baveno VII and Spleen Stiffness Algorithm to Improve the Noninvasive Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 117. P. 1825-1833.

72. Jachs M., Hartl L., Simbrunner B., et al. The Sequential Application of Baveno VII Criteria and VITRO Score Improves Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022 Oct 14. S1542-3565(22)00957-0.

73. Ryu S.R., Yoo J.J., Kang S.H., et al. The cut-off value of transient elastography to the value of hepatic venous pressure gradient in alcoholic cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021. Vol. 27. P. 197-206.

74. Kim B.K. The cutoff of transient elastography for the evaluation of portal hypertension should be different according to the etiology? *Clin. Mol. Hepatol.* 2021. Vol. 27. P. 91-93.

75. Königshofer P., Hofer B.S., Brusilovskaya K., et al. Distinct structural and dynamic components of portal hypertension in different animal models and human liver disease etiologies. *Hepatology.* 2022. Vol. 75. P. 610-622.

Отримано/Received 20.06.2023

Рецензовано/Revised 25.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2023 ■

#### Information about authors

S. Chooklin, MD, DrSc, professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>  
S. Chuklin, MD, surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest or financial interests in the preparation of this article.

**Authors' contribution.** S. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, overall editing; S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin  
Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

### Methods for assessing portal hypertension

**Abstract.** Many researchers and clinicians have taken the value of hepatic venous pressure gradient (HVPG) as an essential prognostic factor in subjects with chronic liver diseases. HVPG  $\geq 10$  mmHg indicates the presence of clinically significant portal hypertension, the main predictor of the risk of variceal bleeding, hepatic decompensation, and mortality. However, HVPG measurement is invasive and requires high expertise, so its routine use outside tertiary care centers or clinical trials is limited. Clinically significant portal hypertension

also might be detected using non-invasive options such as ultrasonography, elastography, magnetic resonance imaging, and indices derived from laboratory parameters. Our review aims to present the feasibility and applicability of HVPG in modern clinical practice in patients with liver cirrhosis, including invasive and non-invasive methods, based on literary sources from the MEDLINE database.

**Keywords:** portal hypertension; hepatic venous pressure gradient; clinically significant portal hypertension; diagnosis; review



УДК 618.33-616-053.2-056.54-612.172

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1619>Ляхно І.В.<sup>1</sup>, Мартиненко О.В.<sup>2</sup>, Раймонді Ж.<sup>3</sup>, Шульгін В.І.<sup>4</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна<sup>3</sup>Університет Ла Сапієнца, м. Рим, Італія<sup>4</sup>Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», м. Харків, Україна

## Перспективи вивчення деяких електрофізіологічних параметрів у діагностиці затримки росту плода

**Резюме. Актуальність.** Затримка росту плода є клінічним синдромом, що має несприятливі проєкції як на перинатальні наслідки, так і на здоров'я людини в дорослому житті. Традиційні підходи до діагностики цього синдрому базуються на ультразвуковій біометрії та доплерометрії матково-плацентарного і плодово-пуховинного кровотоку. Апаратура, яка використовується для таких досліджень, є дуже дорогою, а підготовка кваліфікованого спеціаліста займає тривалий час. Неінвазивна електрокардіографія дає можливість оцінювати показники варіабельності серцевого ритму плода і морфологічні параметри комплексу *pQRST*. **Метою** роботи було встановлення показників варіабельності серцевого ритму і морфологічних параметрів за даними неінвазивної електрокардіографії плода, які можна використати для діагностики затримки росту плода. **Матеріали та методи.** У роботі взяли участь 220 вагітних жінок віком від 18 до 40 років у терміні 24–41 тиждень. Усіх обстежених пацієнток було розподілено на дві групи. До I групи було віднесено 108 жінок із затримкою росту плода, а до II групи — 112 вагітних зі здоровими плодами. Реєстрацію електрокардіограми плода здійснювали в абдомінальному відведенні протягом 30–60 хвилин. **Результати.** Проведена робота дозволила встановити наявність статистично вірогідних змін деяких показників варіабельності серцевого ритму на тлі затримки росту плода: *SI*, *TP*, *AC/DC*, *LF*, співвідношення *LF/HF*, а також параметрів морфології: тривалості *QTc*, ширини комплексу *QRS* і співвідношення *T/QRS*. Отримані дані демонстрували порушення вегетативної регуляції на тлі затримки росту плода і відображали напругу регуляторних систем, а саме ступінь домінування активності центральних механізмів регуляції над автономними. Порушення процесів де- і реполяризації були наслідком ремоделювання міокарда плода під впливом ішемії. **Висновки.** Розробка алгоритмів діагностики затримки росту плода за допомогою неінвазивної електрокардіографії потребує подальшого тестування таких показників: *SI*, *TP*, *AC/DC*, *LF*, *LF/HF*, тривалості *QTc*, ширини комплексу *QRS* і співвідношення *T/QRS*. **Ключові слова:** затримка росту плода; неінвазивна електрокардіографія плода; варіабельність серцевого ритму

### Вступ

Затримка росту плода (ЗРП) справляє негативний вплив на стан здоров'я новонародженого, а також значно підвищує серцево-судинну захворюваність у дорослому віці [1]. У ЗРП може бути багато причин, і можна думати про різні чинники патогенезу цієї патології. Проте найбільш зрозумілим є взаємозв'язок з дисфункцією плаценти. Досить часто ЗРП виникає на

тлі прееклампсії з раннім початком [2]. Тому більшість діагностичних підходів, окрім ультразвукової біометрії, передбачають проведення доплерометрії кровотоку матково-плацентарного і плодово-пуховинного кіл гемодинаміки [3]. Ультразвукова апаратура, яка використовується для таких досліджень, є дуже дорогою, а підготовка кваліфікованого спеціаліста займає тривалий час. Це особливо важливо в умовах гуманітарної кри-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ляхно Ігор Вікторович, д.м.н., професор, в.о. завідувача кафедри акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: [iv.lakhno@knu.edu.ua](mailto:iv.lakhno@knu.edu.ua)For correspondence: Igor Lakhno, MD, PhD, Professor, Head of Department of obstetrics and gynecology 3, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: [iv.lakhno@knu.edu.ua](mailto:iv.lakhno@knu.edu.ua)

Full list of authors information is available at the end of the article.



зи, яка виникла в Україні на тлі вторгнення російських військ [4]. Отже, пошук недорогих неінвазивних методів дослідження стану плода і діагностики відхилень у його розвитку є дуже актуальним.

Останнім часом все більше з'являється даних про можливість використання для діагностики ЗРП показників, отриманих шляхом реєстрації серцевої діяльності плода. Безумовно, визначення варіабельності серцевого ритму плода (BCP) є відомим підходом як до оцінки функціонального стану плода, так і до вивчення розвитку автономної нервової регуляції в процесі його неврологічного дозрівання [5]. На сьогодні практично використовують лінійні й нелінійні показники BCP, а також метод оцінки схильності до прискорень і уповільнень серцевого ритму (англ. acceleration capacity/ deceleration capacity (AC/DC) — схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій) на основі аналізу фазово-випрямлених сигналів [6]. Відомі зміни деяких показників BCP на тлі ЗРП [7].

Неінвазивна електрокардіографія (ЕКГ) плода є перспективним методом моніторингу, який дозволяє отримувати як показники BCP, так і морфологічні параметри комплексу rQRST [8]. На тлі ЗРП деякими дослідниками відзначені зміни тривалості інтервалу QT, комплексу QRS і співвідношення T/QRS [9, 10]. Ці зміни можуть бути пов'язані з порушенням процесів деполяризації, ремоделюванням міокарда та ішемією серцевого м'яза плода.

**Метою** роботи було встановлення показників BCP і морфологічних параметрів за даними неінвазивної ЕКГ плода, які можна використати для діагностики ЗРП.

## Матеріали та методи

У роботі взяли участь 220 вагітних жінок віком від 18 до 40 років у термін 24–41 тиждень. Усіх обстежених пацієнток було розподілено на дві групи. До I групи було віднесено 108 жінок із ЗРП, а до II групи — 112 вагітних зі здоровими плодами. Діагноз ЗРП був встановлений на підставі зниження біометричних показників плода менше за 10-й перцентиль за даними ультразвукового дослідження. Усіх обстежених жінок було також розподілено відповідно до терміну вагітності: 24–27, 28–29, 30–34, 35–37, 38–41 тиждень. Відповідно до цього кількість пацієнток у I і II групі становила 21 і 22, 20 і 20, 20 і 21, 22 і 24, 25 і 25 відповідно. Дослідження було виконано в межах науково-дослідної роботи 0122U200400 «Розробка апаратури і програмного забезпечення холтеровської системи фетального моніторингу» на базі комунального некомерційного підприємства «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради. Усі пацієнтки були проінформовані про методологію, мету та умови проведення роботи. У роботі не брали участь пацієнтки з генетичними аномаліями або вадами розвитку плода, багатоплідною вагітністю і тяжкою екстрагенітальною патологією.

Вивчення показників BCP і морфологічних параметрів ЕКГ плода проводили за допомогою обладнання CardiolaB Baby Card (НТЦ «ХАІ Медика», Україна). Реєстрацію ЕКГ плода здійснювали у абдомінальному відведенні протягом 30–60 хвилин. Серед усіх можли-

вих отриманих показників BCP увагу в даній роботі приділили лише тим, які мали відмінності по групах: SDNN (англ. standard deviation of normal to normal intervals — стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN); SI (англ. stress index — стресовий індекс;  $SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$ ;  $Var = NN_{max} - NN_{min}$ , де AMo — найчастіше значення NN інтервалу в найвищому стовпчику на гістограмі), TP (англ. total power — загальна потужність), LF (англ. low frequency — низькі частоти), LF/HF (англ. low frequency/high frequency — низькі частоти/високі частоти), AC/DC (англ. acceleration capacity/deceleration capacity — схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій) [11].

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою пакета програм для медико-біологічних досліджень (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## Результати

Нами були встановлені відмінності значень лінійних і нелінійних показників BCP плода, а також схильності до акцелерацій і децелерацій на основі аналізу фазово-випрямлених сигналів (табл. 1, 2). Відповідно до зазначених термінів вагітності в плодів із ЗРП відмічалося зменшення SDNN, TP, LF і AC/DC і значне підвищення SI, що характеризувало пригнічення автономної нервової регуляції. При цьому статистично значущими були відмінності SDNN у терміни 24–34 тижні і 38–41 тиждень, SI, TP, AC/DC — протягом усього періоду з 24-го до 41-го тижня, LF — з 24-го до 37-го тижнів, співвідношення LF/HF або симпатовагального балансу — з 24-го до 34-го тижнів вагітності. Отримані дані демонстрували порушення вегетативної регуляції на тлі ЗРП і відображали напругу регуляторних систем, а саме ступінь домінування активності центральних механізмів регуляції над автономними. Це мало свідчити про пригнічення загальної потужності і парасимпатичної ланки на тлі відносного переважання симпатичної ланки автономної нервової регуляції в плодів I групи.

Результати вивчення морфологічних характеристик ЕКГ плода в обстеженого контингенту наведено в табл. 3. Відзначалося вкорочення майже всіх інтервалів і зниження амплітуди зубців комплексу rQRST. Проте статистично значущими були лише відмінності тривалості QTc у терміни 30–34, 35–37 і 38–41 тиждень, ширини комплексу QRS у термін 38–41 тиждень і співвідношення T/QRS у терміни 28–29, 30–34, 35–37 і 38–41 тиждень. Ці дані вказують на порушення процесів деполяризації, а також ішемію міокарда плода.

## Обговорення

Неінвазивна ЕКГ плода має декілька широковідомих технологічних обмежень у використанні [12–14]. Тому ми маємо на цьому зупинитися окремо. Слід зазначити, що якщо при вимірюванні параметрів BCP обробка виконувалась практично повністю в автоматичному режимі роботи програми, то при вимірюванні часових параметрів ЕКГ плода в деяких випадках доводилось виконувати ручну корекцію даних і результатів вимірювань. Це пов'язано з тим, що на деяких записах,

особливо виконаних у період з 28-го по 33-й тиждень вагітності, відношення сигнал/шум у зареєстрованих абдомінальних сигналах виявлялось недостатньо високим [15]. І якщо для виділення переважно єдиного незалежного компонента ЕКГ, який у подальшому використовувався для аналізу серцевого ритму плода, цього співвідношення сигнал/шум було, як правило,

достатньо, то для виділення з абдомінальної суміші багатоканальної ЕКГ плода з потрібною якістю цього співвідношення сигнал/шум часто не вистачало [16].

У зв'язку з цим на деяких записах доводилося коригувати положення інтервалу усереднення QRS-комплексу ЕКГ плода і його тривалість, яка за замовчуванням у програмі становить 30 секунд. Така корекція

**Таблиця 1. Параметри ВСП плода для групи з діагностованою ЗРП і групи зі здоровими плодами на різних термінах вагітності**

Параметр ВСП	ЗРП (I група)					Здорові плоди (II група)				
	Термін вагітності, тижнів					Термін вагітності, тижнів				
	24–27 n = 21	28–29 n = 20	30–34 n = 20	35–37 n = 22	38–41 n = 25	24–27 n = 22	28–29 n = 20	30–34 n = 21	35–37 n = 24	38–41 n = 25
SDNN, ms	10 ± 6 P <sub>1</sub> = 0,0346*	11 ± 5 P <sub>2</sub> = 0,0031*	12 ± 5 P <sub>3</sub> = 0,0144*	14 ± 6 P <sub>4</sub> = 0,0973	14 ± 6 P <sub>5</sub> = 0,0050*	14 ± 6	16 ± 5	16 ± 5	17 ± 6	19 ± 6
SI, c.u.	2190 ± 720 P <sub>1</sub> = 0,0354*	1690 ± 427 P <sub>2</sub> = 0,0005*	1450 ± 301 P <sub>3</sub> = 0,0001*	1190 ± 251 P <sub>4</sub> < 0,0001*	1100 ± 219 P <sub>5</sub> < 0,0001*	1617 ± 620	1190 ± 407	940 ± 345	790 ± 261	650 ± 118
TP, ms <sup>2</sup>	103 ± 55 P <sub>1</sub> < 0,0001*	122 ± 47 P <sub>2</sub> < 0,0001*	149 ± 59 P <sub>3</sub> < 0,0001*	183 ± 79 P <sub>4</sub> < 0,0001*	196 ± 102 P <sub>5</sub> < 0,0001*	215 ± 65	242 ± 77	276 ± 79	332 ± 92	354 ± 117
LF, ms <sup>2</sup>	33 ± 12 P <sub>1</sub> < 0,0001*	22 ± 13 P <sub>2</sub> < 0,0001*	34 ± 19 P <sub>3</sub> < 0,0001*	48 ± 27 P <sub>4</sub> = 0,0116*	55 ± 37 P <sub>5</sub> = 0,1390	66 ± 15	63 ± 19	68 ± 21	69 ± 29	73 ± 47
LF/HF	11 ± 3 P <sub>1</sub> = 0,0014*	5 ± 3 P <sub>2</sub> < 0,0001*	10 ± 5 P <sub>3</sub> = 0,0144*	11 ± 4 P <sub>4</sub> = 1,0000	13 ± 5 P <sub>5</sub> = 0,1249	16 ± 6	13 ± 5	14 ± 5	11 ± 4	11 ± 4

**Примітки:** тут і в табл. 2, 3: \* — відмінності статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );  $p_1$  — порівняння показників I і II групи в термін 24–27 тижнів вагітності;  $p_2$  — порівняння показників I і II групи в термін 28–29 тижнів вагітності;  $p_3$  — порівняння показників I і II групи в термін 30–34 тижнів вагітності;  $p_4$  — порівняння показників I і II групи в термін 35–37 тижнів вагітності;  $p_5$  — порівняння показників I і II групи в термін 38–41 тиждень вагітності.

**Таблиця 2. Результати аналізу AC/DC, отримані в групі з діагностованою ЗРП і групі зі здоровими плодами**

Параметр	ЗРП (I група)					Здорові плоди (II група)				
	Термін вагітності, тижнів					Термін вагітності, тижнів				
	24–27	28–29	30–34	35–37	38–41	24–27	28–29	30–34	35–37	38–41
AC, мс	0,25 ± 0,10 P <sub>1</sub> = 0,0003*	0,27 ± 0,12 P <sub>2</sub> < 0,0001*	0,27 ± 0,15 P <sub>3</sub> < 0,0001*	0,35 ± 0,17 P <sub>4</sub> < 0,0001*	0,5 ± 0,2 P <sub>5</sub> < 0,0001*	0,64 ± 0,45	0,72 ± 0,40	0,97 ± 0,51	1,10 ± 0,55	1,21 ± 0,61
DC, мс	0,27 ± 0,12 P <sub>1</sub> = 0,0009*	0,26 ± 0,13 P <sub>2</sub> < 0,0001*	0,35 ± 0,18 P <sub>3</sub> < 0,0001*	0,36 ± 0,20 P <sub>4</sub> < 0,0001*	0,55 ± 0,25 P <sub>5</sub> < 0,0001*	0,62 ± 0,44	0,69 ± 0,41	0,98 ± 0,51	1,05 ± 0,54	1,12 ± 0,55

**Таблиця 3. Результати аналізу морфологічних параметрів ЕКГ у групі з діагностованою ЗРП і групі зі здоровими плодами на різних термінах вагітності**

Параметр	ЗРП (I група)					Здорові плоди (II група)				
	Термін вагітності, тижнів					Термін вагітності, тижнів				
	24–27 n = 21	28–29 n = 20	30–34 n = 20	35–37 n = 22	38–41 n = 25	24–27 n = 22	28–29 n = 20	30–34 n = 21	35–37 n = 24	38–41 n = 25
Ширина p, мс	52,4 ± 12,3 P <sub>1</sub> = 0,3370	52,2 ± 17,0 P <sub>2</sub> = 0,9103	55,7 ± 15,0 P <sub>3</sub> = 0,8559	60,3 ± 13,6 P <sub>4</sub> = 0,6983	61,1 ± 14,0 P <sub>5</sub> = 0,1752	48,8 ± 12,0	51,7 ± 10,0	56,5 ± 13,0	58,9 ± 9,0	66 ± 11
Тривалість rQ, мс	52,2 ± 17,0 P <sub>1</sub> = 1,0	56,4 ± 15,0 P <sub>2</sub> = 0,4892	57,4 ± 17,0 P <sub>3</sub> = 0,6141	59,3 ± 16,0 P <sub>4</sub> = 0,7292	60,3 ± 17,0 P <sub>5</sub> = 0,9301	52,2 ± 15,0	53,3 ± 13,0	54,7 ± 17,0	57,5 ± 17,0	60,7 ± 15,0
Тривалість rR, мс	105,3 ± 19,0 P <sub>1</sub> = 0,7939	108 ± 18 P <sub>2</sub> = 0,5286	112,2 ± 16,0 P <sub>3</sub> = 0,6623	118,3 ± 18,0 P <sub>4</sub> = 0,6495	119,2 ± 15,0 P <sub>5</sub> = 0,1040	104 ± 13	105 ± 11	110 ± 16	116 ± 14	126 ± 14
Тривалість QTc, с	0,39 ± 0,03 P <sub>1</sub> = 0,0718	0,41 ± 0,05 P <sub>2</sub> = 0,0940	0,44 ± 0,05 P <sub>3</sub> = 0,0013*	0,43 ± 0,04 P <sub>4</sub> < 0,0001*	0,43 ± 0,05 P <sub>5</sub> = 0,0391*	0,37 ± 0,04	0,38 ± 0,06	0,38 ± 0,06	0,37 ± 0,04	0,40 ± 0,05
Ширина QRS, мс	47,7 ± 13,0 P <sub>1</sub> = 0,4192	48,5 ± 15,0 P <sub>2</sub> = 0,4923	46,7 ± 14,0 P <sub>3</sub> = 0,9436	49,6 ± 13,0 P <sub>4</sub> = 0,4043	57,7 ± 12,0 P <sub>5</sub> = 0,0313*	44,2 ± 15,0	45,1 ± 16,0	46,4 ± 13,0	46,1 ± 15,0	48,1 ± 18,0
T/QRS	0,033 ± 0,020 P <sub>1</sub> = 0,6256	0,04 ± 0,03 P <sub>2</sub> = 1,0000	0,12 ± 0,05 P <sub>3</sub> < 0,0001*	0,13 ± 0,06 P <sub>4</sub> < 0,0001*	0,20 ± 0,08 P <sub>5</sub> < 0,0001*	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,07 ± 0,04

дозволяла вибрати для усереднення найбільш представницьку і якісну ділянку на 10-хвилинному записі. Крім цього, предметами коригування мали бути результати автоматичного розміщення програмою міток початку і кінця піку  $p$ , початку і кінця піку  $R$  і особливо кінця хвилі  $T$  як найменш вираженого на ЕКГ плода феномена. Ці корекції були потрібні, зокрема, у зв'язку з низькою амплітудою зубця  $p$ , яка зазвичай становить від кількох десятків часток мікрвольта до декількох мікрвольт, а також із зазвичай низькою амплітудою і плавним характером зміни  $T$ -хвилі ЕКГ плода [17, 18].

Нарешті, параметр  $pR$  вимірювався вручну за допомогою вимірювальних маркерів, оскільки його автоматичне вимірювання спочатку не передбачалось. На жаль, це недоліки, властиві абдомінальній технології реєстрації ЕКГ плода, і на сьогодні вони остаточно не усунені в жодній наявній на ринку медичної техніки системі, що працює за цим принципом [19].

Отже, результати нашої роботи дозволили встановити наявність статистично вірогідних змін деяких показників ВСР на тлі ЗРП:  $SI$ ,  $TP$ ,  $AC/DC$ ,  $LF$ , співвідношення  $LF/HF$ , а також параметрів морфології ЕКГ-комплексу: тривалості  $QTc$ , ширини комплексу  $QRS$  і співвідношення  $T/QRS$ . Отримані дані відображали пригнічення автономної нервової регуляції на тлі порушення живлення і травлення плода і підтверджували думку про ретардацію неврологічного розвитку при ЗРП [20]. Зниження рівня автономної нервової регуляції призводило до дезадаптації плода і порушення процесів гомеостазу [21]. Порушення процесів де- і реполяризації були наслідком ремоделювання міокарда плода під впливом ішемії [22]. Безумовно, встановлені зміни показників ЕКГ плода не є максимально специфічними для ЗРП. Вони можуть свідчити також про розвиток дистресу плода, який є частим супутником ЗРП [23, 24].

У той же час істина полягає в тому, що жоден розглянутий тут індекс не може підсумовувати сам по собі особливості патофізіологічних процесів, які призводять до ЗРП. Фактично багато контролюючих механізмів можуть впливати на частоту серцевих скорочень плода лінійно і/або нелінійно в патологічних випадках. Скоріше за все тільки багатовимірний підхід з визначенням регресійних залежностей, що враховує як лінійні, так і нелінійні параметри, дійсно може поліпшити дискримінацію здорових і патологічних плодів при ЗРП. Тобто подальшим етапом розробки діагностичних алгоритмів ЗРП за допомогою неінвазивної ЕКГ плода має стати ROC-аналіз (англ. receiver operating characteristic — робоча характеристика приймача) — аналіз графіка, що відображає співвідношення між частотою об'єктів з певним діагнозом та загальною кількістю носіїв ознаки [25].

## Висновки

Розробка алгоритмів діагностики ЗРП за допомогою неінвазивної ЕКГ плода потребує подальшого тестування наступних показників:  $SI$ ,  $TP$ ,  $AC/DC$ ,  $LF$ ,  $LF/HF$ , тривалості  $QTc$ , ширини комплексу  $QRS$  і співвідношення  $T/QRS$ .

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Benítez Marin M.J., Blasco Alonso M., González Mesa E. Prenatal Predictors of Neurobehavioral Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at 6 Years of Age: A Retrospective Cohort Study. *Children (Basel)*. 2023 Jun 1. 10(6). 997. doi: 10.3390/children10060997.
2. Kingdom J.C., Audette M.C., Hobson S.R., Windrim R.C., Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018 Feb. 218(2S). S803-S817. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.575.
3. Nardozza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017 May. 295(5). 1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
4. Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Med. Litu.* 2022. 29(2). 236-44. doi: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
5. Hoyer D., Żebrowski J., Cysarz D. et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol. Meas.* 2017 May. 38(5). R61-R88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
6. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M.W., Muggiasca M.L., Bauer A., Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG*. 2016 Nov. 123(12). 1947-1954. doi: 10.1111/1471-0528.13607.
7. Hoyer D., Schmidt A., Gustafson K.M. et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol. Meas.* 2019 Jul 3. 40(6). 064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
8. Liu B., Ridder A., Smith V. et al. Feasibility of antenatal ambulatory fetal electrocardiography: a systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2023 Dec. 36(1). 2204390. doi: 10.1080/14767058.2023.2204390.
9. Velayo C.L., Funamoto K., Silao J.N.I. et al. Evaluation of Abdominal Fetal Electrocardiography in Early Intrauterine Growth Restriction. *Front. Physiol.* 2017 Jun 26. 8. 437. doi: 10.3389/fphys.2017.00437.
10. Fuchs T. Values of T/QRS ratio in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2016 Oct 1. 44(7). 751-757. doi: 10.1515/jpm-2014-0305.
11. Lakhno I.V. The hemodynamic repercussions of the autonomic modulations in growth-restricted fetuses. *Alexandria Journal of Medicine*. 2017. 53 (4). 333-336. doi: 10.1016/j.ajme.2016.12.007.
12. Zizzo A.R., Kirkegaard I., Uldbjerg N. et al. Towards better reliability in fetal heart rate variability using time domain and spectral domain analyses. A new method for assessing fetal neurological state? *PLoS One*. 2022 Mar 1. 17(3). e0263272. doi: 10.1371/journal.pone.0263272.
13. Cao S., Xiao H., Gong G., Fang W., Chen C. Morphology extraction of fetal ECG using temporal CNN-based nonlinear adaptive noise cancelling. *PLoS One*. 2022 Dec 15. 17(12). e0278917. doi: 10.1371/journal.pone.0278917.
14. Kahankova R., Martinek R., Jaros R., Behbehani K., Mattonia A., Jezewski M., Behar J.A. A Review of Signal Processing Techniques for Non-Invasive Fetal Electrocardiography. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2020. 13. 51-73. doi: 10.1109/RBME.2019.2938061.



15. Nayak S.K., Bit A., Dey A. et al. A Review on the Nonlinear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. *J. Healthc. Eng.* 2018 May 2. 2018. 6920420. doi: 10.1155/2018/6920420.
16. Smith V., Nair A., Warty R., Sursas J.A., da Silva Costa F., Wallace E.M. A systematic review on the utility of non-invasive electrophysiological assessment in evaluating for intra uterine growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Jul 5. 19(1). 230. doi: 10.1186/s12884-019-2357-9.
17. Zizzo A.R., Hansen J., Peteren O.B. et al. Growth-restricted human fetuses have preserved respiratory sinus arrhythmia but reduced heart rate variability estimates of vagal activity during quiescence. *Physiol. Rep.* 2022 Nov. 10(22). e15458. doi: 10.14814/phy2.15458.
18. Odendaal H.J., Kieser E., Crockett I.C. et al. Clinical associations of fetal heart rate accelerations as derived from transabdominal fetal electrocardiograms. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022 Dec. 279. 5–11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.005.
19. Matonia A., Jezewski J., Kupka T., Jezewski M., Horoba K., Wrobel J., Czabanski R., Kahankowa R. Fetal electrocardiograms, direct and abdominal with reference heartbeat annotations. *Sci. Data.* 2020 Jun 25. 7(1). 200. doi: 10.1038/s41597-020-0538-z.
20. Aisa M.C., Cappuccini B., Favilli A. et al. Biochemical and Anthropometric Parameters for the Early Recognition of the Intra-uterine Growth Restriction and Preterm Neonates at Risk of Impaired Neurodevelopment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jul 17. 24(14). 11549. doi: 10.3390/ijms241411549.
21. Stroux L., Redman C.W., Georgieva A. et al. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017 Nov. 96(11). 1322–1329. doi: 10.1111/aogs.13228.
22. Kapaya H., Jacques R., Anumba D. Comparison of diurnal variations, gestational age and gender related differences in fetal heart rate (FHR) parameters between appropriate-for-gestational-age (AGA) and small-for-gestational-age (SGA) fetuses in the home environment. *PLoS One.* 2018 Mar 9. 13(3). e0193908. doi: 10.1371/journal.pone.0193908.
23. Priante E., Verlato G., Giordano G. et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites.* 2019 Nov 6. 9(11). 267. doi: 10.3390/metabo9110267.
24. Frasci M.G. Heart rate variability code: does it exist and can we hack it? *Bioengineering (Basel).* 2023 Jul 10. 10(7). 822. doi: 10.3390/bioengineering10070822.
25. Zhang Y., Gu A., Xiao Z., Xing Y., Yang C., Li J., Liu C. Wearable Fetal ECG Monitoring System from Abdominal Electrocardiography Recording. *Biosensors (Basel).* 2022 Jun 30. 12(7). 475. doi: 10.3390/bios12070475.

Отримано/Received 06.08.2023

Рецензовано/Revised 20.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2023 ■

**Information about authors**

Igor Lakhno, MD, PhD, Professor, Head of Department of obstetrics and gynecology 3, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iv.lakhno@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Martynenko Alexander, DSc, PhD, Professor at Department of hygiene and social medicine, Karazin National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Gianfranco Raimondi, MD, PhD, Professor at Department of Medical Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it; <https://orcid.org/0000-0002-4136-966X>

Vyacheslav Shulgin, PhD, Professor at Department of aerospace radioelectronic systems, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: v.shulgin@khai.edu; <https://orcid.org/0000-0002-4128-8085>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.V. Lakhno<sup>1</sup>, A.V. Martynenko<sup>2</sup>, G. Raimondi<sup>3</sup>, V.I. Shulgin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Sapienza University of Rome, Rome, Italy

<sup>4</sup>National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine

### Prospects for the study of some electrophysiological parameters in the diagnosis of fetal growth restriction

**Abstract. Background.** Fetal growth restriction is a clinical syndrome that has adverse effects on both perinatal outcomes and human health in adulthood. Traditional approaches to the diagnosis of this syndrome are based on ultrasound biometry and dopplerometry of uteroplacental and fetal-umbilical blood flow. The equipment used for such research is very expensive, and the training of a qualified specialist takes a long time. Non-invasive electrocardiography makes it possible to evaluate fetal heart rate variability and morphological parameters of the pQRST complex. The purpose: to determine indices of heart rate variability and morphological parameters based on the data of fetal non-invasive electrocardiography, which can be used to diagnose fetal growth restriction. **Materials and methods.** Two hundred and twenty pregnant women aged 18 to 40 years on 24–41 weeks of gestation were enrolled in the study. All of them were divided into two groups: 108 women with fetal growth restriction were included in group I, and 112 patients with healthy fetuses in group II. The fetal electrocardiogram was recorded

in abdominal lead for 30–60 minutes. **Results.** The performed work made it possible to detect statistically significant changes in some indices of heart rate variability on the background of fetal growth restriction: SI, TP, AC/DC, LF, LF/HF ratio, as well as morphological parameters: QTc duration, QRS complex width and T/QRS ratio. The obtained data demonstrated a violation of autonomic regulation following fetal growth restriction and reflected the tension of regulatory systems, namely, the degree of dominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomous ones. Impaired de- and repolarization processes were a consequence of fetal myocardium remodeling due to ischemia. **Conclusions.** The development of algorithms for the diagnosis of fetal growth restriction using non-invasive electrocardiography requires further research of the following parameters: SI, TP, AC/DC, LF, LF/HF ratio, QTc duration, QRS complex width, and T/QRS ratio.

**Keywords:** fetal growth restriction; non-invasive fetal electrocardiography; heart rate variability



УДК 616.12-007-089.843:616.127-005.4-085.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1620>Лоскутов О.А.<sup>1,2</sup>, Гончаренко М.М.<sup>1</sup>, Гончаренко М.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут серця» МОЗ України, м. Київ, Україна

## Прекондиціювання донорського серця при проведенні ортотопічної трансплантації

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні в Україні в листі очікування зареєстровано близько 500 пацієнтів, яким потрібна трансплантація серця. У дослідження було включено 20 донорів для ортотопічної трансплантації серця. Середній вік донорів становив 32,3 року. У роботі оцінені підготовка донорського серця щодо його захисту від ішемічно-реперфузійної травми під час трансплантації та вплив ефективності прекодиціювання донорського серця у реципієнта при проведенні ортотопічної трансплантації серця. **Мета роботи.** Мета полягала в оцінці ефективності прекодиціювання донорського серця для збільшення стійкості міокарда до ішемічно-реперфузійного синдрому та його підготовки до ортотопічної трансплантації серця. **Матеріали та методи.** В основу роботи покладено результати 20 донорів, яким була встановлена смерть мозку та дано дозвіл на застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини. Проаналізовано зміни основних біохімічних показників (лактат, тропонін, кислотно-лужний баланс, кліренс креатиніну, глюкоза крові) та функціонального стану системної гемодинаміки (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, центральний венозний тиск, фракція викиду, серцевий індекс) на момент експлантації донорського серця. **Результати.** Було виявлено, що у 100 % донорів в інотропній підтримці використовувався норадреналін, у 40 % — добутамін та у 25 % — дофамін. Показники лактату у 75 % донорів були вищими за норму, і відмічалось збільшення показників тропоніну у всіх донорів, що свідчило про ймовірну дисфункцію мікроциркуляції, яка вела до погіршення прекодиціювання донора та збільшувала ішемічно-реперфузійний синдром для трансплантата. За коефіцієнтом кореляції між двома показниками — часом і серцевим індексом відмічалася тенденція погіршення стану донора залежно від часу від прийняття рішення про трансплантацію до проведення експлантації серця. **Висновки.** Дослідження показало, що у 100 % донорів в інотропній підтримці використовувався норадреналін — частіше, ніж добутамін або дофамін. Показники лактату у 75 % донорів були вищими за норму, і відмічалось збільшення показників тропоніну у всіх донорів, що свідчило про ймовірну дисфункцію мікроциркуляції, яка вела до погіршення прекодиціювання донора та збільшувала ішемічно-реперфузійний синдром для трансплантата. За коефіцієнтом кореляції між показниками часу і серцевого індексу відмічається, що чим більше часу потрібно на дозвіл на ортотопічну трансплантацію серця, тим більше погіршується стан донора, що проявляється в зниженні контрактильної здатності міокарда. За коефіцієнтом кореляції між показниками часу та тропоніну зроблено висновок, що ріст комплексів тропоніну спостерігався зі збільшенням часу на отримання дозволу на застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини, що говорило про початок ішемічних змін міокарда.

**Ключові слова:** трансплантація серця; прекодиціювання донорських органів; кардіопротекція; ішемія

### Вступ

Серцева недостатність (СН) є складним клінічним синдромом, який характеризується порушенням функції серцевого м'язу — міокарда, що зменшує насосну спроможність серця, наслідком чого є недостатня

циркуляція крові в організмі людини та дисбаланс між гемодинамічними потребами організму та можливостями серця [2]. СН натеper є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка значно погіршує якість життя пацієнтів та різко скорочує його тривалість. За даними

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоànij»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: doclosk@gmail.com; тел.: +380 (44) 518-41-57, +380 (50) 441-60-68

For correspondence: Oleg Loskutov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; phone: +380 (44) 518-41-57, +380 (50) 441-60-68

Full list of authors information is available at the end of the article.

European Society of Cardiology, поширеність СН у світі серед дорослого населення становить близько 64 мільйонів осіб [1].

За даними American Heart Association, з 2017 по 2020 рік приблизно 6,7 млн американців віком старше за 20 років була діагностована СН [3]. І як вказують автори, розрахункова 5-річна летальність серед пацієнтів із СН не має тенденції до зниження та продовжує залишатися високою, досягаючи 52,6 % [3]. При цьому при порівнянні двох 25-річних періодів: 1965–1989 рр. та 1990–2014 рр. — відзначається зростання ризику розвитку СН з 18,9 до 22,6 % серед жінок і з 19,1 до 25,3 % серед чоловіків [3].

До того ж СН є і великою економічною проблемою. Так, за даними міжнародних експертів, витрати охорони здоров'я, спрямовані на лікування пацієнтів із СН, у період з 2012 по 2030 р. збільшаться на 127 % [4].

З фізіологічної точки зору СН можна визначити як зниження серцевого викиду до значень, за яких він стає недостатнім для підтримки метаболічних потреб організму в умовах, коли зовнішня робота з перекачування крові перевищує резерви коронарного кровотоку [5]. Слід відмітити, що однією з найчастіших причин розвитку гострої СН є дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП).

ДКМП — це захворювання, в основі якого лежить пошкодження лівого шлуночка, що викликає його дилатацію та систолічну дисфункцію, за відсутності вад розвитку та ішемічної хвороби серця [6].

За даними American Heart Association, поширеність ДКМП становить у середньому 1 випадок на 2500 населення [7]. На сьогодні, незважаючи на досягнення у галузі фармакотерапії серцево-судинних захворювань, ДКМП у переважній більшості випадків призводить до тяжкої СН [8]. У пацієнтів із ДКМП можливі три варіанти перебігу СН: структурне та функціональне відновлення після епізоду СН, виникнення ремісії з покращенням або стабілізацією перебігу СН, а також прогресування до тяжкої СН, що спричиняє смерть або потребу в трансплантації серця (ТС).

Результати нещодавно проведеного відкритого пілотного рандомізованого дослідження TRED-HF продемонстрували, що припинення лікування СН у результаті регресування симптомів СН зрештою все одно спричиняє рецидив систолічної дисфункції упродовж 6 міс. спостереження та веде майже до невідвратної потреби у трансплантації [9].

В Україні смертність від серцево-судинних хвороб становить 65,8 % і збільшується на 1,5–2 % щорічно [10]. Однією з основних причин такої негативної тенденції є прогресуюча гостра серцева недостатність та хронічна серцева недостатність, за якої дієвим методом лікування є саме ортотопічна трансплантація серця. І саме тому у 2018 році був прийнятий закон «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [10]. На сьогодні в Україні в листі очікування зареєстровано близько 500 пацієнтів, яким потрібна трансплантація серця [11]. І з кожним днем їх кількість зростає.

Одним із факторів вдалого проведення операції ТС є досконала підготовка донорського серця щодо

його захисту від ішемічно-реперфузійної травми, зведення до мінімуму міокардіального ушкодження та забезпечення оборотності ішемічних процесів у період виключення серця із системного кровотоку [12]. У цьому відношенні велику увагу в наукових розробках останнього часу приділено питанню ефективності прекодиціювання міокарда. «Прекодиціювання» — це термін, який був описаний С.Е. Murry та співавт. [14] та вживається сьогодні для опису феномена підвищення толерантності клітин до впливу пошкоджуючого фактора в результаті попереднього впливу на них стресорних стимулів [13].

**Мета** даної роботи полягала в оцінці ефективності прекодиціювання донорського серця для збільшення стійкості міокарда до ішемічно-реперфузійного синдрому та його адаптації до ортотопічної трансплантації серця.

## Матеріали та методи

В основу роботи покладено результати проспективного дослідження з 2021 по 2022 р. 20 донорів, яким була встановлена смерть мозку та наданий дозвіл на застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини. Клінічна характеристика обстежених донорів наведена у табл. 1.

**Таблиця 1. Клінічна характеристика донорів**

Характеристика	Група (n = 20)
Стать, n (%): — чоловіча — жіноча	17 (85) 3 (15)
Середній вік, років	32,3 ± 3,2 (21–53)
Причини смерті мозку, n (%): — геморагічний інсульт — ЗЧМТ	7 (35) 13 (65)
Стан донорів за тяжкістю ГСН* на момент встановлення смерті мозку, n (%): — середній — тяжкий — дуже тяжкий	4 (20) 7 (35) 9 (45)
Тривалість часу від констатації смерті мозку до дозволу на застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини, годин	22,1 ± 4,1 (3–72)

**Примітки:** ЗЧМТ — *закрита черепно-мозкова травма*; ГСН — *гостра серцева недостатність*; \* — *тяжкість ГСН оцінювалась за шкалою Killip*.

Як видно з табл. 1, вік донорів становив від 21 до 53 років. Переважна частина була чоловічої статі (85 %), тоді як донорів жіночої статі було 15 %. Причинами констатації смерті мозку у 35 % випадків був геморагічний інсульт, а в 65 % — *закрита черепно-мозкова травма* (майже в 2 рази частіше). Тривалість часу від констатації смерті мозку до дозволу на застосування трансплантації анатомічних матеріалів у середньому становила 22,1 ± 4,1 години.

Стан донорів на момент встановлення смерті мозку, які були залучені у дослідження, встановлювався за тяж-

кістю ГСН за шкалою Killip. Для характеристик стану донора та тяжкості ГСН оцінювалися такі показники, як артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), фракція викиду (ФВ), серцевий індекс (СІ), центральний венозний тиск (ЦВТ), біохімічні показники (кислотно-лужний стан крові, рівні тропоніну), дози та тривалість інотропної підтримки.

## Результати

У 45 % донорів стан на момент констатації смерті мозку оцінювався як дуже тяжкий за шкалою Killip, до тяжкого стану відносилися 35 % донорів, а стан середньої тяжкості був констатований у 20 % донорів (показники наведені у табл. 2).

Як видно з табл. 2, частота серцевих скорочень варіювала в межах  $104,0 \pm 12,6$  уд/хв, артеріальний тиск, який безперервно вимірювали за допомогою катетеризації променевої артерії, становив: АТс у межах  $104,3 \pm 11,2$  мм рт.ст., АТд  $64,0 \pm 7,4$  мм рт.ст., а АТсер коливався у межах  $73,2 \pm 3,6$  мм рт.ст.

Для вимірювання ЦВТ виконувалася катетеризація внутрішньої яремної вени. При цьому показники ЦВТ знаходились у межах  $80,0 \pm 11,4$  мм рт.ст.

Усі донори отримували інотропну підтримку такими препаратами, як норадреналін  $0,96 \pm 0,41$  мкг/кг/хв (20

донорів (100 %)), добутамін  $5,37 \pm 2,37$  мкг/кг/хв (8 донорів (40 %)), дофамін  $3,48 \pm 1,49$  мкг/кг/хв (5 донорів (25 %)).

Із 20 донорів поєднану інотропну підтримку отримували 13 (65 %). Поєднану підтримку норадреналіном та добутаміном отримували 5 донорів (25 %), підтримку норадреналін/добутамін/дофамін отримували 3 донори (15 %) та поєднану інотропну підтримку норадреналіном та дофаміном — 2 донори (10 %)

Біохімічні аналізи донорів показали, що рівні лактату становили у середньому  $2,84 \pm 1,21$  ммоль/л. Показники тропоніну реєструвалися в межах від 3,3 до  $< 200$  нг/мл (рис. 1).

Як видно з діаграми, коефіцієнт кореляції (r) між двома вищеописаними ознаками становив 0,8118 (рис. 1), що означало високий ступінь кореляційної залежності між часом на дозвіл на забір органа та показниками тропоніну. Ріст комплексів тропоніну спостерігався зі збільшенням часу прийняття рішення на отримання дозволу на застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини для ТС, що говорило про початок ішемічних змін міокарда.

Кліренс креатиніну у дослідженні визначався на момент констатації смерті мозку і становив у середньому  $85,15 \pm 9,73$  ммоль/л.

**Таблиця 2. Характеристика гемодинамічних, біохімічних показників донорів та рівень інотропної підтримки**

Характеристика	Показники
<i>Гемодинамічні показники</i>	
ЧСС, уд/хв	90–132 ( $104,0 \pm 12,6$ )
АТс, мм рт.ст.	90–135 ( $104,3 \pm 11,2$ )
АТд, мм рт.ст.	50–75 ( $64,0 \pm 7,4$ )
АТсер, мм рт.ст.	63–95 ( $73,2 \pm 3,6$ )
ЦВТ, мм рт.ст.	70–90 ( $80,0 \pm 11,4$ )
ФВ, %	59–71 ( $64,7 \pm 4,4$ )
СІ, л/хв $\cdot$ м <sup>2</sup>	2,8–3,5 ( $3,11 \pm 1,02$ )
<i>Біохімічні показники</i>	
Лактат (сLac), ммоль/л	2,1–7 ( $2,84 \pm 1,21$ )
Кислотно-лужний баланс (сBase(Ecf)), ммоль/л	-2... -9 ( $-4,78 \pm 2,89$ )
Тропонін, нг/мл	3,3 — $< 200$ ( $103,40 \pm 9,59$ )
Глюкоза крові, ммоль/л	5,4–12,3 ( $8,85 \pm 3,60$ )
Кліренс креатиніну, мкмоль/л	60–156 ( $85,15 \pm 9,73$ )
Діурез, мл/год Середній показник діурезу за добу	9,3–74,6 $\pm$ 13,7 500–2500 ( $1406,00 \pm 200,26$ )
<i>Інотропна підтримка</i>	
Норадреналін, мкг/кг/хв	0,23–2,5 ( $0,96 \pm 0,41$ )
Добутамін, мкг/кг/хв	2,1–13,3 ( $5,37 \pm 2,37$ )
Дофамін, мкг/кг/хв	1,6–5,3 ( $3,48 \pm 1,49$ )

**Примітки:** ЧСС — частота серцевих скорочень; АТ — артеріальний тиск; АТс — артеріальний тиск систолічний; АТд — артеріальний тиск діастолічний; АТсер — артеріальний тиск середній; ЦВТ — центральний венозний тиск; ФВ — фракція викиду; СІ — серцевий індекс; сLac — лактат; сBase(Ecf) — кислотно-лужний баланс.

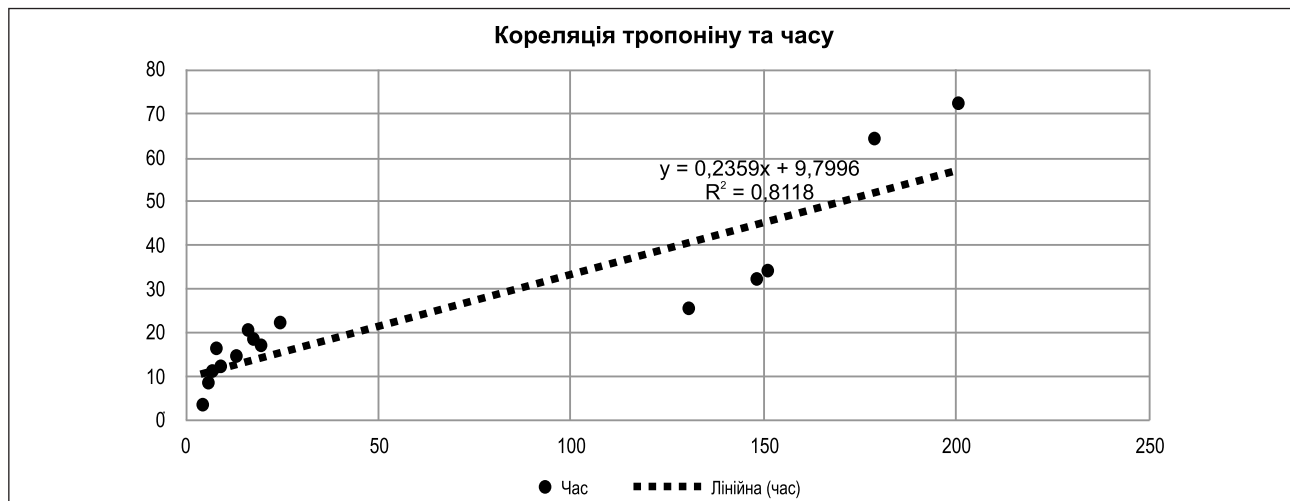


Рисунок 1. Залежність показників тропоніну від часу прийняття рішення про ТС

При аналізі залежності динаміки стану донора від часу від констатації смерті до надання дозволу на забір органів відмічалась пряма кореляційна залежність цих показників (рис. 2).

Як видно з наведеної діаграми, коефіцієнт кореляції ( $r$ ) між двома вищеписаними ознаками становив 0,2934 (рис. 2), що означало високий ступінь кореляційної залежності між СІ та часом на дозвіл на забір органа. А з огляду на значення ймовірності помилки ( $p$ ), що дорівнювало 0,00000107 (рис. 2), можна дійти висновку, що ця кореляційна залежність була статистично вірогідною. Іншими словами, контрактильна здатність міокарда перебувала в прямій залежності від вищевказаних показників.

Таким чином, чим більше був час на отримання дозволу на трансплантацію анатомічних матеріалів, тим

більше знижувався серцевий індекс, стан донора при цьому погіршувався, що проявлялося в підвищенні ЧСС (від моменту констатації смерті мозку до моменту експлантації серця протягом 3 годин) на  $30,0 \pm 5,7$  уд/хв (37 %) (у середньому до  $130,00 \pm 15,21$  уд/хв), зниженні систолічного АТ на  $38,0 \pm 7,4$  мм рт.ст. (41 %), діастолічного на  $18,0 \pm 5,1$  мм рт.ст. та середнього АТ на  $16,0 \pm 6,3$  мм рт.ст. ( $104,3 \pm 11,2/64,0 \pm 7,4/73,2 \pm 3,6$  мм рт.ст.).

На фоні депресії системної гемодинаміки збільшувалась інотропна підтримка, а саме: норадреналін у цей проміжок часу збільшувався в середньому на  $0,71 - 1,12 \pm 0,69$  і на момент ТС становив  $1,18 \pm 0,89$  мкг/кг/хв у 12 пацієнтів (60 %), у 2 донорів дози норадреналіну на момент початку забору серця в операційній пере-

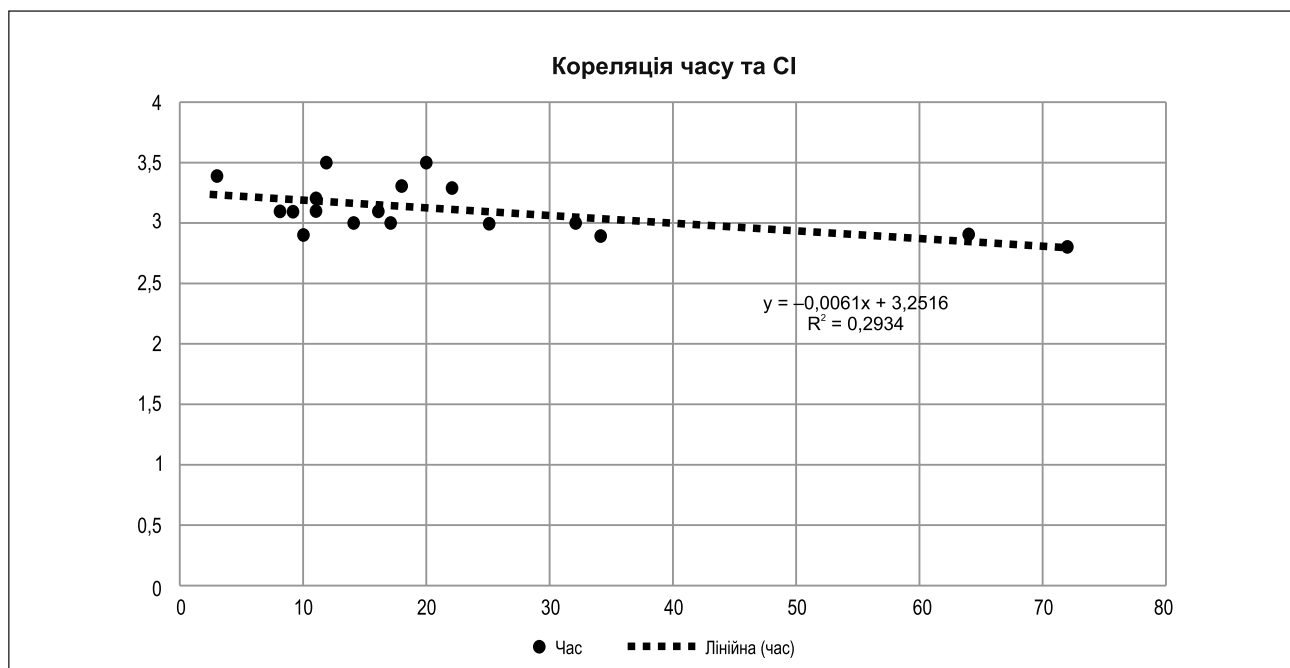


Рисунок 2. Кореляційна залежність серцевого індексу від часу прийняття рішення про ТС та експлантації донорського серця



вищували 2 мкг/кг/хв (16,6 %), ще у 6 донорів (33,4 %) дози норадреналіну не перевищували допустимих значень та в середньому дорівнювали  $0,60 \pm 0,31$  мкг/кг/хв. Підтримка добутаміном збільшувалася в середньому на  $3,69 \pm 2,32$  мкг/кг/хв і до моменту доставки донора в операційну для ТС становила  $8,45 \pm 4,73$  мкг/кг/хв у 4 донорів (50 %), ще у 4 донорів (50 %) дози добутаміну коливались у середньому на рівні  $3,02 \pm 1,89$  мкг/кг/хв. Дофамін до моменту взяття донора в операційну збільшувався у середньому на  $1,55 \pm 0,73$  мкг/кг/хв у 5 донорів (100 %).

Відмічалось, що серед реципієнтів, які отримали серце від 5 донорів (25 %) з поєднаною інотропною підтримкою норадреналіном/добутаміном, дози яких перевищували 1 мкг/кг/хв та  $5,21-8,45$  мкг/кг/хв відповідно, після відключення від штучного кровообігу виникала серцева слабкість у 5 пацієнтів (25 %) та потребувалося збільшення тривалості штучного кровообігу у 2 випадках (10 %), пацієнтам довелося підключити інотропну підтримку левосименданом (12,5 мг) у дозі  $0,10 \pm 0,05$  мкг/кг/хв, а у 2 пацієнтів (10 %) була необхідність проведення внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК), в одному випадку (5 %) був констатований летальний результат.

Із 3 реципієнтів (15 %) з трансплантованим серцем, 3 донори (15 %) яких до експлантації серця мали інотропну підтримку норадреналіном/добутаміном/дофаміном, при цьому дози норадреналіну перевищували 2 мкг/кг/хв, добутаміну —  $8,45 \pm 4,73$  мкг/кг/хв і дофаміну —  $1,55 \pm 0,73$  мкг/кг/хв, 3 пацієнтам (15 %) потребувалось збільшення тривалості штучного кровообігу, 2 (10 %) пацієнтам довелося підключити інотропну підтримку левосименданом (12,5 мг) у дозі  $0,20 \pm 0,04$  мкг/кг/хв, у 2 пацієнтів (10 %) була необхідність проведення ВАБК, а в 1 випадку (5 %) пацієнту потребувалось підключення ЕСМО (Extracorporeal membrane oxygenation). Летальний кінець за вищезазначених доз інотропної підтримки на етапі прекондиціонування донорського серця мали 2 реципієнти (10 %).

## Обговорення

Порівняно з багатьма іншими судинними басейнами доставка кисню до міокарда в спокої досягає значень, близьких до максимальних. Потреба міокарда в кисні визначається такими найбільш важливими параметрами: частота серцевих скорочень, артеріальний тиск та скорочення лівого шлуночка. Збільшення будь-якого із цих параметрів в 2 рази збільшує потребу міокарда в кисні майже на 50 % [15].

У нашому дослідженні були отримані результати, які показують, що майже у всіх донорів відмічалась тахікардія  $104,0 \pm 12,6$  уд/хв, на фоні чого було зниження систолічного АТ на  $38,0 \pm 7,4$  мм рт.ст., діастолічного — на  $18,0 \pm 5,1$  мм рт.ст. та середнього АТ — на  $16 \pm 6,3$  мм рт.ст., що впливало на зменшення коронарної перфузії через зниження тривалості діастолі та збільшення переднавантаження на серце.

Ще одним із передвісників несприятливого прогнозу є підвищення рівня біохімічних маркерів, а саме маркера пошкодження кардіоміоцитів — тропоні-

ну. Донори, які брали участь в аналізі у нашому дослідженні, мали збільшені показники тропоніну до 200 нг/мл, на фоні чого збільшувались дози інотропної підтримки, що говорило про початок ішемічних змін міокарда.

У дослідженні використовувалася інотропна підтримка, за якої норадреналін превалював над добутаміном та дофаміном. Донори тривало отримували норадреналін в дозуванні більше ніж 1 та 2 мкг/кг/хв, що, у свою чергу, викликало спазм кровоносних судин, відбувалось збільшення показників лактату в середньому на  $2,84 \pm 1,21$  ммоль/л, що призводило до збільшення потреб у кисні, погіршення прекодиціонування міокарда.

## Висновки

1. Наше дослідження показало, що у 100 % донорів в інотропній підтримці використовувався норадреналін у дозі  $0,96 \pm 0,41$  мкг/кг/хв, тоді як добутамін у дозі  $5,37 \pm 2,37$  мкг/кг/хв використовувався у 40 %, дофамін  $3,48 \pm 1,49$  мкг/кг/хв був використаний в 25 %.

2. Показники лактату у 75 % донорів були вищими за норму та коливались в межах від 2,1 до 7 ммоль/л, відмічалось збільшення показників тропоніну в середньому до  $103,40 \pm 9,59$  нг/мл у всіх донорів, що свідчило про ймовірну дисфункцію мікроциркуляції, яка вела до погіршення прекодиціонування донора та збільшувала ішемічно-реперфузійний синдром для трансплантата.

3. За коефіцієнтом кореляції між показниками часу і серцевого індексу відмічається, що чим вищий час на отримання дозволу на ортотопічну трансплантацію серця, тим більше погіршується стан донора, що виражається в зниженні контрактильної здатності міокарда, яка перебуває в прямій залежності від вищенаведених показників.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Дослідження здійснене в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Мультидисциплінарний підхід до хірургічного лікування патології серця та магістральних судин», держреєстрація № 0121U113336 (2021–2025).

**Внесок авторів.** Лоскутов О.А. — концепція та дизайн дослідження, редагування статті, написання «Вступу» та «Обговорення»; Гончаренко М.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання «Матеріалів та методів» і «Результатів»; Гончаренко М.В. — збір літературного матеріалу, узагальнення результатів дослідження.

## Список літератури

1. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card. Fail. Rev.* 2017 Apr. 3(1). 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
2. Tan L.B., Williams S.G., Tan D.K., Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010 Feb. 8(2). 217-28. doi: 10.1586/erc.09.187.

3. Tsoo C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke Statistics–2023 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*. 2023 Feb 21. 147(8). e93–e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.

4. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*. 2016 Jan 26. 133(4). e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

5. Severino P., Mather P.J., Pucci M., D'Amato A., Mariani M.V., Infusino F., et al. *Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist*. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Nov 1. 9(4). 170. doi: 10.3390/diagnostics9040170.

6. Paldino A., De Angelis G., Merlo M., Gigli M., Dal Ferro M., Severini G.M., et al. *Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Clinical Implications*. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018 Aug 13. 20(10). 83. doi: 10.1007/s11886-018-1030-7.

7. Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L.T., Deswal A., Fonarow G.C., et al.; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*. 2016 Dec 6. 134(23). e579–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455.

8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., et al. *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint*

*Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*. 2022 May 3. 145(18). e876–e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.

9. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., Khalique Z., Gregson J., Newsome S., et al. *Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial*. *Lancet*. 2019 Jan 5. 393(10166). 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.

10. Богомолец О.В., Сисоенко І.В., Мусій О.С., Геращенко А.Ю., Мельничук С.П. та ін. *Закон України про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині*. *Відомості Верховної Ради*. 2018. № 28. Ст. 232.

11. Todurov B.M., Kovtun H.I., Loskutov O.A., Maruniak S.R., Loskutov D.O., Melnyk A.Yu. *The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique*. *Modern Medical Technology*. 2023. (2). 5–11. doi: 10.34287/MMT.2(57).2023.1.

12. Heusch G. *Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective*. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020 Dec. 17(12). 773–789. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y.

13. Zhou P., Liu H., Liu X., Ling X., Xiao Z., Zhu P., et al. *Donor heart preservation with hypoxic-conditioned medium-derived from bone marrow mesenchymal stem cells improves cardiac function in a heart transplantation model*. *Stem Cell Res. Ther.* 2021 Jan 13. 12(1). 56. doi: 10.1186/s13287-020-02114-7.

14. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. *Circulation*. 1986 Nov. 74(5). 1124–36. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.

15. Laughlin M.H., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A., Simmons G.H., et al. *Peripheral circulation*. *Compr. Physiol.* 2012 Jan. 2(1). 321–447. doi: 10.1002/cphy.c100048.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 21.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2023 ■

#### Information about authors

Loskutov O.A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com; phone: +380 (44) 518-41-57, +380 (50) 441-60-68; <https://orcid.org/0000-0002-7646-9193>

Goncharenko M.M., anaesthesiologist, second category, postgraduate student of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Goncharenko M.V., anaesthesiologist, highest category, State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The research was carried out within the framework of a research project of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine "Multidisciplinary approach to surgical treatment of pathology of the heart and great vessels", state registration number 0121U113336 (2021–2025).

**Authors' contribution.** Loskutov O.A. — the concept and design of the research, editing the article, writing the introduction and discussion in the article; Goncharenko M.M. — data collection, analysis and interpretation of data, writing materials and methods and results in the article; Goncharenko M.V. — collection of literary material, summarizing the research results in the article.

O.A. Loskutov<sup>1,2</sup>, M.M. Goncharenko<sup>1</sup>, M.V. Goncharenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Donor heart preconditioning during orthotopic transplantation

**Abstract. Background.** To date, there are about 500 patients in the heart transplant waiting list in Ukraine. The study included 20 donors for orthotopic heart transplantation. Their average age was 32.3 years. The study evaluated the preparation of the donor heart in terms of its protection against ischemia-reperfusion injury during transplantation and the effect of donor heart preconditioning in a recipient after orthotopic heart transplantation. The purpose was to evaluate the effectiveness of donor heart preconditioning for increasing myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury and its preparation for orthotopic transplantation. **Materials and methods.** The work is based on the results of 20 donors who were

diagnosed with brain death and authorized for the use of transplantation of human anatomical materials. Then changes in the main biochemical parameters (lactate, troponin, acid-base balance, creatinine clearance, blood glucose) and the functional state of systemic hemodynamics (blood pressure, heart rate, central venous pressure, ejection fraction, cardiac index) were analyzed at the time of donor heart explantation. **Results.** It was found that in 100 % of donors, norepinephrine was used for inotropic support, in 40 % — dobutamine and in 25 % — dopamine. Lactate levels were higher than normal in 75 % of cases and troponin levels were increased in all donors, indicating a possible microcirculatory

dysfunction that led to a deterioration in donor preconditioning and enhanced ischemia-reperfusion injury to the transplant. According to the correlation coefficient between time and cardiac index, there was a tendency to the deterioration in the donor's condition depending on the time of making a decision about heart transplantation before heart explantation. **Conclusions.** The study showed that in 100 % of donors, norepinephrine was used for inotropic support — more often than dobutamine or dopamine. Lactate levels were higher than normal in 75 % of donors and troponin levels were increased in all donors, indicating a possible microcirculatory dysfunction that led to a deterioration in donor preconditioning and increased ischemia-reperfusion injury to the

transplant. According to the correlation coefficient between time indicators and cardiac index, it is noted that the longer the time of authorization for orthotopic heart transplantation, the greater the deterioration in the donor's condition, which is expressed in a decreased myocardial contractility. Based on the correlation coefficient between time indicators and troponin, it was concluded that the growth of troponin complexes was observed with an increase in the time of making a decision for obtaining permission to transplant human anatomical materials, which indicated the onset of ischemic changes in the myocardium.

**Keywords:** heart transplantation; preconditioning of donor organs; cardioprotection; ischemia



Ya. V. Semkovych

Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Impact of the CD40-CD40L system on pain severity in children after anterior abdominal wall surgery using various anaesthesia techniques

**Abstract. Background.** The aim of the study was to assess changes in the serum CD40L level and its potential relationship with pain severity in children after anterior abdominal wall surgery on the background of general anaesthesia and its combination with various regional anaesthesia techniques. **Materials and methods.** The study included 87 children who underwent anterior abdominal wall surgery using different analgesic techniques. All children were divided into 3 groups: group I ( $n = 33$ ) — general anaesthesia using morphine; group II ( $n = 27$ ) — general anaesthesia with the transversalis fascia plane block (TFPB); group III ( $n = 27$ ) — general anaesthesia using the TFPB combined with the quadratus lumborum block (QLB-4) via a single injection. **Results.** In group I, the mean serum level of CD40L two hours after surgery was 4,283 pg/ml, with a slight downward trend at discharge (Mann-Whitney  $U$  test = 52.5;  $p = 0.593$ ). In group II, CD40L reduced significantly, by 25.3 % ( $U = 10.0$ ;  $p = 0.002$ ); 24 hours after surgery, it decreased by 15.1 % ( $U = 26.0$ ;  $p = 0.20$ ). At discharge, the level of CD40L in this group reduced significantly, by 54.4 % ( $U = 7.0$ ;  $p = 0.003$ ). In group III during all observation periods, the mean serum level of CD40L was 4–7.6 times lower ( $U = 0.0$ ;  $p = 0.000$ ) than corresponding levels in children of group II. **Conclusions.** The indicators of CD40L signaling were found to increase in paediatric anterior abdominal wall surgeries. There was a close positive correlation between postsurgical pain severity and CD40L serum levels. Single-injection TFPB + QLB-4 resulted in the lowest serum CD40L levels, an indicative of the lowest intensity of postsurgical pain.

**Keywords:** regional analgesia; CD40L; postsurgical pain; children; pain management

### Introduction

The CD40-CD40L system involved in the regulation of immunological processes, including T cell activation, immunoglobulin and cytomedine production, has recently attracted increasing attention. Impaired CD40 signaling is involved in the pathogenesis of many pathological processes associated with the development of the inflammatory response and thrombosis [1, 2].

CD40 and CD40 ligand (CD40L) are known as type I and II transmembrane proteins belonging to the tumor necrosis factor superfamily, which exist in both membrane-bound and soluble forms. CD40 is expressed on both immune (B cells, dendritic cells, monocytes,

and macrophages) and non-immune cells (endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and fibroblasts). In the central nervous system, CD40 is expressed by microglia, while neurons and astrocytes are not capable of producing this protein. CD40L is mainly expressed on activated T cells and platelets in response to infectious and non-infectious inflammatory processes. If CD40L interacts with CD40 receptor, trimerization of the latter occurs, which leads to its activation. The activation of CD40 receptor stimulates the secretion of growth factors, chemokines, and pro-inflammatory cytokines through a variety of intracellular signal transduction pathways [2, 3].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Семкович Ярослав Васильович, медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», вул. Коновальця, 132, м. Івано-Франківськ, 76010, Україна; кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: semkovych.doc@gmail.com; тел.: +380(96)8762277, +380(50)3388506

For correspondence: Yaroslav Semkovych, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Konovaltsia st., 132, Ivano-Frankivsk, 76010, Ukraine; PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halyska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: semkovych.doc@gmail.com; phone: +380(96)8762277, +380(50)3388506

Full list of author's information is available at the end of the article.

Experimental models for the study of peripheral nerve damage have demonstrated that the CD40-CD40L pathway is involved in the generation of neuropathic pain associated with increased expression of C-C motif ligand 2 and calcitonin gene-related peptide [4–9].

However, literature data on the pronociceptive effects of the CD40-CD40L pathway are scarce and its role in pain generation in practical medicine, especially anaesthetic practice, has not been studied at all. Pain is one of the earliest psychophysical functions to be formed; by the 30<sup>th</sup> week of pregnancy, all the pathways of pain transduction and perception are already formed; thus, both fetus and child are able to perceive pain and its intensity is often even greater than in adults. Some experts erroneously believe that infants do not feel pain as their central nervous system is still immature [10]. Abdominal pain is an important adaptive response of the body which sends an alarm signal in response to harmful stimuli and enables us to choose the most appropriate behaviour for the situation. Nevertheless, despite its protective function, pain is one of the clinical symptoms of the disease. Acute pain requires the cause to be determined, emergency to be excluded, and appropriate care to be provided, while in case of chronic pain, it is difficult to eliminate the cause, which is usually already known, and the main goal is to provide an adequate pain relief, which sometimes can be quite difficult [11].

Postsurgical pain in children is one of the main factors determining the child's condition after surgery and contributing to complication development; therefore, pain management in the postoperative period is one of the main goals of intensive care. In paediatrics, regional anaesthesia (RA) is one of the most valuable and safest means of perioperative pain management, being an essential part of modern anaesthetic practice [12]. Novel RA techniques, especially the anterolateral and the posterolateral trunk blocks, are quite promising today. The benefits of RA in children include: accelerated recovery; decreased opioid use; reduced incidence of postoperative nausea and vomiting; decreased postoperative pain severity; reduced incidence of respiratory complications; decreased healthcare system costs [13–16]. The quadratus lumborum block (QLB) is recommended for surgeries during which both the somatic and visceral components of pain should be affected, including caesarean section [17], gynaecological surgical procedures such as hysterectomy [18], small bowel resection [19], large bowel resection [20], nephrectomy, colostomy closure, appendectomy [21], gastrectomy, hernia repair [22]. Cases of QLB application after bifemoral shunting and cholecystectomy have been described as well [23]. The transversalis fascia plane block (TFPB) is a truncal block that targets the L1 nerve branches, namely the ilioinguinal and iliohypogastric nerves, where they emerge from the lateral border of the psoas major muscle, inferior to the 12<sup>th</sup> rib; the TFPB was first proposed by Hebbard in 2009 [24–27].

**The aim** of the study was to assess changes in the serum CD40L level and its potential relationship with pain severity in children after anterior abdominal wall surgery on the background of general anaesthesia and its combination with various RA techniques.

## Materials and methods

The study included 87 children (46 boys and 41 girls) aged 7–18 years who were treated at the surgical department of a Communal Non-Profit Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council” (Ivano-Frankivsk, Ukraine) and underwent anterior abdominal wall surgery for inguinal hernia, appendicitis using different analgesic techniques in 2020–2022. Inclusion criteria were inguinal hernia and appendicitis ASA I–II, age of 7–18 years, mandatory parental consent to involve their child in clinical research. Exclusion criteria: age under 7 years; ASA grade III or higher, mental disorders, neoplasms, or tumours, acute or inflammatory processes of any aetiology and localization, sepsis, shock; previous lower abdominal surgery; pain for six months prior to surgery; refusal to participate in the research; children whose parents refused to give consent and children who gave no consent.

All patients were divided into 3 groups: group I (n = 33) — general anaesthesia using morphine; group II (n = 27) — general anaesthesia with the TFPB; group III (n = 27) — general anaesthesia using the TFPB combined with the QLB-4 via a single injection.

All clinical and laboratory studies were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. According to the law, prior to a subject's participation in the study, a written informed consent form was signed by each patient (parents/adult guardians). The manuscript was approved by the Ethics Committee of the Communal Non-Profit Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council” as evidenced by an Excerpt from the Minute of the Committee Meeting No. 2 dated February 24, 2022.

Statistical analysis was carried out on a personal computer using statistical software packages MS Excel, SPSS22 for Windows. The results obtained are presented as  $M \pm m$ . The Shapiro-Wilk test was used for a normal distribution. The non-parametric Mann-Whitney U test was applied to compare differences between the indicators (if the outcome was not normally distributed). The relationship between the indicators was determined using Spearman's correlation. In addition, the percentile method was used (median P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 were determined). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

First, changes were assessed in the serum CD40L level after anterior abdominal wall surgery on the background of general anaesthesia and its combination with various RA techniques (Table 1). In children receiving general opioid anaesthesia, the serum level of CD40L was high 2 hours after surgery; its median was 4,283 pg/ml with the interquartile range (P25-P75) of 4,024–4,583 pg/ml. One day after surgery, the mean serum concentration of CD40L reduced as compared to that observed 2 hours after surgery; however, there were no statistically significant differences ( $U = 52$ ;  $p = 0.563$ ). At discharge, the mean serum level of

CD40L was still high and did not significantly differ from that observed 24 hours after surgery ( $U = 52.5$ ;  $p = 0.593$ ). In patients receiving general anaesthesia combined with the TFPB, the mean serum concentration of CD40L reduced significantly, by 25.3 % ( $U = 10.0$ ;  $p = 0.002$ ) two hours after surgery, as compared to that in general anaesthesia alone: the median was 3,135 pg/ml and the interquartile range (P25-P75) was 2,440–3,587 pg/ml. Twenty-four hours after surgery, the mean serum level of CD40L reduced by 15.1 % ( $U = 26.0$ ;  $p = 0.20$ ) as compared to that observed 2 hours after surgery and by 33.3 % ( $U = 10.0$ ;  $p = 0.003$ ) as compared to that in patients receiving general opioid anaesthesia alone. At discharge, the mean serum level of CD40L reduced significantly, by 54.4 % ( $U = 7.0$ ;  $p = 0.003$ ) as compared to that seen during the previous observation period in this group and by 68.5 % ( $U = 3.0$ ;  $p = 0.000$ ) as compared to the corresponding indicator when using general anaesthesia. In children receiving general anaesthesia combined with single-injection intramuscular TFPB + QLB-4, during all observation periods, the mean serum CD40L was 4–7.6 times lower ( $U = 0.0$ ;  $p = 0.000$ ) than corresponding levels in the group of general anaesthesia combined with the TFPB. Twenty-four hours after surgery, the mean serum concentration of CD40L reduced significantly, by 39.6 % ( $U = 12.0$ ;  $p = 0.012$ ) as compared to that observed two hours after surgery. The lowest serum level of CD40L was recorded at discharge: the median was 133 pg/ml, and the interquartile range (P25-P75) was 69.4–188 pg/ml.

The results obtained showed that single-injection TFPB + QLB-4 resulted in the lowest mean serum level of CD40L, which was significantly different from those observed with other types of anaesthesia.

## Discussion

The relationship between the serum level of CD40L and pain severity in children after surgery using different types of anaesthesia was assessed as well (Table 2). The correlation and percentile analyses provided relevant evidence of CD40 pathway involvement in the development of postsurgical pain in children receiving different anaesthesia. Between the serum level of CD40L and the mean score of pain severity on the visual analogue scale (VAS), a statistically significant and moderate positive correlation was found.

The percentile analysis showed that pain severity on the VAS was the lowest with low serum levels of CD40L (corresponds to the interquartile range of P0-P25). Pain severity was significantly higher with moderate serum concentration of CD40L (corresponds to the P25-P75 interquartile range): the mean VAS score was 68 % higher than that with low serum CD40L concentrations. A high serum CD40L (corresponds to the P75-P100 interquartile range) was accompanied by maximum pain severity — the mean VAS score exceeded the corresponding indicator for moderate serum CD40L concentration by 40 % and was 2.4 times higher than that with low serum CD40L levels.

## Conclusions

The results of our study provided evidence of CD40L signaling involvement in the development of postsurgical pain in children receiving different types of anaesthesia. The indicators of CD40L signaling were found to increase in paediatric anterior abdominal wall surgeries. A combination of conventional anaesthesia and RA techniques resulted in significantly lower serum CD40L levels as compared to the group which received only general anaesthesia. There was a close positive correlation between postsurgical pain severity and CD40L serum levels. Single-injection TFPB + QLB-4 resulted in the lowest serum CD40L levels, an indicative of the lowest intensity of postsurgical pain.

**Table 1. Changes in the serum level of CD40L in children after anterior abdominal wall surgery using general anaesthesia and its combination with various regional anaesthesia techniques, pg/ml**

Group	Type of anaesthesia	n	Observation period		
			2 h after surgery	24 h after surgery	At discharge
1	General anaesthesia	33	4.191 ± 160	3.984 ± 245	3.847 ± 271
2	General anaesthesia + TFPB	27	3.130 ± 248*	2.657 ± 292*	1.211 ± 188* <sup>§</sup>
3	General anaesthesia + TFPB + QLB-4	27	758.0 ± 81.2**	458.0 ± 62.3** <sup>§</sup>	159.0 ± 36.7** <sup>§</sup>

**Notes:**  $p < 0.05$  compared: \* — to the corresponding indicator in patients receiving general anaesthesia alone during a particular observation period; \*\* — to the corresponding indicator in patients receiving general anaesthesia combined with the TFPB during a particular observation period; <sup>§</sup> — to the corresponding indicator within the group during the previous observation period.

**Table 2. Relationship between serum CD40L level and pain severity in children after anterior abdominal wall surgery using general anaesthesia and its combination with various regional anaesthesia techniques**

Indicator	P0-P25 < 671 pg/ml n = 29	P25-P75 671–3,971 pg/ml n = 29	P75-P100 > 3,971 pg/ml n = 29	Correlation coefficient
Mean VAS score	3.09 ± 0.17	5.19 ± 0.18	7.27 ± 0.12	$r_s = 0.62$
p	—	$p_{1-2} < 0.01$	$p_{2-3} < 0.01$ $p_{1-3} < 0.001$	$p < 0.001$

**Note:** the subscripts below p indicate the numbers of groups between which the significance of differences was assessed.



## References

1. Tang T., Cheng X., Truong B. et al. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol. Ther.* 2021. 219. 107709. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107709.
2. Bosmans L.A., Bosch L., Kusters P.J.H. et al. The CD40-CD40L Dyad as Immunotherapeutic Target in Cardiovascular Disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021. 14(1). 13-22. doi: 10.1007/s12265-020-09994-3.
3. Ots H.D., Tracz J.A., Vinokuroff K.E., Musto A.E. CD40-CD40L in Neurological Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(8). 4115. doi: 10.3390/ijms23084115.
4. Cao L., Malon J.T. Anti-nociceptive Role of CXCL1 in a Murine Model of Peripheral Nerve Injury-induced Neuropathic Pain. *Neuroscience.* 2018. 372. 225-236. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.048.
5. Jurga A.M., Rojewska E., Piotrowska A. et al. Blockade of Toll-Like Receptors (TLR2, TLR4) Attenuates Pain and Potentiates Buprenorphine Analgesia in a Rat Neuropathic Pain Model. *Neural Plast.* 2016. 2016. 5238730.
6. Malon J.T., Maddula S., Bell H., Cao L. Involvement of calcitonin gene-related peptide and CCL2 production in CD40-mediated behavioral hypersensitivity in a model of neuropathic pain. *Neuron. Glia Biol.* 2011. 7(2-4). 117-128. doi: 10.1017/S1740925X12000026.
7. Bian Z.M., Field M.G., Elner S.G., Kahlenberg J.M., Elner V.M. Distinct CD40L receptors mediate inflammasome activation and secretion of IL-1beta and MCP-1 in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2018. 170. 29-39. doi: 10.1016/j.exer.2018.02.014.
8. Fan H., Huang L., Yang D. et al. Respiratory infections in X-linked hyper-IgM syndrome with CD40LG mutation: a case series of seven children in China. *BMC Pediatr.* 2022. 22(1). 675. doi: 10.1186/s12887-022-03726-z.
9. Marsman C., Versteegen N.J., Streutker M. et al. Termination of CD40L co-stimulation promotes human B cell differentiation into antibody-secreting cells. *Eur. J. Immunol.* 2022. 52(10). 1662-1675. doi: 10.1002/eji.202249972.
10. Freedman S.B., Thull-Freedman J., Manson D. et al. Pediatric abdominal radiograph use, constipation, and significant misdiagnoses. *J. Pediatr.* 2014. 164(1). 83-8.e2.
11. Reust C., Williams A. Acute abdominal pain in children. *Am. Fam. Physician.* 2016. 93(10). 830-836.
12. Martin J. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015. 32(5). 289-297.
13. Marella F., Canchi-Murali N., Mossetti V. General principles of regional anesthesia in children. *BJA Educ.* 2019. 19(10). 342-348. doi: 10.1016/j.bjae.2019.06.003.
14. Blanco R., Ansari T., Riad W., Shetty N. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2016. 41(6). 757-762. doi: 10.1097/AAP.0000000000000495.
15. Ishio J., Komasa N., Kido H., Minami T. Evaluation of ultrasound-guided posterior quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *J. Clin. Anesth.* 2017. 41. 1-4. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.05.015.
16. Kadam V.R. Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a postoperative analgesic technique for laparotomy. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2013. 29(4). 550-552. doi: 10.4103/0970-9185.119148.
17. Ueshima H., Hiroshi O. Intermittent bilateral anterior subcostal quadratus lumborum block for effective analgesia in lower abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* 2017. 43. 65. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.09.018.
18. Chakraborty A., Goswami J., Patro V. Ultrasound-guided continuous quadratus lumborum block for postoperative analgesia in a pediatric patient. *A. A. Case Rep.* 2015. 4(3). 34-36. doi: 10.1213/XAA.0000000000000090.
19. Carvalho R., Segura E., Loureiro M.D., Assunção J.P. Quadratus lumborum block in chronic pain after abdominal hernia repair: case report. *Braz. J. Anesthesiol.* 2017. 67(1). 107-109. doi: 10.1016/j.bjan.2014.08.001.
20. Watanabe K., Mitsuda S., Tokumine J., Lefor A.K., Moriyama K., Yorozu T. Quadratus lumborum block for femoral-femoral bypass graft placement: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(35). e4437. doi: 10.1097/MD.0000000000004437.
21. Hebbard P. Transversalis fascia plane block, a novel ultrasound-guided abdominal wall nerve block. *Can. J. Anaesth.* 2009. 56(8). 618-620. doi: 10.1007/s12630-009-9110-1.
22. Dmytriiev D., Dmytriiev K., Stoliarchuk O. et al. Multiple organ dysfunction syndrome: what do we know about pain management? A narrative review. *Anaesth. Intensive Care.* 2019. 23(1). 84-91.
23. Semkovych Y., Dmytriiev D., Dobrovanov O. et al. Acute and chronic pain in children. A modern view of the issue. *Lek. Obzor.* 2022. 71(9). 338-342.
24. Dmytriiev D., Glazov E., Zaletskiy B. et al. A new modified technique of combined intramuscular quadratus lumborum block and its effectiveness. *Lek. Obzor.* 2020. 69(9). 285-291.
25. Semkovych Ya., Dmytriiev D. Elevated serum TLR4 levels a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. *Front. Med (Lausanne).* 2022. 9. 897533. doi: 10.3389/fmed.2022.897533.
26. Semkovych Ya., Dmytriiev D. Genetic influences on pain mechanisms. *Wiad. Lek.* 2022. 75(7). 1776-1780. doi: 10.36740/WLek202207130.
27. Semkovych Ya. Changes in the indicators of abdominal arterial circulation when applying various anesthetic techniques in children. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023. 13(47). 18-24. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.3.

Received 09.08.2023

Revised 20.08.2023

Accepted 28.08.2023 ■

## Information about author

Yaroslav Semkovych, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine; PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: semkovych.doc@gmail.com; phone: +380(96)8762277, +380(50)3388506; Researcher ID: AAY-7049-2020; Scopus: 57853725600; https://orcid.org/0000-0002-8319-022X

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

**Clinical trial registration.** The study is a fragment of the research project "Health status and adaptation of children from the Precarpathian region with somatic diseases, their prevention" 2021-2026, state registration number 0121U11129 (Ivano-Frankivsk National Medical University).

Семкович Я.В.

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»,

м. Івано-Франківськ, Україна

### Вплив сигнальної системи CD40-CD40L на інтенсивність болю в дітей після операцій на передній черевній стінці при використанні різних методик знеболювання

**Резюме.** *Актуальність.* В експериментальних дослідженнях на моделях пошкодження периферичних нервів показано, що сигнальна система CD40-CD40L відіграє важливу роль у розвитку нейропатичного болю. Регіонарна анестезія в педіатричній практиці є одним з найбільш цінних і безпечних засобів для лікування періопераційного болю, а також важливою частиною сучасної анестезіологічної практики.

**Мета:** оцінити динаміку вмісту ліганду CD40L у сироватці крові та його можливий зв'язок з інтенсивністю болю в дітей на тлі загального знеболювання та його комбінації з різними видами регіонарної анестезії після операцій на передній черевній стінці. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 87 дітей віком 7–18 років, яким проводилось оперативне втручання на передній черевній стінці із різними варіантами анестезіологічного знеболювання. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: I (n = 33) — загальне знеболювання з використанням морфіну; II (n = 27) — загальне знеболювання із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (РБПФЖ); III (n = 27) — загальне знеболювання з використанням РБПФЖ в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (КМП-4) однією ін'єкцією. **Результати.** Установлено, що в дітей I групи через дві години після оперативного втручання вміст CD40L в сироватці крові становив 4283 пг/мл, з незначною тенденцією до зниження на момент виписки (U-критерій Манна — Утні = 52,5; p = 0,593). Пацієнти II групи через 2 год після операції мали вірогідно менший середній рівень

CD40L в сироватці крові — на 25,3 % (U = 10,0; p = 0,002) порівняно з дітьми I групи. Через добу після операції середній сироватковий вміст CD40L був меншим на 15,1 % (U = 26,0; p = 0,20) порівняно з таким станом на 2 год, а також статистично вірогідно меншим на 33,3 % (U = 10,0; p = 0,003) відносно показника при використанні лише загального опіоїдного знеболювання в той же термін дослідження. На момент виписки середній рівень CD40L у сироватці крові був вірогідно меншим — на 54,4 % (U = 7,0; p = 0,003) відносно попереднього терміну дослідження в цій групі, а також на 68,5 % (U = 3,0; p = 0,000) порівняно з відповідним показником у групі загального знеболювання. У III групі дітей середній сироватковий рівень CD40L в усі терміни після операції був вірогідно меншим — у 4–7,6 раза (U = 0,0; p = 0,000) порівняно з відповідними показниками дітей II групи. Найменший рівень CD40L в сироватці крові реєструвався на момент виписки — 133 пг/мл. **Висновки.** Установлено, що показники сигнальної системи CD40L мають тенденцію до зростання при оперативних втручаннях на передній черевній стінці в дітей. Інтенсивність післяопераційного болю має тісний прямий зв'язок із рівнем CD40L у сироватці крові. За умов використання комбінованого блоку РБПФЖ + КМП-4 відмічаються найнижчі сироваткові рівні CD40L, що асоціюється з найменшою інтенсивністю післяопераційного болю.

**Ключові слова:** регіонарна аналгезія; CD40L; післяопераційний біль; діти; лікування болю

Марков Ю.І.<sup>1</sup>, Маркова І.А.<sup>2</sup>, Горяїнова Н.В.<sup>2</sup>, Куявович Б.М.<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, Україна

## Гематологічні порушення як ускладнення COVID-19

**Резюме.** *Актуальність.* COVID-19 може призводити до ускладнень, які потребують інтенсивної терапії, серед яких — патологічні зміни з боку системи крові та гемостазу. **Мета дослідження:** на підставі вивчення літературних джерел та власного клінічного досвіду встановити поширені ускладнення COVID-19 з боку системи крові та гемостазу, які потребують проведення інтенсивної терапії. **Матеріали та методи.** Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2020–2023 роки. Пошук літератури проводився за ключовими словами «COVID-19», «SARS-CoV-2» у поєднанні з «коагулопатія», «гематологічні маніфестації», «гематологічні параметри», «венозна тромбоемболія», «тромбоемболія легеневої артерії», «артеріальний тромбоз», «D-димер», «фібриноген», «лімфопенія», «тромбоцитопенія». **Результати.** COVID-19-асоційована коагулопатія характеризується високими рівнями D-димеру та продуктів деградації фібрину в плазмі крові, зміною протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, фібриногену та кількості тромбоцитів. Спричинена коронавірусом ендотеліальна дисфункція призводить до зростання ризику тромботичних ускладнень, що виникають як у венозній, так і в артеріальній системі, додатково до існуючої вищої ймовірності тромбозу у відділенні інтенсивної терапії. Частота венозної тромбоемболії серед невакцинованих госпіталізованих пацієнтів та при проведенні ультразвукового скринінгу є значно вищою. COVID-19 може призводити до ДВЗ-синдрому посиленого фібринолітичного типу чи обмеженої тромботичної мікроангіопатії. Пацієнти з тяжким COVID-19, як правило, мали лейкоцитоз, лімфопенію, підвищене нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення. Тромбоцитопенія спостерігається не тільки під час коронавірусного захворювання, але і в постковідному періоді. У пацієнтів, яким проводиться екстракорпоральна мембранна оксигенація, можуть виникати як тромбози, так і кровотечі. **Висновки.** Високий рівень D-димеру, подовження протромбінового часу, зростання чи різке зниження рівня фібриногену, лейкопенія, нейтрофільоз та зростання нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення вважаються прогностичними факторами тяжкості перебігу COVID-19. Тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії є найчастішими тромботичними подіями у пацієнтів з COVID-19. Артеріальний тромбоз частіше виникає в церебральних артеріях та артеріях кінцівок.

**Ключові слова:** COVID-19; коагулопатія; тромбоз; лімфопенія; тромбоцитопенія

### Вступ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) — це інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, що має небезпечне епідемічне поширення і характеризується ураженням переважно дихальної системи, а у тяжких випадках розвитком гострої дихальної недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [1]. Серед усклад-

нень COVID-19, які потребують інтенсивної терапії, поширеними є і патологічні зміни з боку системи крові та гемостазу.

**Мета:** на підставі вивчення літературних джерел та власного клінічного досвіду встановити поширені ускладнення COVID-19 з боку системи крові та гемостазу, які потребують проведення інтенсивної терапії.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Куявович Богдана Михайлівна, аспірантка ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лікар-гематолог консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», вул. М. Берлінського, 12, м. Київ, 04060, Україна; e-mail: bogdana170696@gmail.com; контактний тел.: +380 (73) 048-90-07  
For correspondence: Kuyavovych Bohdana, PhD student, SI "National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine", hematologist consultative-polyclinic department SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine", Maksyma Berlinskoho st., 12, Kyiv, 04060, Ukraine; e-mail: bogdana170696@gmail.com; phone: +380 (73) 048-90-07

Full list of authors information is available at the end of the article.

## Матеріали та методи

Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2020–2023 роки. Пошук літератури проводився за ключовими словами «COVID-19», «SARS-CoV-2» у поєднанні з «коагулопатія», «гематологічні маніфестації», «гематологічні параметри», «венозна тромбоемболія», «тромбоемболія легеневої артерії», «артеріальний тромбоз», «D-димер», «фібриноген», «лімфопенія», «тромбоцитопенія».

## Результати та обговорення

Під час коронавірусного захворювання можуть виявлятися такі відхилення в гемограмі, як: зміни кількості лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів і/або гемоглобіну (унаслідок як автоімунних процесів, так і геморагічного синдрому), швидкості осідання еритроцитів, а також відхилення показників згортання крові, наприклад D-димеру, фібриногену, протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).

Тромбоемболічні ускладнення і досі викликають труднощі при курації хворих на коронавірусне захворювання, адже часто є непередбачуваними (як-от у молодих і без супутньої патології), потребують ретельного моніторингу та іноді важко піддаються адекватній фармакологічній корекції. Спричинена коронавірусом ендотеліальна дисфункція призводить до високих рівнів D-димеру, продуктів деградації фібрину (fibrin degradation product, FDP), тромбоцитопенії та подовженого часу згортання крові, що підвищує ризик тромбозу та мікросудинної оклюзії додатково до існуючої вищої ймовірності тромбозу центральних судин та катетера, а також судинних оклюзійних подій (цереброваскулярні події, ішемія кінцівок тощо) у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Близько 20–50 % госпіталізованих із COVID-19 мають зміни в коагуляційних тестах. Маркери системного запалення та гіперкоагуляції підвищені у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, особливо тих, хто потребує лікування у ВІТ. COVID-19-асоційована коагулопатія відрізняється від коагулопатії споживання та характеризується високими рівнями D-димеру та продуктів фібринолізу, С-реактивного білка (СРБ), Р-селектину в плазмі крові, зміною ПЧ, АЧТЧ, кількості тромбоцитів та фібриногену [2, 3].

Підвищені рівні D-димеру свідчать про значне утворення тромбіну і фібриноліз та пов'язані з поганим прогнозом [4]. Наприклад, у метааналізі Varikasuvu et al., що включав 42 613 пацієнтів, повідомляється, що значення D-димеру при госпіталізації в лікарню позитивно корелює з ризиком прогресування захворювання (скориговане відношення шансів (adjusted odds ratio, aOR) — 1,64; 95% ДІ 1,29–2,10), включно з тяжким/критичним захворюванням (aOR 1,99, 95% ДІ 1,64–2,41) і летальністю (aOR 1,36; 95% ДІ 1,20–1,54) [5]. В іншому дослідженні рівень D-димера  $\geq 1000$  нг/мл на момент госпіталізації асоціювався з вищим рівнем внутрішньолікарняної смертності (aOR 18,42; 95% ДІ 2,64–128,55;  $p = 0,0033$ ) [6]. Важлива роль D-димеру для

прогнозування ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) при COVID-19 була підтверджена багатьма клінічними дослідженнями, демонструючи загальну діагностичну точність до 80 % [7, 8]. Цікаві дані були надані у великому ретроспективному дослідженні, проведеному Naumagon et al. у 6 лікарнях Нью-Йорка; показано, що госпіталізовані пацієнти, інфіковані вірусом SARS-CoV-2, із прогресивним підвищенням рівня D-димеру мали майже на 80 % вищий ризик потреби у штучній вентиляції легенів і на 70 % вищий ризик смерті порівняно з пацієнтами, у яких концентрація D-димеру була стабільною. Використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса, науковці виявили, що кожне збільшення рівня D-димеру на 1000 нг/мл при госпіталізації асоціювалося з коефіцієнтом ризику (hazard ratio) 1,06 (95% ДІ 1,04–1,08;  $p < 0,0001$ ) для смерті, 1,08 (95% ДІ 1,06–1,10;  $p < 0,0001$ ) для інтубації та 1,08 (95% ДІ 1,03–1,13;  $p = 0,0087$ ) для ВТЕ [9].

Іншими лабораторними проявами коагулопатії є подовження протромбінового часу, зміни рівня фібриногену та зниження кількості тромбоцитів [10, 11]. У метааналізі 22 досліджень, проведених у Китаї, за участю 4889 пацієнтів із COVID-19, повідомляється, що пацієнти із тяжким захворюванням мали подовжений ПЧ (середня абсолютна різниця (mean difference, MD) = 0,65 с; 95% ДІ 0,36–0,95;  $p < 0,05$ ) та вищий D-димер (MD = 440 нг/мл; 95% ДІ 230–660;  $p < 0,05$ ), тоді як відмінності у кількості тромбоцитів (MD =  $-14,47 \times 10^9$ /л; 95% ДІ  $-33,0$ – $-4,06$ ;  $p = 0,126$ ) та АЧТЧ (MD =  $-0,01$  с; 95% ДІ  $-2,58$ – $-2,56$ ;  $p = 0,99$ ) виявилися статистично незначущими. Автори зазначають, що на ранній стадії захворювання спостерігалася підвищена активність системи згортання крові, що проявлялося зниженням ПЧ та станом гіперкоагуляції, але під час прогресування захворювання, особливо при розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), ПЧ значно подовжується, що свідчить про несприятливий прогноз [12].

Фібриноген як фактор згортання крові та білок запалення підвищений у багатьох пацієнтів із COVID-19 (середній рівень 4,55 г/л), за даними науковців з Китаю, однак ступінь підвищення не завжди корелює зі смертністю ( $p = 0,15$ ), тоді як рівень FDP у летальних випадках є значно вищим ( $p < 0,001$ ). Тим не менш, зі смертністю тісно пов'язане прогресує зниження рівня фібриногену, адже приблизно у 29 % летальних випадків розвивається гіпофібриногенемія  $< 1$  г/л, але це, як правило, відбувається на дуже пізніх стадіях захворювання [13].

Активованій частковий тромбoplastиновий час часто є нормальним, і лише у незначній кількості випадків спостерігається його подовження, а середня тривалість істотно не відрізняється у критично та некритично хворих, а також не корелює зі смертністю ( $p < 0,096$ ) [13]. АЧТЧ не включений до критеріїв Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) для діагностики ДВЗ-синдрому та не є надійним показником прогресування коронавірусного захворювання.



Важливо зазначити, що COVID-19-асоційована коагулопатія спричиняє ураження різних органів і може призводити до поліорганної недостатності (ПОН) та летального кінця. Основними її механізмами є порушення регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), у якій особливо важливу роль відіграє ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2), та імунної системи [14]. Внаслідок зниження активності АПФ2, що широко експресується на ендотелії судин та використовується вірусом SARS-CoV-2 для проникнення в клітину, відбувається посилення прозапальних та протромботичних шляхів ангіотензину II, а передача сигналів ангіотензину 1–7, що опосередковує протизапальні та антитромботичні шляхи, зменшується. Також порушення регуляції РААС може спричинити пошкодження ендотелію через окиснювальний стрес і надмірну експресію циклооксигенази-2 та ендотеліального фактора росту судин в ендотелії, що може ініціювати каскад подій, які зумовлюють посилення коагулопатії. Водночас неконтрольована вроджена імунна відповідь, викликана надмірно активованими нейтрофілами, ініціює активацію комплекменту, цитокінівий шторм (вивільнення багатьох запальних цитокінів і хемокінів, як-от фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 тощо) і утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NETosis), що, у свою чергу, може призводити до тромбозу, а також до гіпотензії, поліорганної дисфункції, ГРДС і смерті [15]. IL-6 є провідним цитокіном, який помітно підвищується при тяжкій коронавірусній інфекції, і ключовим активатором коагулопатії, оскільки індукуює експресію тканинних факторів моноцитами та збільшує вироблення фібриногену, феритину і СРБ, а також діє на мегакаріоцити, збільшуючи синтез тромбоцитів, і посилює індуквану тромбоцитів активацію тромбоцитів. Не можна виключити ефект «подвійного удару», коли обидва фактори можуть адитивно або синергетично підвищувати ризик тромбозу у пацієнтів з COVID-19. Цей зв'язок між імунною активацією та коагуляцією відомий як «імунотромбоз» [16], який у поєднанні з ендотеліальною дисфункцією вважається ключовим механізмом утворення тромбу при тяжкій інфекції COVID-19.

Поточні клінічні дані вказують на те, що тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є найчастішими тромботичними подіями у пацієнтів з COVID-19, особливо госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, незважаючи на тромбопрофілактику [17]. Для прогнозування ймовірності тромбозу найбільше значення має D-димер, також використовують визначення рівня лактатдегідрогенази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, азоту сечовини, креатиніну, тромбоцитів і лейкоцитів при зверненні, вік та попередній анамнез ВТЕ. У дослідженні Cui et al. повідомляється, що рівень D-димеру > 1500 нг/мл має чутливість 85,0 %, специфічність 88,5 % і негативну прогностичну цінність 94,7 % для виявлення подій ВТЕ у критично хворих пацієнтів [18].

За результатами метааналізу 48 досліджень із вибіркою з 18 093 пацієнтів сумарна частота ВТЕ становила 17,0 % (95% ДІ 13,4–20,9), ТГВ — 12,1 % (95% ДІ

8,4–16,4), а ТЕЛА — 7,1 % (95% ДІ 5,3–9,1). Виявлено значно вищий ризик ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, причому спостерігається суттєва різниця між частотою ВТЕ серед пацієнтів, які перебувають у ВІТ та в інших відділеннях (27,9 % порівняно з 7,1 %). Також зазначається, що при проведенні скринінгу частота ВТЕ є значно вищою, ніж при підтвердженні діагнозу після появи клінічної картини: 33,1 проти 9,8 % [19].

Варіабельність показників частоти розвитку ВТЕ може бути пов'язана з відмінностями в діагностичних протоколах скринінгу на ВТЕ, режимі інтенсивної терапії чи антитромботичній профілактиці. Наприклад, у метааналізі Norr et al., що включав 28 173 пацієнти (з яких 5468 госпіталізованих у ВІТ і 20 886 — в інші відділення), повідомляється про загальну поширеність ВТЕ 14,1 %; при проведенні ультразвукового скринінгу частота становила 40,3 %, а без скринінгу — 9,5 %. За даними аналізу, поширеність ВТЕ була 7,9 % (95% ДІ 5,1–11,2) у пацієнтів, які не перебувають у ВІТ, і 22,7 % (95% ДІ 18,1–27,6) у пацієнтів відділення інтенсивної терапії [20].

У популяційному дослідженні за участю 18 818 амбулаторних пацієнтів повідомляється, що захворюваність на ВТЕ протягом перших 30 днів COVID-19 у попередньо повністю вакцинованих осіб є суттєво нижчою: коефіцієнт ризику знизився з 21,42 у невакцинованих до 5,95 у вакцинованих ( $p = 0,02$ ) [21]. Інше дослідження, проведене у відділенні невідкладної допомоги, показало майже трикратне збільшення ризику ТЕЛА у невакцинованих пацієнтів протягом періодів дельта та омікрон (коефіцієнт ризику = 2,75; 95% ДІ 1,14–6,73;  $p = 0,02$ ) [22].

Госпіталізовані пацієнти з COVID-19 мають багато загальних факторів ризику ВТЕ, як і інші стаціонарні пацієнти, але тяжка коронавірусна інфекція призводить до підвищеного ризику тромботичних ускладнень, що виникають як у венозній, так і в артеріальній системі [17]. Virocchi et al. порівняли пацієнтів з COVID-19 та неінфікованих коронавірусом, обстежуючи їх на ТГВ і ТЕЛА за допомогою ультразвукового дослідження, та виявили, що поширеність ТГВ у першій групі становила 15,43 %, а ТЕЛА — 4,85 %, тоді як у пацієнтів, не хворих на COVID-19, частота була значно меншою (4,21 і 0,22 % відповідно) [23].

У когортному дослідженні зібраних даних європейських країн, що включало 909 473 амбулаторних та 32 329 госпіталізованих інфікованих SARS-CoV-2, оцінювалася частота венозної та артеріальної тромбоемболії (АТ). Виявлено, що 90-денна сукупна частота ВТЕ коливалася від 0,2 до 0,8 %, а АТ — від 0,1 до 0,8 %. Серед госпіталізованих 90-денна кумулятивна частота ВТЕ зросла до 4,5 %, а АТ — до 3,1 %. 90-денна летальність становила від 1,1 до 2,0 % серед амбулаторних випадків COVID-19 і зросла до 14,6 % серед госпіталізованих. Незважаючи на те, що летальність була набагато вищою у людей старшого віку, підвищення ризику АТ у цих пацієнтів було менш вираженим, а ризики ВТЕ, як виявилось, досягали піку приблизно у 70 років у деяких базах даних. Після поправки на вік чоловіки загалом

мали підвищений ризик як венозних, так і артеріальних тромботичних подій та смерті. Крім того, різні супутні захворювання та попередній прийом деяких лікарських засобів були пов'язані з підвищеним ризиком ВТЕ, АТ та смерті в нескоригованих моделях, але оцінки були послаблені після коригування за віком та статтю [24]. За даними іншого когортного дослідження, частота артеріальних і венозних тромботичних подій становила від 17 до 47 % у тяжкохворих пацієнтів і від 3 до 11 % у некритично хворих стаціонарних пацієнтів [25].

Патогенез артеріального тромбозу зазвичай передбачає оклюзію або розрив атеросклеротичної бляшки в зонах порушеного кровотоку, однак АТ пов'язаний із тяжкими випадками COVID-19 навіть за відсутності цих факторів. Надмірна активація ендотелію, викликана коронавірусом, призводила до АТ у таких ділянках, як аорта, нирки, церебральні та периферичні артерії. Згідно з даними огляду літератури за 2020 рік, АТ зустрічається приблизно у 4 % пацієнтів із тяжким COVID-19, а саме: у верхній брижовій артерії (8 %), коронарних артеріях (5–9 %), магістральних судинах (аорта, загальна клубова, загальний сонний і плечоголовний стовбури (14–19 %)), церебральних артеріях (18–24 %) та артеріях кінцівок (24–39 %). Незважаючи на відносно низьку захворюваність на АТ у цих хворих, рівень смертності серед них сягає 20 %, в основному через ураження кінцевих органів [26].

Поєднання підвищеного рівня D-димеру, FDP, подовженого часу згортання крові та тромбоцитопенії нагадує аномалії, які зазвичай спостерігаються при ДВЗ-синдромі, який характеризується активацією системи згортання крові з утворенням внутрішньосудинних тромбів, виснаженням тромбоцитів і факторів згортання крові, що призводить до судинної обструкції/ішемії та ПОН. Частота COVID-19, ускладненого ДВЗ-синдромом, що відповідає критеріям ISTH, становила 0,6 % серед тих, хто вижив, і 71,4 % серед тих, хто помер, за даними дослідження, проведеного в Китаї [13]. У звіті зазначають, що у летальних випадках спостерігалось помітне збільшення рівня FDP (більше 100 мкг/мл), порівняно менш значне підвищення D-димеру (у середньому 2120 нг/мл;  $p < 0,001$ ) та збільшення співвідношення FDP/D-димер (що відображає розбіжність між цими показниками) протягом 3 днів, із 7-го до 10-го. Протромбіновий час був явно подовжений, але подовження АЧТЧ було менш значним, як і тромбоцитопенія. Фібриноген підвищився до понад 4 г/л на 7-й день та знизився приблизно до 1 г/л на 10-й день у тих, хто помер. Тож регулярний моніторинг рівня фібриногену необхідний для вчасного виявлення змін у типі ДВЗ-синдрому. Зокрема, коли рівень фібриногену різко знижується, тип захворювання може змінитися з ДВЗ-синдрому пригніченого фібринолітичного типу на ДВЗ-синдром посиленого фібринолітичного типу. Також можливо, що цей процес обмежений певними органами, як-от легені та/або нирки, оскільки дисемінована активація коагуляції спостерігається при COVID-19 дуже рідко. Крім того, відсутність типових характерних ознак ДВЗ-синдрому свідчить про більш обмежений процес. Така думка запропонована в нещодавній серії розтинів, які

показали мікросудинний тромбоз дрібних легеневих судин, що викликає занепокоєння щодо обмеженої тромботичної мікроангіопатії [27].

Вірусна інфекція призводить до динамічних змін кількості лейкоцитів периферичної крові та їх субгруп, а також інших показників гемограми. За даними мета-аналізу, у якому порівнювалася кількість лейкоцитів і лімфоцитів у пацієнтів з COVID-19, що включав 1289 випадків, повідомляється, що пацієнти з тяжким захворюванням, як правило, мали вищу кількість лейкоцитів ( $MD = 1,32$ ; 95% ДІ від 0,62 до 2,02;  $p < 0,00001$ ) і нижчу кількість лімфоцитів ( $MD = -0,36$ ; 95% ДІ від  $-0,50$  до  $-0,22$ ;  $p < 0,00001$ ) [28].

У ретроспективному обсерваційному дослідженні, що включало лабораторні дані 81 госпіталізованого пацієнта із інфекцією SARS-CoV-2 у Джерсі (Велика Британія) у період з березня по грудень 2020 року та 100 контрольних осіб, пацієнти з COVID-19 були розділені на дві підгрупи залежно від клінічного результату (летальний та нелетальний). Загальна смертність становила 33,3 % у групі COVID-19, але пацієнти в цьому дослідженні мали вищий середній вік (75 років), ніж в інших подібних дослідженнях, проведених у Китаї, США та країнах Європи. Основними виявленими лабораторними змінами у госпіталізованих пацієнтів були: лімфопенія у 51,9 % (середня кількість лімфоцитів  $0,74 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ), підвищений СРБ у 95,1 % (середня кількість 63,0 мг/л;  $p < 0,001$ ), підвищення фібриногену у 85 % (середня кількість 6,41 г/л;  $p < 0,001$ ), подовжений протромбіновий час у 70 % (середній час 13,7 с;  $p = 0,007$ ). У летальних випадках простежувалася значна лімфопенія менше за  $0,8 \times 10^9$ /л ( $p = 0,018$ ) і лейкоцитоз більше за  $11,0 \times 10^9$ /л ( $p = 0,018$ ). Пацієнти із кількістю лімфоцитів  $< 0,85 \times 10^9$ /л мали у 6,7 раза вищий ризик внутрішньолікарняної смертності, із кількістю лейкоцитів  $> 9,5 \times 10^9$ /л — у 4,9 раза [29].

Прогресуюче збільшення кількості нейтрофілів і стійка лімфопенія у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, можливо, спричинені цитокиновим штормом та можуть послаблювати здатність адаптивної імунної системи генерувати антитіла, специфічні до вірусу, і зменшувати вироблення гамма-інтерферону (IFN- $\gamma$ ) CD4+ Т-клітинами [14]. Додатково припускається, що зниження кількості лімфоцитів може бути наслідком їх прямої інфекції вірусом, адже вони експресують АПФ2, руйнування лімфатичної тканини, імунних ушкоджень медіаторами запалення, що призводить до апоптозу лімфоцитів, або інгібування лімфоцитів метаболічними порушеннями, як-от гіперлактатацидемія [30].

За результатами Wang et al. у тяжких випадках коронавірусного захворювання порівняно з легкими спостерігався значно нижчий загальний рівень лімфоцитів ( $p = 0,0007$ ), CD4+ Т-клітин ( $p = 0,024$ ), CD8+ Т-клітин ( $p = 0,005$ ) і В-клітин ( $p = 0,018$ ). Серед можливих механізмів Т-клітинної лімфопенії автори виокремлюють інфекцію Т-клітин коронавірусом, перерозподіл і секвестрацію Т-клітин, піроптоз і апоптоз. Рівень CD8+ Т-клітин негативно корелював із показниками СРБ ( $p = 0,001$ ) та ІЛ-6 ( $p = 0,005$ ). Таким чином, лімфоцити та їх підгрупи, особливо CD8+ Т-клітини, можуть бути

потенційним предиктором тяжкості захворювання та клінічної ефективності лікування при COVID-19 [31]. Дані про статистично значуще зниження загальної кількості лімфоцитів, CD4+ і CD8+ Т-клітин, В-клітин і NK-клітин у пацієнтів із тяжкою формою захворювання на COVID-19 порівняно з помірними або легкими випадками також були підтверджені у нещодавньому метааналізі Huang et al. [32].

Численні дослідження свідчать про високу діагностичну цінність нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС) в оцінці тяжкості інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Повідомляється, що НЛС є вищим у пацієнтів із гіршим клінічним станом, а також у пацієнтів, які померли від COVID-19, та є незалежним предиктором тяжкості захворювання. У дослідженні за участю 81 пацієнта показано, що у хворих із НЛС більше ніж 9,8 частіше виникає ГРДС ( $p = 0,005$ ) і потреба як у немеханічній, так і у механічній вентиляції легень ( $p = 0,002$  і  $p = 0,048$  відповідно) [33]. Рівень НЛС є вищим у пацієнтів ВІТ, за даними Bastug et al. (9,04 проти 2,41;  $p < 0,001$ ) [34], а також у тих, хто помер, за даними Etekin (35,53 проти 6,75;  $p < 0,001$ ) [35].

Тромбоцитопенія може виникати в результаті прямої дії вірусу, активації коагуляції, імунних процесів, запалення і системного пошкодження ендотелію та вважається прогностичним маркером COVID-19. Також тромбоцитопенія може бути проявом ДВЗ-синдрому, антифосфоліпідного синдрому (АФС), гемофагоцитарного синдрому (ГФС), впливу гепарину чи наслідком медикаментозної мієлосупресії [36].

Імунна тромбоцитопенія (ІТП), індукована COVID-19, може виникати як при легкому, так і при тяжкому перебігу захворювання, а також у постковідному періоді. Частота ІТП у пацієнтів з COVID-19 варіювала в різних дослідженнях [6, 37, 38]. Результати метааналізу Lipri et al., що включав дев'ять досліджень, показали, що кількість тромбоцитів була нижчою у пацієнтів із більш тяжким перебігом COVID-19 (MD  $-31 \times 10^9$ /л; 95% ДІ від  $-35$  до  $-29 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ). У підгруповому аналізі трьох досліджень, у яких оцінювалася смертність, більш значне зниження тромбоцитів спостерігалось у тих, хто не вижив (MD  $-48 \times 10^9$ /л; 95% ДІ від  $-57$  до  $-39 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ). В аналізі підгруп решти шести досліджень, у яких використовувалося змінне клінічне визначення тяжкості COVID-19, а смертність не була основним результатом, тромбоцити залишалися значно низькими при тяжкій формі (MD  $-29 \times 10^9$ /л; 95% ДІ від  $-32$  до  $-26 \times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ). У чотирьох дослідженнях кількість тромбоцитів нижче від нижньої межі локально визначеного референтного діапазону була пов'язана з більше ніж п'ятикратним підвищенням ризику тяжкої форми COVID-19 (OR 5,13; 95% ДІ 1,81–14,58) [39].

Серед важливих методів інтенсивної терапії слід особливо виокремити екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО). З початку пандемії ЕКМО, забезпечивши ефективну респіраторну підтримку тяжкохворих пацієнтів, врятувала незліченну кількість людей із ГРДС, що виник унаслідок інфікування SARS-CoV-2. У реєстрі Організації екстракорпорального життєзабез-

печення (Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) наразі налічується понад 16 000 випадків COVID-19 на ЕКМО, а внутрішньолікарняна смертність становить приблизно 47 % [40]. Під час застосування ЕКМО 3 елементи (ендотелій судин, компоненти крові та кровоток), які підтримують гемостаз і коагуляційну систему *in vivo*, демонструють значні патофізіологічні зміни. Крім того, підвищена активація процесів згортання, спричинена запальними реакціями під час COVID-19, часто призводить до посилення антикоагулянтної терапії хворих, які потребують ЕКМО. Тож у таких пацієнтів можуть виникати як тромбози, так і кровотечі.

Згідно з даними метааналізу Jin et al. [41], поширеність тромбозу контура ЕКМО у пацієнтів з COVID-19 коливалася від 9,4 до 38,4 % (1532 випадки у 12 дослідженнях), а загальна поширеність у когорті становила 21,5 %. У дев'ятьох дослідженнях, що сумарно включали 5926 пацієнтів з COVID-19, які потребували підтримки ЕКМО, загальна поширеність ішемічного інсульту була 2,6 % (95% ДІ 1,5–3,7;  $p = 0,002$ ). Загальна об'єднана оцінка ТЕЛА у 5853 пацієнтів на ЕКМО з COVID-19 (11 досліджень) становила 11,8 % (95% ДІ 6,8–16,8;  $p < 0,001$ ). Частота будь-якої ВТЕ була згадана в 10 дослідженнях; зведена оцінка будь-якої ВТЕ у 1980 пацієнтів становила 12,3 % (95% ДІ 7,5–17,1;  $p < 0,001$ ); частота коливалася від 0,7 до 37,5 %. Загальна поширеність інших АТ становила 3,2 % (95% ДІ 2,2–4,2;  $p = 0,147$ ) серед 5475 пацієнтів із COVID-19, які потребували ЕКМО (8 досліджень).

У 10 дослідженнях (1558 пацієнтів) повідомляється про випадки великої кровотечі у хворих на коронавірусне захворювання з ГРДС, що перебували на ЕКМО. Поширеність кровотечі коливалася від 8,3 до 68,4 %, а загальна поширеність становила 37,4 % (95% ДІ 28,1–46,8;  $p < 0,001$ ). У 16 дослідженнях згадується частка внутрішньочерепних кровотеч у цих хворих. Поширеність варіювала від 4,2 до 25,0 % серед 6348 пацієнтів із загальною оцінкою 9,9 % (95% ДІ 7,8–12,1;  $p < 0,001$ ). Серед 9 відібраних досліджень сукупна поширеність кровотечі з дихальних шляхів у 1119 пацієнтів із COVID-19, які проходили ЕКМО, становила 14,8 % (95% ДІ 8,2–21,4;  $p < 0,001$ ). Загальна сукупна оцінка шлунково-кишкової кровотечі становила 7,0 % (95% ДІ 3,6–10,5;  $p < 0,001$ ). Найменша частота шлунково-кишкових кровотеч серед 1177 пацієнтів із COVID-19, які потребували ЕКМО, становила 1,9 %, тоді як найвища — 34,2 %. Загальна зведена оцінка кровотечі з канюлі або місця хірургічного втручання у 1102 пацієнтів з COVID-19, які проходили ЕКМО (7 досліджень), становила 18,5 % (95% ДІ 14,5–22,4;  $p = 0,065$ ).

Було проведено однофакторний метареґресійний аналіз вибраних характеристик: вік, стать, індекс маси тіла, послідовна оцінка органної недостатності за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score), інтубація та штучна вентиляція легень перед ЕКМО, рН сироватки, попередній PaCO<sub>2</sub>, режими та тривалість веновенозної ЕКМО. Вік був суттєво пов'язаний із тромбозом контура ЕКМО ( $p < 0,001$ ), великою кровотечею ( $p = 0,025$ ) і шлунково-кишковою кровотечею ( $p < 0,001$ ). Час від інтубації та штучної вентиляції ле-



генів до ЕКМО також був важливим фактором коагулопатії і суттєво корелював із поширеністю ТЕЛА ( $p = 0,009$ ), великої кровотечі ( $p < 0,001$ ), внутрішньочерепних ( $p = 0,036$ ) та шлунково-кишкових кровотеч ( $p < 0,001$ ). Існував чіткий зв'язок між попереднім  $\text{PaCO}_2$  і великою кровотечею ( $p < 0,001$ ), внутрішньочерепною ( $p = 0,023$ ) і шлунково-кишковою кровотечами ( $p = 0,047$ ). Частота тромбозів і крововиливів сильно відрізнялася в різних підгрупах і залежала також від інших факторів до та під час ЕКМО, як-от стратегія антикоагуляції та частота візуалізаційного обстеження. ТЕЛА виявлялася частіше при проведенні рутинної скринінгової комп'ютерної томографії, аніж при її виконанні на основі клінічних симптомів. Легеневий мікротромбоз *in situ* був безсимптомним і виявлявся за допомогою різної частоти візуалізації в різних центрах. Більша частка пацієнтів із COVID-19 мала ускладнення у вигляді ТЕЛА на веноартеріальній ЕКМО порівняно з веновенозною.

## Висновки

Порушення системи крові та гемостазу є доволі поширеними ускладненнями при COVID-19, частіше виявляються у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та в деяких випадках потребують застосування інтенсивної терапії. Серед них найчастіше спостерігаються коагулопатії, тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії, лімфо- та тромбоцитопенії. Артеріальний тромбоз також є одним із ускладнень, частіше виникає в церебральних артеріях та артеріях кінцівок і, хоч не зустрічається часто, призводить до підвищення рівня смертності. Початкова оцінка коагулопатії у хворих на COVID-19 передбачає визначення D-димеру, тести на згортання крові та гемограму. D-димер має найвищу прогностичну цінність для венозної тромбоемболії. Подовження протромбінового часу, зростання чи різке зниження рівня фібриногену свідчить про COVID-асоційовану коагулопатію. Тромбоцитопенія може спостерігатися не тільки під час коронавірусного захворювання, але і в постковідному періоді. Тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з більш вираженим зниженням абсолютної кількості лімфоцитів, нейтрофіліозом та зростанням нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення. У пацієнтів з ГРДС, яким проводиться екстракорпоральна мембранна оксигенація, можуть виникати як тромбози, так і кровотечі. Тож зміни показників гемограми та коагулограми можна використовувати для прогнозування тяжкості захворювання з метою вчасного проведення інтенсивної терапії, що дозволить знизити летальність.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Це дослідження не має фінансування та проводилося у рамках науково-дослідницької роботи ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України».

**Внесок авторів.** Марков Ю.І. — концепція і дизайн дослідження, аналіз матеріалу, написання статті; Марко-

ва І.А. — аналіз досліджень патофізіології гематологічних ускладнень при COVID-19; Горяїнова Н.В. — обробка і аналіз матеріалу; Куявович Б.М. — пошук та аналіз відповідної літератури, написання статті.

## Список літератури

1. Chams N., Chams S., Badran R., et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front. Public Health*. 2020 Jul 29. 8. 383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383. PMID: 32850602; PMCID: PMC7403483.
2. Sayyadi M., Khosravi M., Ghaznavi-Rad E. Contribution value of coagulation abnormalities in COVID-19 prognosis: a bright perspective on the laboratory pattern of patients with coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2021 Jan. 25(1). 518-522. doi: 10.26355/eurrev\_202101\_24423. PMID: 33506943.
3. Kasinathan G., Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2020 Jun 30. 56. 173-177. doi: 10.1016/j.amsu.2020.06.035. PMID: 32637095; PMCID: PMC7324342.
4. Zhan H., Chen H., Liu C., et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2021 Jan-Dec. 27. 10760296211010976. doi: 10.1177/10760296211010976. PMID: 33926262; PMCID: PMC8114749.
5. Varikasuvu S.R., Varshney S., Dutt N., et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci. Rep*. 2021 Nov 8. 11(1). 21888. doi: 10.1038/s41598-021-01462-5. PMID: 34750495; PMCID: PMC8576016.
6. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
7. Galland J., Thoreau B., Delrue M., et al. White blood count, D-dimers, and ferritin levels as predictive factors of pulmonary embolism suspected upon admission in noncritically ill COVID-19 patients: The French multicenter CLOTVID retrospective study. *Eur. J. Haematol*. 2021 Aug. 107(2). 190-201. doi: 10.1111/ejh.13638. Epub 2021 May 24. PMID: 34288162; PMCID: PMC8239942.
8. Riyahi S., Hectors S.J., Prince M.R., et al. Predictors of acute deep venous thrombosis in patients hospitalized for COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 24. 100(38). e27216. doi: 10.1097/MD.00000000000027216. PMID: 34559112.
9. Naymagon L., Zubizarreta N., Feld J., et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb. Res*. 2020 Dec. 196. 99-105. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.032. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32853982; PMCID: PMC7439969.
10. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15. 395(10223). 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30. PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
11. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost*. 2020 Jul. 18(7). 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32302438; PMCID: PMC9906150.



12. Jin S., Jin Y., Xu B., Hong J., Yang X. Prevalence and Impact of Coagulation Dysfunction in COVID-19 in China: A Meta-Analysis. *Thromb. Haemost.* 2020 Nov. 120(11). 1524-1535. doi: 10.1055/s-0040-1714369. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32679593; PMCID: PMC7724576.
13. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr. 18(4). 844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
14. Manjili R.H., Zarei M., Habibi M., Manjili M.H. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J. Immunol.* 2020 Jul 1. 205(1). 12-19. doi: 10.4049/jimmunol.2000413. Epub 2020 May 18. PMID: 32423917; PMCID: PMC7333792.
15. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jul 28. 71(15). 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
16. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019 Feb 28. 133(9). 906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30642917.
17. Jenner W.J., Kanji R., Mirsadraee S., Gue Y.X., Price S., Prasad S., Gorog D.A. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021 Apr. 51(3). 595-607. doi: 10.1007/s11239-021-02394-7. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33586113; PMCID: PMC7882250.
18. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jun. 18(6). 1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
19. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., Muriel A., Bikdeli B., Ruiz-Artacho P., et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar. 159(3). 1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
20. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020 Oct 13. 4(7). 1178-1191. doi: 10.1002/rth2.12439. PMID: 33043231; PMCID: PMC7537137.
21. Xie J., Prats-Urbe A., Feng Q., Wang Y., Gill D., Paredes R., Prieto-Alhambra D. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2022 Oct 1. 182(10). 1063-1070. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3858. Erratum in: *JAMA Intern. Med.* 2022 Nov 1. 182(11). 1234. PMID: 35980616; PMCID: PMC9389434.
22. Law N., Chan J., Kelly C., Auffermann W.F., Dunn D.P. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg. Radiol.* 2022 Aug. 29(4). 625-629. doi: 10.1007/s10140-022-02039-z. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35446000; PMCID: PMC9022402.
23. Birocchi S., Manzoni M., Podda G.M., Casazza G., Cattaneo M. High rates of pulmonary artery occlusions in COVID-19. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021 Jan. 51(1). e13433. doi: 10.1111/eci.13433. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33053206; PMCID: PMC7646003.
24. Burn E., Duarte-Salles T., Fernandez-Bertolin S., et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2022 Aug. 22(8). 1142-1152. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00223-7. Epub 2022 May 13. PMID: 35576963; PMCID: PMC9106320.
25. Fanaroff A.C., Lopes R.D. COVID-19 Thrombotic Complications and Therapeutic Strategies. *Annu. Rev. Med.* 2023 Jan 27. 74. 15-30. doi: 10.1146/annurev-med-042921-110257. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36130046.
26. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B., Misiani M., Munguti J., Ogeng'o J. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann. Vasc. Surg.* 2021 Jan. 70. 273-281. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.087. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866574; PMCID: PMC7453204.
27. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020 Jul. 8(7). 681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5. Epub 2020 May 27. PMID: 32473124; PMCID: PMC7255143.
28. Huang G., Kovalic A.J., Graber C.J. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg. Infect. Dis.* 2020 Aug. 26(8). 1839-1841. doi: 10.3201/eid2608.201160. Epub 2020 May 8. PMID: 32384045; PMCID: PMC7392413.
29. Gama S., Bellamy J., Couvert N., Liakopoulou E. Laboratory Features of Hospitalised Patients with COVID-19 in Jersey, UK. *EJIFCC.* 2022 Aug 8. 33(2). 105-120. PMID: 36313915; PMCID: PMC9562481.
30. Tan L., Wang Q., Zhang D., et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 27. 5(1). 33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Apr 29. 5(1). 61. PMID: 32296069; PMCID: PMC7100419.
31. Wang F., Nie J., Wang H., et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020 May 11. 221(11). 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150. PMID: 32227123; PMCID: PMC7184346.
32. Huang W., Berube J., McNamara M., et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A.* 2020 Aug. 97(8). 772-776. doi: 10.1002/cyto.a.24172. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32542842; PMCID: PMC7323417.
33. Ma A., Cheng J., Yang J., Dong M., Liao X., Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit. Care.* 2020 Jun 5. 24(1). 288. doi: 10.1186/s13054-020-03007-0. PMID: 32503668; PMCID: PMC7273815.
34. Bastug A., Bodur H., Erdogan S., et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int. Immunopharmacol.* 2020 Nov. 88. 106950. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106950. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32919217; PMCID: PMC7480980.
35. Ertekin B., Yortanlı M., Özelbaykal O., Doğru A., Girişgin A.S., Acar T. The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emerg. Med. Int.* 2021 Dec 1. 2021. 7489675. doi: 10.1155/2021/7489675. PMID: 34868686; PMCID: PMC8633851.

36. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y., et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020 Sep. 193. 110-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32535232; PMCID: PMC7274097.

37. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 30. 382(18). 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

38. Yang X., Yang Q., Wang Y., et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jun. 18(6). 1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848. Epub 2020 May 4. PMID: 32302435; PMCID: PMC9906135.

39. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020 Jul. 506. 145-148. doi:

10.1016/j.cca.2020.03.022. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178975; PMCID: PMC7102663.

40. Extracorporeal Life Support Organization. Reporting COVID-19 cases into the ELSO registry, <https://www.elseo.org/COVID-19.aspx>.

41. Jin Y., Zhang Y., Liu J., Zhou Z. Thrombosis and bleeding in patients with COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2023 Feb. 7(2). 100103. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100103. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36999123; PMCID: PMC9993729

Отримано/Received 11.07.2023

Рецензовано/Revised 20.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2023 ■

#### Information about authors

Yu.I. Markov, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yu.mark@i.ua; <http://orcid.org/0000-0001-6157-9472>

I.A. Markova, hematologist consultative-polyclinic department SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: markovainnadc@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9156-8674>

N.V. Goriainova, acting director of SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine", Doctor of Medical Science, Head of the Department of diseases of the blood system, Kyiv, Ukraine; e-mail: goriainovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2123-4140>

B.M. Kuiavovych, PhD student SI "National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine", hematologist consultative-polyclinic department SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bogdana170696@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2902-2022>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors' contribution.** Yu.I. Markov — research concept and design, material analysis, writing the paper; I.A. Markova — analysis of studies on the pathophysiology of hematological complications in COVID-19; N.V. Goriainova — material processing and analysis; B.M. Kuiavovych — search and analysis of relevant literature, writing the paper.

Yu.I. Markov<sup>1</sup>, I.A. Markova<sup>2</sup>, N.V. Goriainova<sup>2</sup>, B.M. Kuiavovych<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI "Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>SI "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Hematological disorders as a complication of COVID-19

**Abstract. Background.** Coronavirus disease (COVID-19) can affect the blood and hemostasis systems and lead to complications that require intensive care. The aim is to detect such common complications by studying literary sources and clinical experience. **Materials and methods.** The search for relevant literature was conducted in PubMed, and in the other databases such as Science Direct, Google Scholar, Scopus and Web of Science. The literature search was done using the keywords "COVID-19", "SARS-CoV-2" in combination with "coagulation dysfunction", "coagulopathy", "hematological manifestations", "hematological parameters", "deep vein thrombosis", "pulmonary embolism", "arterial thrombosis", "D-dimer", "fibrinogen", "lymphopenia", "thrombocytopenia". **Results.** COVID-19-associated coagulopathy is characterized by high levels of D-dimer and fibrin degradation products in blood plasma, changes in prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, and platelet count. Endothelial dysfunction caused by coronavirus leads to an increased risk of thrombotic complications, both in venous and arterial systems, additionally to the existing higher risk of thrombosis in the intensive care unit. The venous thromboembolism frequency among unvaccinated hospitalized

patients and during ultrasound screening is significantly higher. Coronavirus disease can lead to arterial thrombosis in areas such as the aorta, kidneys, cerebral and peripheral arteries. COVID-19 can cause enhanced-fibrinolytic-type disseminated intravascular coagulation or limited thrombotic microangiopathy. According to research, patients with severe COVID-19 usually had leukocytosis, lymphopenia, and an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio. Thrombocytopenia is observed not only during the acute coronavirus disease, but also in the post-COVID-19 period. Both thrombosis and bleeding can occur in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. **Conclusions.** A high level of D-dimer, a prolongation of prothrombin time, an increase or a quick decrease in fibrinogen level, lymphopenia, neutrophilia, and an increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio are considered prognostic factors for the severity of coronavirus disease. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism are the most common thrombotic events in patients with COVID-19. Arterial thrombosis occurs more often in the cerebral arteries and arteries of the extremities.

**Keywords:** review; COVID-19; coagulopathy; thrombosis; lymphopenia; thrombocytopenia

УДК 614.71:[616.98:578.834.1COVID-19](477.54-25)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1623>Подаваленко А.П.<sup>1</sup>, Георгіянц М.А.<sup>1</sup>, Висоцька О.В.<sup>2</sup>, Корж О.М.<sup>1</sup>, Порван А.П.<sup>2</sup>,  
Маслова В.С.<sup>3</sup>, Березняков В.І.<sup>1</sup>, Бабаєва О.І.<sup>1</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут»,  
м. Харків, Україна<sup>3</sup>Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків, Україна

## Виявлення впливу забруднювачів атмосферного повітря на тяжкість перебігу COVID-19 в адміністративно-промисловому м. Харкові

**Резюме. Актуальність.** Незважаючи на офіційну заяву ВООЗ про закінчення пандемії COVID-19, ризик епідемічних підйомів захворюваності залишається через активну циркуляцію збудника інфекції та його мутацію. Соціальні, природні, екологічні та інші чинники можуть сприяти поширенню COVID-19. Забруднювачі атмосферного повітря є вкрай небезпечними для людини, а суміш аерозолів та частинки пилу у повітрі можуть слугувати факторами передачі вірусу SARS-CoV-2. **Мета дослідження:** виявлення впливу забруднювачів атмосферного повітря на тяжкість перебігу COVID-19 у Харкові. **Матеріали та методи.** Оцінку впливу екологічних факторів на прояви епідемічного процесу COVID-19 проводили протягом 425 днів. Було вивчено 16 723 випадки госпіталізованих, 1883 летальних та 15 146 підтверджених випадків COVID-19 різних вікових груп. Щодня в середньому було 4663 активні випадки. Статистичний аналіз оцінки впливу екологічних факторів на захворюваність на COVID-19 з різним ступенем тяжкості проводили за допомогою непараметричного критерію Краскела — Уолліса у програмному пакеті IBM SPSS Statistics, а перевірку нормальності закону розподілу — за критерієм Колмогорова — Смірнова. Для деяких допоміжних обчислень і побудови графіків використовували засоби табличного процесора Microsoft Office Excel 2016. **Результати.** Встановлено вплив діоксиду сірки, діоксиду азоту, оксиду азоту, сірководню, фенолу, сажі та формальдегіду на захворюваність на COVID-19 з різною тяжкістю перебігу інфекції при інкубаційних періодах 3–4 дні, 6–7 днів та 10–14 днів. Найбільш суттєвий вплив високих концентрацій діоксиду азоту, оксиду азоту та формальдегіду виявлено на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19. Водночас збільшення активних випадків COVID-19 спостерігалось при зростанні концентрації діоксиду сірки та сірководню, а високі концентрації фенолу та сажі чинили вплив на тяжкі форми перебігу. **Висновки.** Забруднення атмосферного повітря може сприяти поширенню COVID-19 та призводити до тяжких форм перебігу, що необхідно враховувати при прогнозуванні захворюваності на різних рівнях (національному, регіональному, локальному) проведення епідеміологічного нагляду. Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між захворюваністю на COVID-19 та забруднювачами атмосферного повітря необхідно проводити подальші дослідження, беручи до уваги вплив соціальних та природних факторів.

**Ключові слова:** тяжкість перебігу; госпіталізовані; летальні випадки; COVID-19; забруднювачі атмосферного повітря

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Подаваленко Алла Павлівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри гігієни, епідеміології, дезінфектології та професійних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: [epid@ukr.net](mailto:epid@ukr.net); tel.: +380 (67) 198-07-34For correspondence: Alla Podavalenko, MD, PhD, professor, head of the department of hygiene, epidemiology, and occupational diseases, Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: [epid@ukr.net](mailto:epid@ukr.net); phone: +380 (67) 198-07-34

Full list of authors information is available at the end of the article.



## Вступ

За даними ВООЗ, на травень 2023 року підтверджених випадків COVID-19 зареєстровано більше 766 млн, а померло близько 7 млн осіб [1]. Введення режимно-обмежувальних заходів, впровадження вакцин від COVID-19 дещо призупинило поширення та привело до зниження тяжких форм перебігу [2, 3]. Але циркуляція вірусу SARS-CoV-2 не припиняється, спостерігається його постійна мутація [4], що обумовлює високий ризик чергового підйому захворюваності, незважаючи на офіційну заяву ВООЗ про закінчення пандемії. Тож для зменшення інтенсивності циркуляції збудника COVID-19 важливим є виявлення факторів ризику його поширення. Епідемічні спалахи коронавірусних інфекцій до 2019 року були більш інтенсивними на територіях з високою концентрацією забруднювачів атмосферного повітря [5].

Сучасні дослідження також показують, що забруднення повітря відіграє важливу роль в опосередкуванні тяжкості респіраторних синдромів, зокрема COVID-19. Так, було показано, що одночасний вплив дрібних твердих частинок збільшує кількість госпіталізацій, пов'язаних з COVID-19 [6]. Інші забруднювачі, як-от діоксид сірки, оксид вуглецю, діоксид азоту, викликають окиснювальний стрес, пошкодження легень та дисфункцію ендотелію [7]. Забруднювачі атмосферного повітря призводять до росту імунопатології та зниження неспецифічної резистентності організму, що негативно впливає на імунну відповідь, зокрема при вакцинації [8].

Під час пандемії COVID-19 майже всі країни світу запровадили режимно-обмежувальні заходи, які сприяли зменшенню руху автотранспорту та закриттю підприємств, що забруднювали атмосферне повітря. Введення у багатьох країнах режимно-обмежувальних заходів [9] спонукало до вивчення динаміки концентрації забруднювачів атмосферного повітря в період пандемії. Було показано різке поліпшення якості повітря у Бразилії [10], Китаї [11], Індії [12], Іспанії [13] та інших країнах світу [14], хоча у більшості випадків припускали значну роль у цьому метеорологічних факторів.

Україна з 16 березня 2020 р. також запровадила жорсткий карантин [15]. Цей захід, можливо, привів до часткового скорочення руху автомобільного транспорту, при цьому робота стаціонарних джерел, що пов'язані з енергетикою, не припинялася. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України [16], режимно-обмежувальні заходи вводили в кожному населеному пункті залежно від встановленого рівня епідемічної небезпеки.

У м. Харкові, незважаючи на введення карантину, не припиняли роботу основні стаціонарні забруднювачі атмосферного повітря і працював приватний автомобільний транспорт. Громадський транспорт (автобуси, тролейбуси та трамваї) працював залежно від встановленої зони епідемічної небезпеки, при цьому середньодобова концентрація найбільш поширених забруднювачів атмосферного повітря майже не змінювалася.

Вивчення взаємозв'язку між захворюваністю на COVID-19 та забруднювачами атмосферного повітря проводилося у багатьох країнах [17], але робіт, що до-

сліджували ефект конкретних забруднювачів атмосферного повітря на локальному рівні, недостатньо. Тож наша робота була спрямована на вивчення найбільш поширених забруднювачів атмосферного повітря, що впливають на захворюваність на COVID-19, в адміністративно-промисловому, високо урбанізованому м. Харкові.

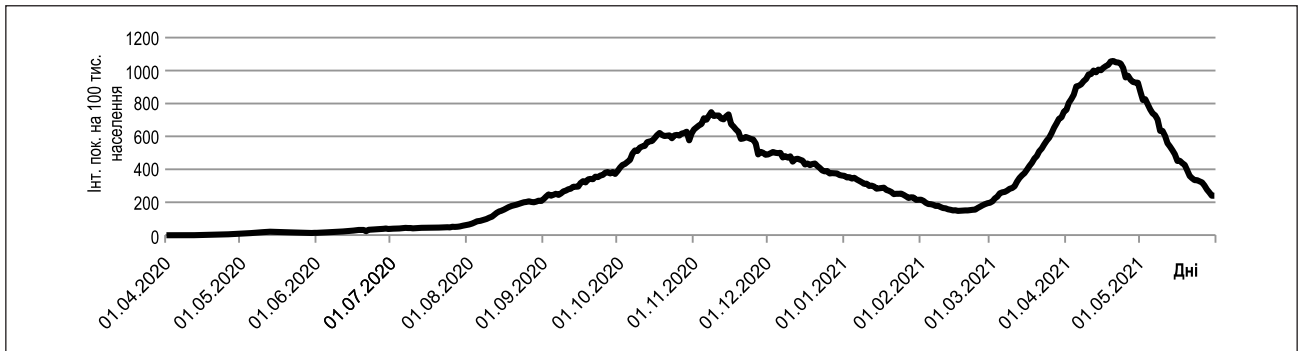
**Метою** дослідження було виявлення впливу забруднюючих речовин атмосферного повітря на активні та підтверджені випадки (захворювання) та госпіталізовані й летальні випадки (тяжкі форми перебігу) COVID-19 в адміністративно-промисловому місті Харкові.

## Матеріали та методи

У роботі використано інформацію офіційного сайту Національної служби здоров'я України [18] та матеріали Харківського регіонального центру з гідрометеорології щодо забруднювачів атмосферного повітря. У м. Харкові стан атмосферного повітря формується переважно обсягами викидів забруднюючих речовин від пересувних (автомобільний транспорт) та стаціонарних (філія «Теплоелектроцентрально» Товариства з обмеженою відповідальністю «ДВ нафтогазовидобувна компанія», Приватне акціонерне товариство «Харківська теплоелектроцентрально № 5») джерел забруднення. Харківський регіональний центр з гідрометеорології щоденно, крім святкових днів, фіксує дані про забруднення атмосферного повітря міста Харкова на 10 стаціонарних пунктах спостереження, які обладнані лабораторіями «ПОСТ-1» та «ПОСТ-2».

Вивчали щодобові епідеміологічні параметри COVID-19 (активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки) та 10 забруднювачів атмосферного повітря ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) — завислі речовини, діоксид сірки ( $\text{SO}_2$ ), оксид вуглецю (CO), діоксид азоту ( $\text{NO}_2$ ), оксид азоту (NO), сірководень ( $\text{H}_2\text{S}$ ), фенол ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ ), сажа, аміак ( $\text{NH}_3$ ), формальдегід ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) протягом 425 днів (01.04.2020–31.05.2021 р.). Досліджували 16 723 випадки госпіталізованих, 1883 летальних та 15 146 підтверджених різних вікових груп. Щодня в середньому було 4663 активні випадки. Зазначені забруднювачі відомі своїм шкідливим впливом на здоров'я. Так, CO, вступаючи в реакцію із гемоглобіном крові, утворює стійку сполуку — карбоксигемоглобін, яка зумовлює кисневе голодування. NO викликає алергічні реакції респіраторного характеру та бронхіальну астму.  $\text{NO}_2$  негативно впливає на дихальну систему та зменшує гемоглобін у крові, знижує опірність організму людини до захворювань, призводить до кисневого голодування тканин.  $\text{SO}_2$  у комплексі вологи та інших речовин подразнює слизові оболонки та негативно впливає на легені. Тривалий вплив завислих речовин — дрібнодисперсних твердих часток призводить до ініціації запальної реакції при дихальних і серцево-судинних захворюваннях [7]. Аналізуючи вплив хімічних речовин, які знаходилися в атмосферному повітрі, на прояви епідемічного процесу COVID-19, враховували інкубаційний період COVID-19, зокрема мінімальний (3–4 дні), середній (6–7 днів) та максимальний (10–14 днів).





**Рисунок 1. Динаміка багатодобової захворюваності на COVID-19 з 01.04. 2020 по 31.05.2021 р. у м. Харкові**

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою програмного пакета IBM SPSS Statistics Trial Version для Windows 10 (IBM, USA). Перевірку отриманих результатів на нормальність закону розподілу проводили за критерієм Колмогорова — Смірнова. Перевірка на тип розподілу кількісних даних за методом Колмогорова — Смірнова показала його невідповідність закону нормального розподілу, тому визначення впливу забруднювачів атмосферного повітря на захворюваність на COVID-19 з різною тяжкістю перебігу проводили за критерієм Краскела — Уолліса (Kruskal-Wallis), який є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу.

## Результати та обговорення

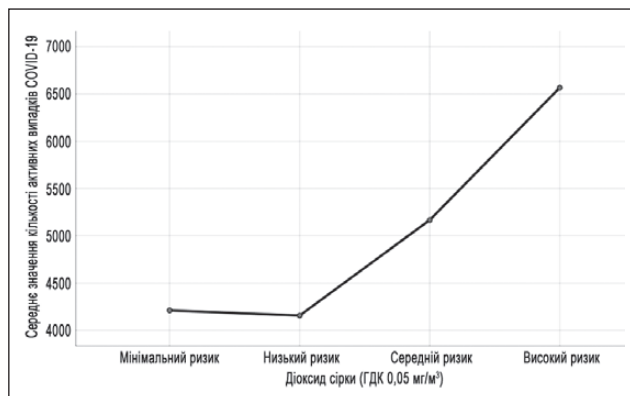
За 425 днів у м. Харкові було зареєстровано 15 146 підтверджених випадків COVID-19, а середній показник захворюваності становив  $326,00 \pm 25,78$  на 100 тис. населення. У багатодобовій динаміці захворюваності на COVID-19 спостерігалось два епідемічних під-

йоми: з 09.09.2020 по 07.01.2021 р. та з 12.03.2021 по 25.05.2021 р., при яких запроваджували «червоний» рівень епідемічної небезпеки поширення COVID-19 (рис. 1).

У Харкові концентрація завислих речовин коливалася в межах від 0,0133 до 0,2517 мг/м<sup>3</sup>, а середньодобова становила 0,081676 мг/м<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> — від 0,0018 до 0,0111 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,0068 мг/м<sup>3</sup>, CO — від 0,855 до 2,010 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 1,3127 мг/м<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> — від 0,0177 до 0,0445 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,03085 мг/м<sup>3</sup>, NO — від 0,0029 до 0,0441 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,0184 мг/м<sup>3</sup>, H<sub>2</sub>S — від 0 до 0,0031 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,000657 мг/м<sup>3</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O — від 0,0008 до 0,0043 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,00185 мг/м<sup>3</sup>, сажі — від 0 до 0,080 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,02473 мг/м<sup>3</sup>, NH<sub>3</sub> — від 0 до 0,0107 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,00281 мг/м<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>O — від 0,0004 до 0,0065 мг/м<sup>3</sup>, середньодобова 0,00234 мг/м<sup>3</sup>. Гранично допустима концентрація (ГДК) хімічних речовин не перевищувала їх межі, окрім NO<sub>2</sub> — спостерігалось перевищення ГДК протягом 21 дня в різні часові періоди.

**Таблиця 1. Ступені ризику впливу забруднювачів атмосферного повітря на захворюваність на COVID-19 з різною тяжкістю перебігу**

Забруднювачі атмосферного повітря	Ступені ризику впливу на захворюваність на COVID-19			
	Високий	Середній	Низький	Мінімальний
Завислі речовини (ГДК 0,15 мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,2517 до 0,1500	Від 0,1499 до 0,1000	Від 0,0999 до 0,04000	Від 0,0399 та нижче
Діоксид сірки (ГДК 0,05 мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0111 до 0,0090	Від 0,0089 до 0,0070	Від 0,0069 до 0,0050	Від 0,0049 та нижче
Оксид вуглецю (ГДК 3,0 мг/м <sup>3</sup> )	Від 2,0100 до 1,8000	Від 1,7999 до 1,5000	Від 1,4999 до 1,2000	Від 1,1999 та нижче
Діоксид азоту (ГДК 0,04 мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0445 до 0,0385	Від 0,0384 до 0,0346	Від 0,0345 до 0,0270	Від 0,0269 та нижче
Оксид азоту (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0441 до 0,0280	Від 0,0279 до 0,0240	Від 0,0239 до 0,0200	Від 0,0199 та нижче
Сірководень (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0031 до 0,0009	Від 0,0008 до 0,0005	Від 0,0004 до 0,0002	Від 0,0001 до 0
Фенол (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0043 до 0,0029	Від 0,0028 до 0,0025	Від 0,0024 до 0,0020	Від 0,0019 та нижче
Сажа (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0800 до 0,0600	Від 0,0599 до 0,0400	Від 0,0399 до 0,0200	Від 0,0199 та нижче
Аміак (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0107 до 0,0050	Від 0,0049 до 0,0030	Від 0,0029 до 0,0010	Від 0,0009 та нижче
Формальдегід (мг/м <sup>3</sup> )	Від 0,0065 до 0,0050	Від 0,0049 до 0,0030	Від 0,0029 до 0,0010	Від 0,0009 та нижче



**Рисунок 2. Вплив високої концентрації діоксиду сірки на активні випадки COVID-19**

Враховуючи ГДК хімічних речовин у повітрі та концентрацію десяти забруднювачів атмосферного повітря у м. Харкові за період від 01.04.2020 до 31.05.2021 р., визначили попередньо ступені ризику інфікування (високий, середній, низький та мінімальний, табл. 1).

Аналіз відносних змін концентрації у навколишньому середовищі десяти забруднювачів повітря проводився протягом всього періоду дотримання режимно-обмежувальних заходів. Викид хімічних речовин в атмосферне повітря від стаціонарних джерел не припинявся протягом періоду карантину у м. Харкові. Тож жорсткий карантин, введений у м. Харкові з 16 березня 2020 року, ймовірно, не спричинив зниження рівня забруднення атмосферного повітря.

Припущення можливого впливу забруднювачів атмосферного повітря від стаціонарних та пересувних джерел на параметри (активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки) епідемічного процесу COVID-19 у період пандемії у м. Харкові було підтверджене аналізом, проведеним за допомогою критерію Краскала — Уолліса. Встановили, що із 10 забруднювачів 7 хімічних речовин, зокрема діоксид сірки, діоксид азоту, оксид азоту, сірководень, фенол, сажа та формальдегід, могли бути причиною поширення COVID-19 (табл. 2).

Вплив діоксиду сірки, діоксиду азоту, оксиду азоту, сірководню, фенолу, сажі та формальдегіду на захворюваність на COVID-19 (активні та підтверджені випадки) та тяжкий перебіг інфекції (госпіталізовані та летальні випадки) спостерігали при різних інкубаційних періодах (3–4 дні, 6–7 днів та 10–14 днів).

Встановлено, що при зростанні концентрації діоксиду сірки зростала кількість активних випадків COVID-19 (рис. 2).

Вплив діоксиду азоту на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19 суттєвий, але неоднозначний. Спостерігали зростання випадків COVID-19 як при низьких концентраціях діоксиду азоту, так і при високих. Більшою мірою це проявилось при тяжкому перебігу (госпіталізовані та летальні випадки) (рис. 3).

Найбільш суттєвий вплив на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19 справляв оксид азоту високої концентрації (рис. 4).

Можна припустити, що сірководень при будь-яких концентраціях може впливати на перебіг COVID-19, але нами було підтверджено це тільки щодо активних та госпіталізованих випадків, причому переважно при мінімальних інкубаційних періодах (рис. 5).

Фенол більшою мірою впливав на тяжкий перебіг (госпіталізовані та летальні випадки) COVID-19, причому при різних концентраціях цієї речовини (рис. 6).

Сажа більшою мірою впливала на тяжкий перебіг (госпіталізовані та летальні випадки) COVID-19, але також на активні випадки при середніх та високих концентраціях цієї речовини і при 6–7 та 10–14 днях інкубаційного періоду (рис. 7).

Негативний вплив формальдегіду різної концентрації виявили при всіх параметрах епідемічного процесу COVID-19 (рис. 8).

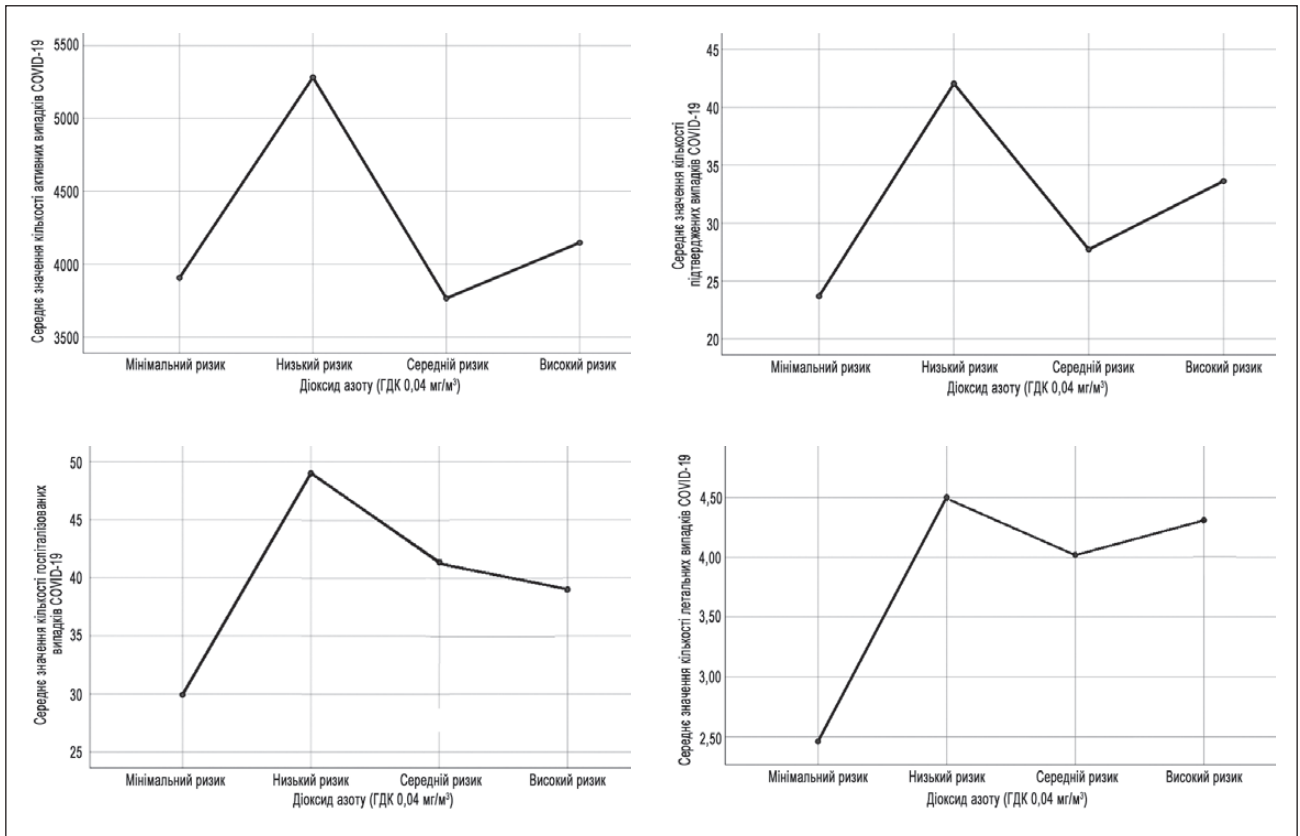
Не було встановлено впливу високої концентрації завислих речовин, аміаку та оксиду вуглецю на прояви епідемічного процесу COVID-19.

Здоров'я людини залежить від дії факторів навколишнього середовища, що спричиняють не тільки респіраторні вади, але і хронічні захворювання печінки,

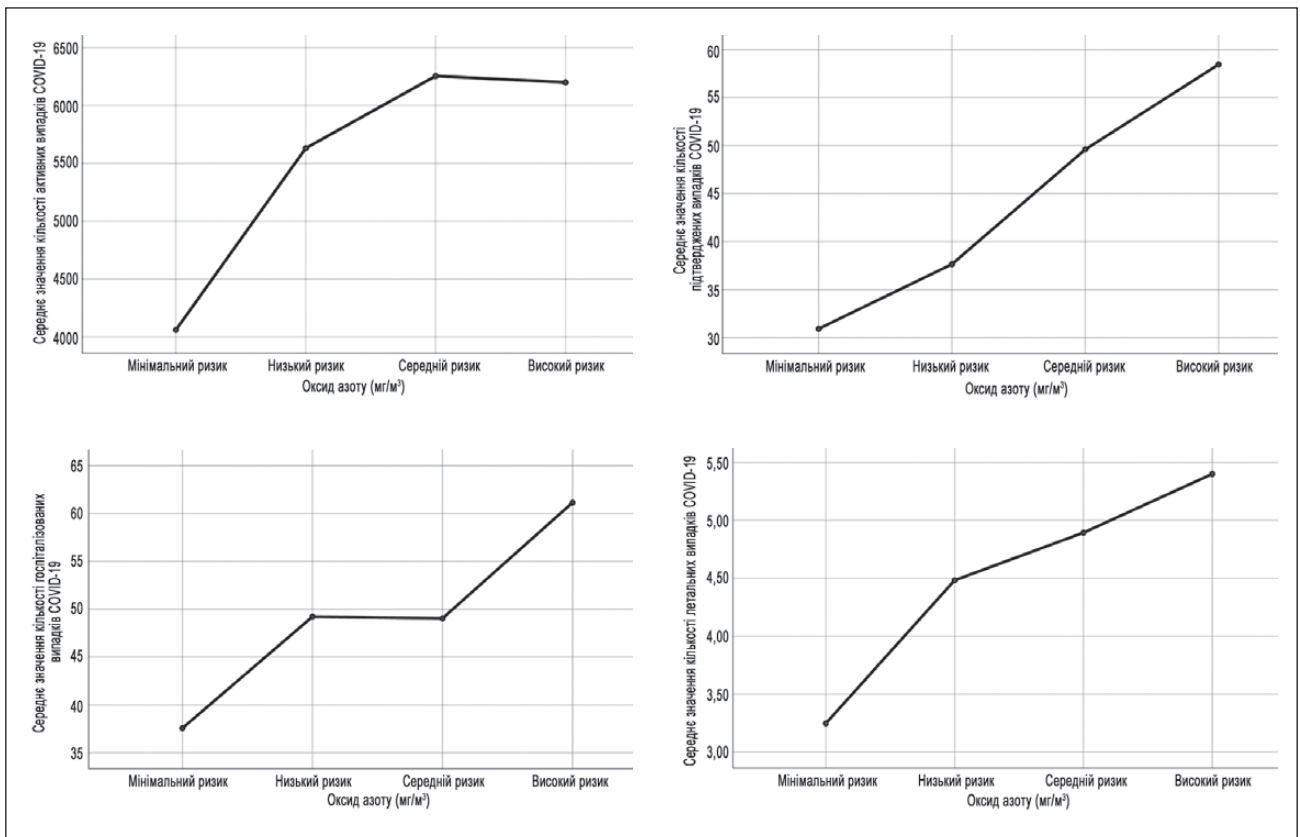
**Таблиця 2. Вплив забруднювачів атмосферного повітря на прояви епідемічного процесу COVID-19 у м. Харкові за 01.04.2020–31.05.2021 р.**

Хімічні речовини	Випадки COVID-19											
	Активні			Підтверджені			Госпіталізовані			Летальні		
	Інкубаційний період (дні)											
	3–4	6–7	10–14	3–4	6–7	10–14	3–4	6–7	10–14	3–4	6–7	10–14
Діоксид сірки	+	+	+									
Діоксид азоту		+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Оксид азоту	+++	+++	+	+++	++	++	+++	+	+	+++	++	++
Сірководень	++	++					+++					
Фенол								++	+++		+++	
Сажа		++	+					+++	+++		+++	+++
Формальдегід	+++	+++		+++	+++	+++	++	++	++	+	+++	+++

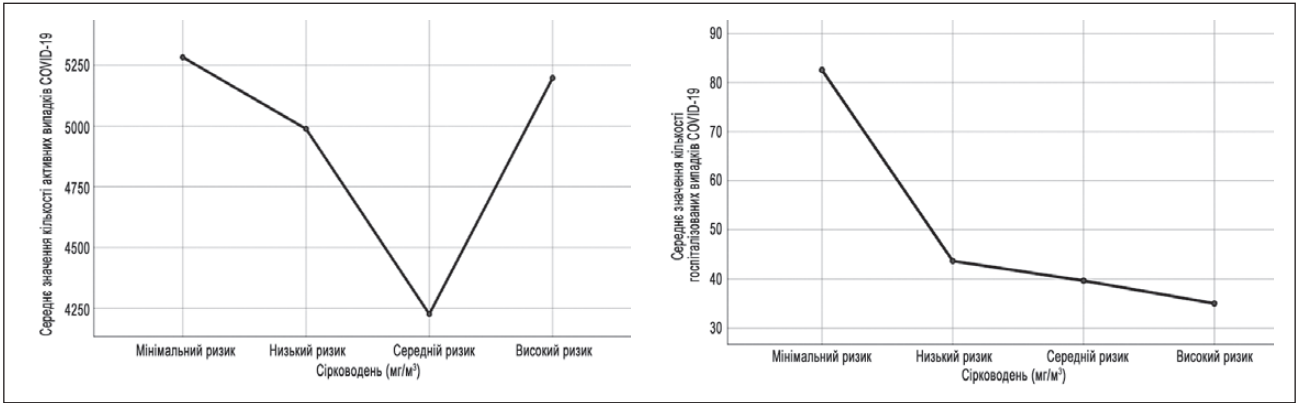
Примітки: «+» —  $p < 0,05$ ; «++» —  $p < 0,01$ ; «+++» —  $p < 0,001$ .



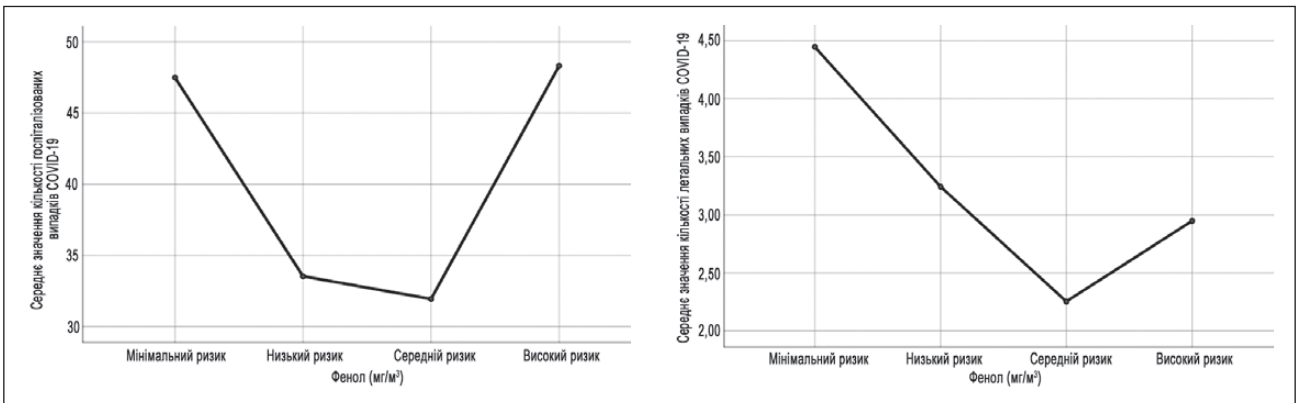
**Рисунок 3. Вплив високої концентрації діоксиду азоту на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19**



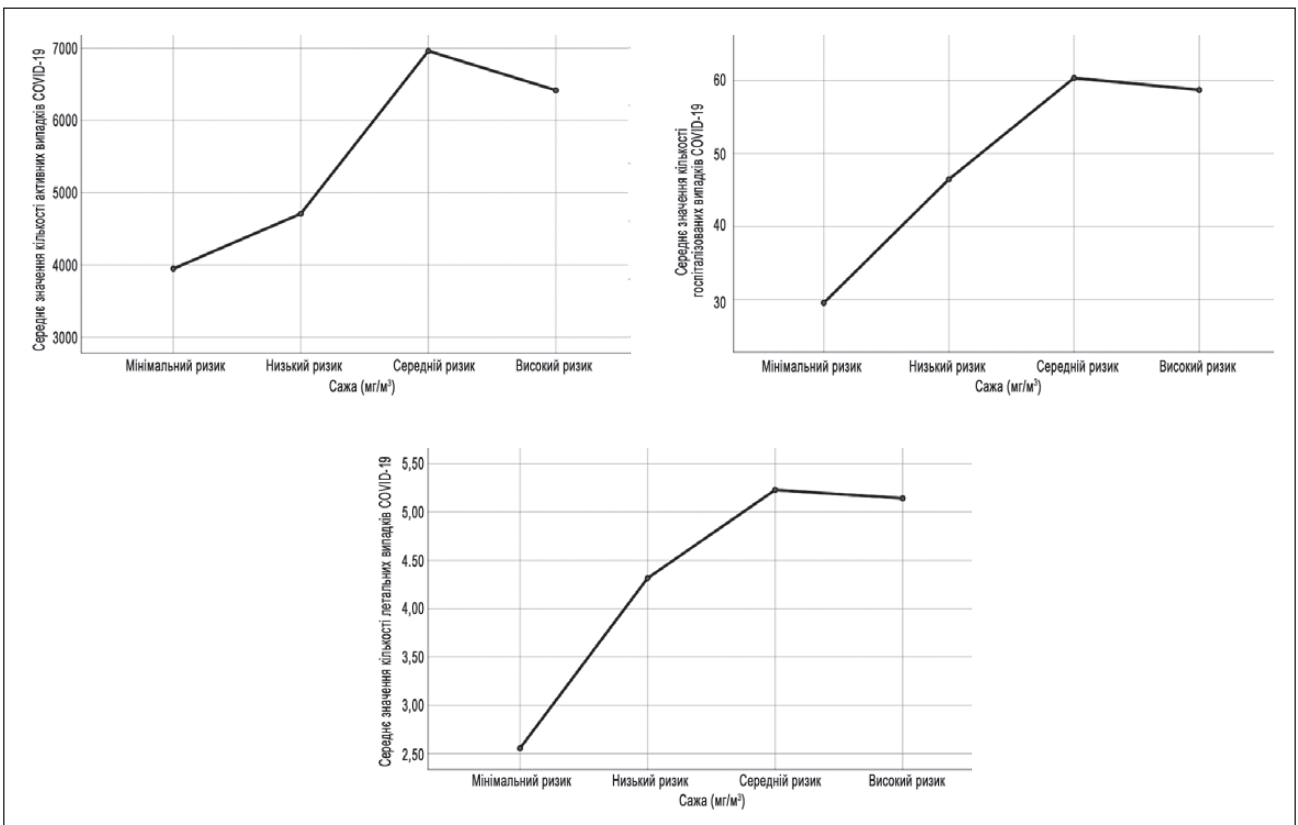
**Рисунок 4. Вплив високої концентрації оксиду азоту на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19**



**Рисунок 5. Вплив сірководню на активні та госпіталізовані випадки COVID-19**



**Рисунок 6. Вплив фенолу на госпіталізовані та летальні випадки COVID-19**



**Рисунок 7. Вплив сажі на активні, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19**

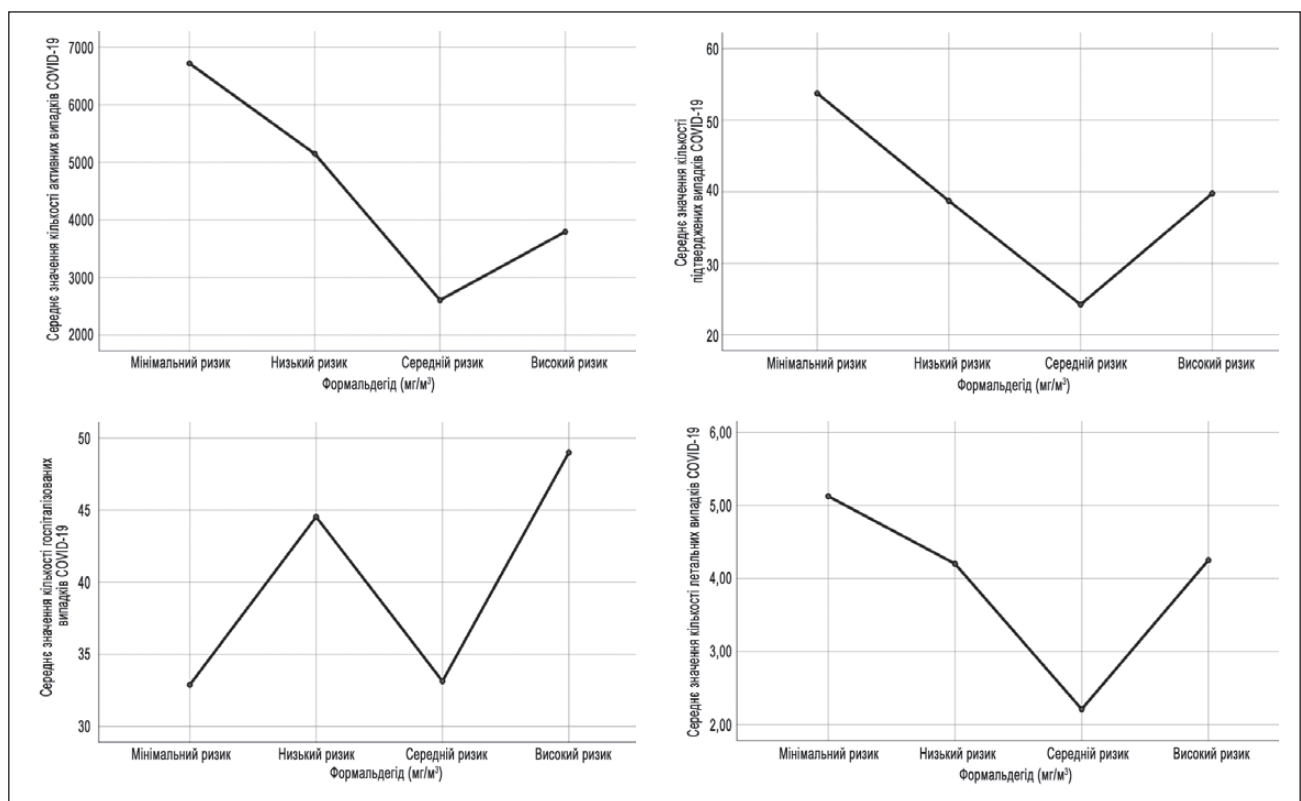


нирок та серцево-судинної системи, а також діабет і онкозахворювання [19], які є причиною тяжкого перебігу COVID-19 [20, 21]. У літературі показано, що коморбідні стани були відзначені у 62,5 % дітей з тяжким та критичним перебігом COVID-19 [22]. Доведений факт, що дихальна система найбільш уразлива до забруднення атмосферного повітря. Домішки у повітрі (завислі речовини, сажа) можуть осідати на поверхні альвеол та провокувати розвиток хронічного бронхіту, емфіземи або раку легень. Сполуки азоту можуть бути причиною емфіземи та набряку легень, а діоксид сірки сприяє виникненню алергічних захворювань дихальних шляхів і також емфіземи легень. Причому результат цього впливу може бути прямим або опосередкованим, що залежить від терміну дії хімічних речовин, їх властивостей та концентрацій. Отже, вивчення впливу забруднювачів атмосферного повітря на перебіг хвороби з аерозольно-аспіраційним шляхом передачі збудника на локальному рівні в адміністративно-промисловому місті Харкові за період з 01.04.2020 по 31.05.2021 р., враховуючи інкубаційний період (3–4 дні, 6–7 та 10–14 днів) COVID-19 та два епідемічних підйоми весною та восени, на наш погляд, є обґрунтованим. Дослідження впливу десяти забруднювачів атмосферного повітря статистично підтвердили, що зростання концентрації  $\text{NO}_2$  ( $p \leq 0,0001$ ),  $\text{NO}$  ( $p = 0,01–0,0001$ ) та формальдегіду ( $p = 0,045–0,0001$ ) має суттєвий вплив на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19, сірководню ( $p < 0,0001$ ) — на госпіталізовані випадки, фенолу ( $p = 0,001 – < 0,0001$ ) та сажі ( $p < 0,0001$ ) — на тяжкий перебіг хвороби (госпіталізовані та летальні ви-

падки). Встановлено менш значимий вплив діоксиду сірки ( $p = 0,01–0,024$ ), сірководню ( $p = 0,006–0,009$ ) та суттєвий — сажі ( $p = 0,001 – < 0,0001$ ) на активні випадки COVID-19. Вплив високої концентрації оксиду вуглецю на прояви епідемічного процесу COVID-19 не встановлений, а проведені дослідження в Китаї показують, що висока концентрація  $\text{CO}$  є фактором ризику [23]. Водночас дія високої концентрації діоксиду сірки пов'язана із зниженням ризику зараження COVID-19 [23], а ми встановили незначний вплив на активні випадки. Тож необхідні більш детальні дослідження для вивчення основних механізмів.

Аналіз 355 досліджень [24] у більшості випадків продемонстрував неточності, помилки вимірювання результатів, водночас зроблені висновки підтвердили частково наші дані щодо впливу конкретних забруднювачів на захворюваність на COVID-19. Так,  $\text{NO}_2$  пов'язують із захворюваністю, зокрема з тяжкими формами та летальними випадками, при цьому не виявили зв'язку із  $\text{SO}_2$ . Ми отримали такі ж результати, виявили значимий вплив  $\text{NO}$  та  $\text{NO}_2$  на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки. Сукупність фактичних даних за допомогою метааналізу показала вплив забруднюючих атмосферне повітря речовин (тверді речовини,  $\text{NO}_2$  та  $\text{CO}$ ) на епідеміологію COVID-19, при цьому науковці не виключали систематичної помилки в існуючих дослідженнях [9].

Відомо, що атмосферні тверді частинки, зокрема сажа, можуть виконувати роль фактора передачі збудника COVID-19 через повітря, але цьому повинні сприяти швидкість вітру, низька відносна вологість та



**Рисунок 8.** Вплив різних концентрацій формальдегіду на активні, підтверджені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19

температура [25–27]. Можна з цим погодитися, зважаючи на те, що епідемічні підйоми захворюваності у місті відбувалися при кліматичних умовах, які відповідають вищезазначеним метеофакторам. Сажа є складовою частиною забруднень атмосферного повітря. Найменші частки (до 5 мкм) спроможні проникати глибоко в легені, викликаючи загострення респіраторних захворювань, а у дітей — астму та пневмонію [25, 28]. На моделі було показано зв'язок між щоденним коливанням забруднювачів повітря та смертністю від COVID-19 [29], що підтверджено результатами наших досліджень. Відомо, що автомобілі з дизельними двигунами та енергетичні стаціонарні джерела викидають в атмосферне повітря найбільшу кількість сажі. У Харкові через високу ціну на бензин 30–40 % автомобілів та громадських автобусів використовують дизельне паливо, а теплоелектромережі — паливо, яке при згоранні утворює сажу. Спалювання вугілля на теплових електростанціях супроводжується викидами диму, який містить також діоксид сірки та оксид азоту, що може викликати звуження дихальних шляхів та загострення хронічних захворювань.

Слід зазначити, що не було встановлено впливу високої концентрації завислих речовин на прояви епідемічного процесу, що може бути пов'язано з крупнодисперсними частинками, які швидко падали, на відміну від сажі. Хоча РНК SARS-CoV-2 був виявлений у твердих частинках атмосферного повітря в Італії [30].

Високі показники смертності від COVID-19, можливо, мають прямий зв'язок з концентрацією NO<sub>2</sub> в атмосферному повітрі, про що свідчать наші результати досліджень і висновки німецьких вчених університету Мартіна Лютера, які вивчали цей зв'язок в Італії, Франції, Іспанії та Німеччині [31], а також проведені дослідження у Китаї та США [29]. Крім цього, в Італії встановлено сильну кореляцію між смертністю та позитивними результатами SARS-CoV-2 і тривалою дією забруднювачів атмосферного повітря, причому серед різноманітних факторів (соціальних, економічних, кліматичних тощо) якість повітря, за даними дослідників [32], відіграє найважливішу роль.

Забруднювачі атмосферного повітря можуть також здійснювати опосередкований вплив на поширення COVID-19. Одним з факторів, що впливає на здоров'я населення, є якість атмосферного повітря. Встановлено зв'язок між забруднювачами повітря та хронічними захворюваннями дихальних шляхів [26]. Сполуки сірки та азоту, завислі речовини та сажа наче наждачний папір, постійно подразнюють тканини, що призводить до хронічних запалень, та збільшують ризик інфекційного ураження. Під час пандемії коронавірусної інфекції організм людей з такими вадами не здатен протистояти інфекційному захворюванню. Послаблений та уражений організм легше «атакувати» інфекційним агентом, аніж здоровий. Тож багаторічне забруднення навколишнього середовища при пандемії може суттєво впливати на поширеність та наслідки інфекційних захворювань серед населення, що і спостерігалось у Китаї та Італії, де багато років відмічали високий рівень забруднення

атмосфери [23, 33]. В Україні, частіше в промислових регіонах, спостерігається аналогічна ситуація із забрудненням атмосферного повітря, що є умовою для поширення інфекцій з аерозольно-аспіраційним шляхом передачі збудника.

## Висновки

1. Встановили найбільш суттєвий вплив високої концентрації діоксиду азоту, оксиду азоту та формальдегіду на активні, підтвержені, госпіталізовані та летальні випадки COVID-19, причому при різних інкубаційних періодах (3–4 дні, 6–7 та 10–14 днів).

2. Збільшення активних випадків COVID-19 спостерігалось при зростанні концентрації діоксиду сірки та сірководню. Висока концентрація фенолу та сажі чинила вплив на тяжкі форми перебігу (госпіталізовані та летальні випадки).

3. Отже, забруднення повітря може сприяти поширенню COVID-19 та призводити до тяжких форм перебігу, що необхідно мати на увазі при прогнозуванні епідемічної ситуації на різних рівнях (національному, регіональному, локальному) проведення епідеміологічного нагляду. Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між захворюваністю на COVID-19 та забруднювачами атмосферного повітря слід використовувати більш надійний дизайн досліджень та враховувати вплив інших факторів ризику.

**Подяка.** Автори вдячні начальнику Харківського обласного центру з гідрометеорології Тетяні Михайлівні Кудінової та співробітникам цього центру за допомогу в зборі інформації про метеорологічні та екологічні показники.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Епідеміологічне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи МОЗ України «Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за COVID-19 та шляхи його вдосконалення в адміністративно-промисловому регіоні» (номер державної реєстрації 0121U107484).

**Внесок авторів.** Корж О.М., Георгіяни М.А., Подаваленко А.П. — істотний внесок у розробку роботи, тлумачення даних; Подаваленко А.П., Висоцька О.В., Порван А.П., Маслова В.С., Бабаєва О.І., Березняков В.І. — збір даних, дизайн дослідження; Подаваленко А.П., Висоцька О.В., Порван А.П. — аналіз даних; Георгіяни М.А., Подаваленко А.П., Березняков В.І. — написання роботи; Корж О.М., Георгіяни М.А., Подаваленко А.П., Маслова В.С. — критичне доопрацювання з урахуванням важливого інтелектуального змісту.

## Список літератури

1. WHO: COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 144. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2023>.
2. Hsiang S., Allen D., Annan-Phan S., et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2020. 584. 262–267. doi: 10.1038/s41586-020-2404-8.

3. Flaxman S., Mishra S., Gandy A., et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020. 584. 257-261. doi: 10.1038/s41586-020-2405-7.
4. Lou F., Li M., Pang Z., et al. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. *Front. Immunol.* 2021. 12. 744242. doi: 10.3389/fimmu.2021.744242.
5. Cui Y., Zhang Z.F., Froines J., et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ. Health.* 2003. 2. 15. doi: 10.1186/1476-069X-2-15.
6. Austin W., Carattini S., Gomez-Mahecha J., Pesko M.F. The effects of contemporaneous air pollution on COVID-19 morbidity and mortality. *J. Environ. Econ. Manag.* 2023. 119. 102815. doi: 10.1016/j.jeem.2023.102815.
7. Lai A., Chang M.L., O'Donnell R.P., et al. Association of COVID-19 transmission with high levels of ambient pollutants: initiation and impact of the inflammatory response on cardiopulmonary disease. *Sci. Total Environ.* 2021. 779. 146464. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146464.
8. Franza L., Cianci R. Pollution, Inflammation, and Vaccines: A Complex Crosstalk. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18(12). 6330. doi: 10.3390/ijerph18126330.
9. Buck J.C., Weinstein S.B. The ecological consequences of a pandemic. *Biol. Lett.* 2020. 16(11). 20200641. doi: 10.1098/rsbl.2020.0641.
10. Dantas G., Siciliano B., França B.B., et al. The impact of COVID-19 partial lockdown on the air quality of the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.* 2020. 729. 139085. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139085.
11. Xu K., Cui K., Young L.H., et al. Impact of the COVID-19 event on air quality in Central China. *Aerosol Air Qual. Res.* 2020. 20. 915-929. doi: 10.4209/aaqr.2020.04.0150.
12. Mahato S., Pal S., Ghosh K.G. Effect of lockdown amid COVID-19 pandemic on air quality of the megacity Delhi, India. *Sci. Total Environ.* 2020. 730. 139086. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139086.
13. Tobias A., Carnerero C., Reche C., et al. Changes in air quality during the lockdown in Barcelona (Spain) one month into the SARS-CoV-2 epidemic. *Sci. Total Environ.* 2020. 726. 138540. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138540.
14. Silva A.C.T., Branco P.T.B.S., Sousa S.I.V. Impact of COVID-19 Pandemic on Air Quality: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. 19(4). 1950. doi: 10.3390/ijerph19041950.
15. Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2: Постанова Кабінету Міністрів України № 215 від 16.03.2020 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/215-2020-%D0%BF#Text>.
16. Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2: Постанова Кабінету Міністрів України від 09.12.2020 № 1236. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1236-2020-%D0%BF#Text>.
17. Katoto P.D.M.C., Brand A.S., Bakan B., et al. Acute and chronic exposure to air pollution in relation with incidence, prevalence, severity and mortality of COVID-19: a rapid systematic review. *Environ. Health.* 2021. 20(1). 41. doi: 10.1186/s12940-021-00714-1.
18. Національна служба здоров'я України. Available from: <https://nszu.gov.ua/>.
19. Landrigan P.J., Fuller R., Acosta N.J.R., et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2018. 391(10119). 462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
20. Gao Y.D., Ding M., Dong X., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021. 76(2). 428-455. doi: 10.1111/all.14657.
21. Leung J.M., Niihura M., Yang C.W.T., Sin D.D. COVID-19 and COPD. *Eur. Respir. J.* 2020. 56(2). 2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020.
22. Riga O., Korsunov V., Penkov A., et al. Severe and critical COVID-19 in children: a simple single-center, cross-sectional study. *Pediatr. Polska.* 2021. 96(4). 231-237. doi: 10.5114/polp.2021.112396.
23. Zhu Y., Xie J., Huang F., Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci. Total Environ.* 2020. 727. 138704. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138704.
24. Hernandez Carballo I., Bakola M., Stuckler D. The impact of air pollution on COVID-19 incidence, severity, and mortality: A systematic review of studies in Europe and North America. *Environ. Res.* 2022. 215(1). 114155. doi: 10.1016/j.envres.2022.114155.
25. Maleki M., Anvari E., Hopke P.K., et al. An updated systematic review on the association between atmospheric particulate matter pollution and prevalence of SARS-CoV-2. *Environ. Res.* 2021. 95. 110898. doi: 10.1016/j.envres.2021.110898.
26. Coccia M. Factors determining the diffusion of COVID-19 and suggested strategy to prevent future accelerated viral infectivity similar to COVID. *Sci. Total Environ.* 2020. 729. 138474. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138474.
27. Podavalenko A.P., Malys N.G., Kuzmenko O.V., et al. Influence of Meteorological Factors on COVID-19 Incidence in the Conditions of Ukraine. *Bangladesh J. Med. Sci.* 2023. 22(2). 385-391. doi: 10.3329/bjms.v22i2.65000.
28. Liu H.-Y., Dunea D., Iordache S., Pohoata A. A Review of Airborne Particulate Matter Effects on Young Children's Respiratory Symptoms and Diseases. *Atmosphere.* 2018. 9(4). 150. doi: 10.3390/atmos9040150.
29. Balmes J.R. Do We Really Need Another Time-Series Study of the PM<sub>2.5</sub>-Mortality Association? *NEJM.* 2019. 381(8). 774-776. doi: 10.1056/NEJMe1909053.
30. Setti L., Passarini F., De Gennaro G., et al. SARS-Cov-2 RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ. Res.* 2020. 188. 109754. doi: 10.1016/j.envres.2020.109754.
31. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci. Total Environ.* 2020. 726. 138605. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138605.
32. Cazzolla Gatti R., Velichevskaya A., Tateo A., et al. Machine learning reveals that prolonged exposure to air pollution is associated with SARS-CoV-2 mortality and infectivity in Italy. *Environ. Pollut.* 2020. 267. 115471. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115471.
33. Copat C., Cristaldi A., Fiore M., et al. The role of air pollution (PM and NO<sub>2</sub>) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ. Res.* 2020. 191. 110129. doi: 10.1016/j.envres.2020.110129.

Отримано/Received 11.08.2023

Рецензовано/Revised 22.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2023 ■



**Information about authors**

Alla Podavalenko, MD, PhD, professor, head of the department of hygiene, epidemiology, disinfectology, and occupational diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: epid@ukr.net; phone: +380 (67) 198-07-34; <https://orcid.org/0000-0003-4585-060X>

Marine Georgiyants, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mgeorgiyants@gmail.com; phone: +380 (56) 523-32-13; <http://orcid.org/0000-0002-1373-7840>

Olena Vysotska, Doctor in Technical Sciences, Professor, head of the department of radioelectronic and biomedical computer-aided means, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: o.vysotska@khai.edu; phone: +380 (50) 767-56-59; <http://orcid.org/0000-0003-3723-9771>

O.M. Korzh, MD, PhD, professor, head of the department of general practice — family medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: okorz2006@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6838-4360>

A.P. Porvan, PhD, associate professor of the department of radioelectronic and biomedical computer-aided means, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: a.porvan@khai.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9727-0995>

V.C. Maslova, PhD, associate professor, Kharkiv Regional Clinical Infectious Disease Hospital, Kharkiv, Ukraine; e-mail: maslovavalentina87@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8495-3519>

V.I. Bereznyakov, PhD, associate professor of the department of general practice — family medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nortaril@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7818-4864>

O.I. Babaieva, PhD, associate professor of the department of clinical laboratory diagnostics no. 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgababaeva0805@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9315-4847>

**Acknowledgement.** The authors are grateful to the head of the Kharkiv Regional Center for Hydrometeorology Tetiana Mykhailivna Kudinova and the employees of this center for their help in collecting information on meteorological and environmental indicators.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The epidemiological study is a fragment of the research project of the Ministry of Health of Ukraine "Scientific substantiation of epidemiological surveillance of COVID-19 and ways of its improvement in the administrative-industrial region" (state registration number 0121U107484).

**Authors' contribution.** *A.P. Podavalenko* — significant contribution to the development of the work, data interpretation, data collection, research design, data analysis, writing the paper, critical revision of the article taking into account its significant intellectual content; *M.A. Georgiyants* — significant contribution to the development of the work, data interpretation, writing the paper, critical revision of the article taking into account its significant intellectual content; *O.V. Vysotska, A.P. Porvan* — data collection, research design, data analysis; *V.S. Maslova* — data collection, research design, critical revision of the article taking into account its significant intellectual content; *O.M. Korzh* — significant contribution to the development of the work, data interpretation, critical revision of the article taking into account its significant intellectual content; *V.I. Bereznyakov* — data collection, research design, writing the paper; *O.I. Babaieva* — data collection, research design.

*A.P. Podavalenko<sup>1</sup>, M.A. Georgiyants<sup>1</sup>, O.V. Vysotska<sup>2</sup>, O.M. Korzh<sup>1</sup>, A.P. Porvan<sup>2</sup>, V.S. Maslova<sup>3</sup>, V.I. Bereznyakov<sup>1</sup>, O.I. Babaieva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv Regional Clinical Infectious Disease Hospital, Kharkiv, Ukraine

### The influence of air pollutants on COVID-19 severity in the administrative and industrial city of Kharkiv

**Abstract. Background.** Despite the official statement by the World Health Organization regarding the end of coronavirus disease (COVID-19) pandemic, the risk of an epidemic rise in morbidity remains due to the active circulation of the pathogen and its mutation. Social, natural, environmental, and other factors can contribute to the spread of COVID-19. Air pollutants are extremely dangerous for humans, and a mixture of aerosols and dust particles in the air can serve as factors for the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 transmission. So, the purpose of the study was to reveal the impact of air pollutants on COVID-19 severity in Kharkiv. **Materials and methods.** The influence of environmental factors on the manifestations of COVID-19 epidemic was assessed for 425 days. 16,723 cases of hospitalizations, 1,883 deaths, and 15,146 confirmed cases of COVID-19 in various age groups were studied. There were on average 4,663 active cases every day. Statistical analysis on assessing the impact of environmental factors on COVID-19 morbidity with different degrees of severity was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis test in the IBM SPSS Statistics software package, and the normality of the distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test.

Microsoft Office Excel 2016 spreadsheet tools were used for some auxiliary calculations and graphing. **Results.** The influence of sulfur dioxide, nitrogen dioxide, nitrous oxide, hydrogen sulfide, phenol, soot, and formaldehyde on COVID-19 morbidity in different severity of infection course with incubation periods of 3–4, 6–7, and 10–14 days was revealed. The effect of high concentrations of nitrogen dioxide, nitrogen oxide, and formaldehyde was most significant on active, confirmed, hospitalized, and fatal cases of COVID-19. At the same time, a rise in active cases of COVID-19 was observed with increasing concentrations of sulfur dioxide and hydrogen sulfide, and high concentrations of phenol and soot had an impact on severe forms. **Conclusions.** Air pollution can contribute to the spread of COVID-19 and lead to its severe forms, which should be considered when predicting morbidity at different levels (national, regional, local) of epidemiological surveillance. Further research is needed to reveal causal relationships between the incidence of COVID-19 and air pollutants, considering the influence of social and natural factors.

**Keywords:** severity of the course; hospitalized people; fatal cases; COVID-19; air pollutants



УДК 616.831-005.1-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.6.2023.1624>

Карімулін Р.Ф., Семененко А.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Дослідження впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, показники ендотеліальної дисфункції та апоптозу в пацієнтів з ішемічними інсультами

**Резюме. Актуальність.** Збереження та відновлення нейронів у зоні ішемічної напівтіні шляхом розробки нових методів нейропротекції є одним із актуальних питань сучасної медицини. **Мета:** вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів, що відрізняються за механізмом дії, шляхом аналізу маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу в сироватці крові пацієнтів з ішемічним інсультом. **Матеріали та методи.** Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження застосування нейропротекторних комплексів (НПК): НПК № 1 (церебралізін + мексидол) та НПК № 2 (церебралізін + цитиколін) — проводили у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та тяжкого ступеня, які були рандомно поділені на групи: 1) група порівняння — отримували традиційну терапію; 2) пацієнти поряд з традиційним лікуванням отримували НПК № 1; 3) пацієнти на тлі традиційного лікування отримували НПК № 2. Лабораторні дослідження з визначення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ендотеліну-1 та каспази-8 у сироватці крові проводили в динаміці: на 1-шу, 4-ту та 7-му добу. **Результати.** За протизапальною активністю схема терапії, яка включала призначення НПК № 2, перевершувала в 1,6–2,1 раза ( $p < 0,01$ ) стандартне лікування, а також в 1,2–1,4 раза ( $p < 0,05$ ) традиційне лікування, поєднане із застосуванням НПК № 1. Схема терапії, яка включала НПК № 2, за ендотеліопротекторною активністю та антиапоптотичним ефектом перевершувала відповідно в 1,8–3,5 та 1,5–2,3 раза ( $p < 0,01$ ) лише стандартне лікування, а також в 1,2–1,5 та 1,2–1,3 раза ( $p < 0,05$ ) традиційне лікування, поєднане із застосуванням НПК № 1. **Висновки.** Застосування НПК № 2 (церебралізін + цитиколін) для лікування ішемічних інсультів середнього та тяжкого ступенів у поєднанні з традиційною терапією показало найбільш виражену та вірогідно ефективну нейропротекторну дію ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; інтерлейкін-6; ендотелін-1; каспаза-8

### Вступ

Ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) є третьою причиною летальності у всьому світі та домінуючою патологією, що спричинює стійку інвалідизацію пацієнта [1]. Провідним етіологічним варіантом гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом є тромбоемболічний інсульт однієї або декількох мозкових артерій. Формування обструкції по ходу артерії призводить до зниження перфузії головного мозку в ділянці кровопостачання ураженої артерії, зниження оксигенації головного мозку, що в результаті призводить до загибелі

нейронів та викликає низку клінічних проявів (паралічі, парези, афазію тощо) [1, 2].

Дослідження продемонстрували, що надмірне накопичення в клітинах іонів кальцію і різке посилення окисного процесу викликає синтез оксиду азоту, а порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх елімінувати призводить до розвитку оксидативного стресу [3, 4]. Доведено, що вироблення АФК стимулюють ішемічні клітини, продукуючи запальні цитокіни і хемокіни, які збільшують кількість молекул адгезії і

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Карімулін Руслан Фанісович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: dr.karimulin@gmail.com

For correspondence: Ruslan Karimulin, graduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: dr.karimulin@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

викликають рекрутмент периферичних лейкоцитів [3, 5, 6]. Науковий інтерес становлять результати дослідження 2020 року, проведеного D.F. Alfieri, M.F. Lehmann, T. Flauzino et al., які продемонстрували роль цілої низки прозапальних (лейкоцити, СРБ, інтерлейкін-6), окиснювальних (гідроксиперекиси ліпідів) та нітрозативних (метаболіти оксиду азоту) біомаркерів стресу як предикторів тяжкості перебігу ІМІ [7, 8]. Залучені запальні клітини вивільняють більше цитокинів, матриксних металопротеїназ (ММП), оксиду азоту і більше АФК [3, 9]. ММП викликають порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), активацію мікроглії і рекрутування периферичних запальних клітин [5, 10].

Узагальнено патофізіологічні процеси мають таку часову організацію [11, 12]: 1) 0–3 год — наростаючий енергодефіцит; 2) 3–6 год — глутаматна ексайтотоксичність, порушення  $\text{Ca}^{2+}$  гомеостазу, наростаючий лактатацидоз; 3) 12–36 год — окисний стрес, запалення; 4) 48–72 год — переважання процесів апоптозу; 5) більше ніж 72 год — необоротні морфофункціональні зміни в речовині мозку.

Доведеним фактором вторинного пошкодження головного мозку в гострому періоді церебральних ушкоджень є збільшення вивільнення нейромедіаторів, підвищення проникності ГЕБ, індукція апоптозу та запалення [13].

Збереження функціональної здатності та відновлення нейронів у зоні ішемічної напівтіні шляхом розробки нових методів нейропротекції є одним із перспективних підходів [1–3]. Так, поєднання різних за механізмом дії нейропротекторів та пошук фармакологічно ефективних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом, є одним із сучасних напрямків, на які орієнтовані дослідники при розробці ефективних методів лікування ІМІ у пацієнтів, яким не показані тромболізис та тромбектомія.

**Мета:** вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів, що відрізняються за механізмом дії, шляхом аналізу маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу в сироватці крові пацієнтів з ішемічними інсультами.

## Матеріали та методи

Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження із застосування найбільш ефективних нейропротекторних комплексів (НПК) проводили у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». У дослідженні застосовувалися НПК № 1 (церебролізін + мексидол) та НПК № 2 (церебролізін + цитиколін), які були визначені попередньо в експерименті як найбільш ефективні серед інших скринінгових груп. Хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та тяжкого ступеня були рандомно поділені на групи, залежно від характеру лікування: 1) група порівняння — отримували традиційну терапію; 2) поряд з традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів — НПК № 1; 3) на тлі традиційного лікування отримували НПК № 2. Досліджувані групи пацієнтів (пацієнти без проведення

тромболізису та тромбектомії) не відрізнялися за стартовими показниками, які б могли вплинути на кінцеві результати проведеного дослідження.

Досліджувані НПК вводили одразу при підтвердженні діагнозу ГПМК за ішемічним типом і далі через кожні 24 год впродовж 7 діб. За контрольну групу брались пацієнти, що отримували лише традиційну терапію. Традиційна терапія визначалась згідно з Наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602 та не суперечила вказаному документу.

Під час проведення дослідження виконувалися всі заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Під час даного дослідження не використовувалися нові недосліджені лікарські засоби, методи діагностики, необов'язкові методи дослідження для вирішення лише наукових питань.

Лабораторні дослідження проводили в динаміці: 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування — станом на 4-ту добу; 3) через 6 діб лікування — станом на 7-му добу.

Досліджувані маркери вивчали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS: уміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові визначали з використанням стандартного набору ІЛ-6 ELISA (Diacolone, Франція); рівень ендотеліну-1 в сироватці крові визначали за допомогою набору Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., США); рівень каспази-8 у сироватці крові визначали за допомогою набору Human CASP8 (Caspase 8) ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., США) відповідно до інструкцій фірми-виробника.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили в ліцензованому стандартизованому пакеті Statistica 13.3 for Windows і включали аналіз характеру розподілу характеристик за критерієм Шапіро — Вілка W та аналіз розбіжностей за критерієм Манна — Вітні для непараметричних даних, критерій зіставних рангів Вілкоксона для оцінки змін у внутрішньогруповій динаміці,  $p < 0,05$  вважали значущим.

## Результати

Ішемічні інсульти супроводжуються розвитком запальної реакції, про що свідчить статистично вірогідне зростання в крові прозапального цитокіну ІЛ-6. У групі здорових осіб сироватковий рівень ІЛ-6 коливався в межах 2,95–9,19 пг/мл ( $P_5$ – $P_{95}$ ), медіана становила 6,36 пг/мл, а інтерквартильний інтервал ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ) — 4,48–7,38 пг/мл. За ішемічного інсульту середнього ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ІЛ-6 був вірогідно вищим в 3,0 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими особами: медіана дорівнювала 18,4 пг/мл, а інтерквартильний інтервал ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ) знаходився в діапазоні 14,1–24,4 пг/мл. У групі пацієнтів з ішемічним інсультом тяжкого ступеня середній показник ІЛ-6 у сироватці крові вірогідно перевищував у 4,8 раза ( $p < 0,001$ ) такий у здорових осіб та на 55,0 %

( $p < 0,01$ ) — у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Застосована терапія виявляла протизапальну дію за ішемічного інсульту середнього і важкого ступенів, однак її ефективність залежала від обраного методу лікування (табл. 1). Призначення традиційного лікування супроводжувалось найменш вираженою протизапальною активністю за ішемічного інсульту. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості станом на 4-ту та 7-му добу зниження сироваткового рівня ІЛ-6 становило відповідно 27,0 та 37,8 % ( $p < 0,05$ ) щодо показника до лікування. У хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня традиційне лікування супроводжувалось зменшенням рівня ІЛ-6 станом на 4-ту та 7-му добу відповідно на 32,6 та 44,4 % ( $p < 0,05$ ).

Поєднання традиційного лікування із застосуванням НПК № 1 чинило вірогідно більшу протизапальну дію, ніж у групі порівняння. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості через 3 та 6 днів лікування сироватковий рівень ІЛ-6 був вірогідно меншим відповідно на 43,4 та 55,5 % ( $p < 0,01$ ) щодо показника до лікування. У пацієнтів з ішемічним інсультом важкого ступеня на тлі пропонованого лікування зниження сироваткового рівня ІЛ-6 станом на 4-ту та 7-му добу становило відповідно 44,2 та 58,2 % ( $p < 0,01$ ). За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК № 1, перевершувала в 1,3–1,6 рази ( $p < 0,05$ ) традиційне лікування.

Найбільш виражена протизапальна активність за ішемічного інсульту була зафіксована за умов використання пропонованої терапії, яка включала призначення НПК № 2. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості через 3 та 6 днів лікування сироватковий рівень ІЛ-6 був вірогідно меншим відповідно на 55,5 та 65,1 % ( $p < 0,01$ ) щодо показника до лікування. У пацієнтів з ішемічним інсультом

важкого ступеня на тлі лікування зниження сироваткового рівня ІЛ-6 станом на 4-ту та 7-му добу становило відповідно 59,7 та 69,0 % ( $p < 0,01$ ). За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК № 2, перевершувала в 1,6–2,1 рази ( $p < 0,01$ ) стандартне лікування, а також в 1,2–1,4 рази ( $p < 0,05$ ) — традиційне лікування, поєднане із застосуванням НПК № 1.

Гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом асоціюються з розвитком ендотеліальної дисфункції, доказом чого було статистично вірогідне зростання в крові ендотеліну-1. У здорових осіб сироватковий рівень ендотеліну-1 коливався в межах 4,44–8,01 пг/мл ( $P_5$ – $P_{95}$ ), медіана становила 6,01 пг/мл, а інтерквартильний інтервал ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ) — 5,43–7,17 пг/мл. У хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ендотеліну-1 був вірогідно вищим в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими особами: медіана дорівнювала 9,27 пг/мл, а інтерквартильний інтервал ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ) знаходився в діапазоні 7,90–10,3 пг/мл. У групі хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня середній показник ендотеліну-1 в сироватці крові вірогідно перевищував в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) такий у здорових осіб та на 32,1 % ( $p < 0,01$ ) — у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Застосовані схеми лікування з різною ефективністю коригували ендотеліальну дисфункцію за ішемічних інсультів (табл. 2). На тлі стандартного лікування вірогідне поліпшення функціонального стану ендотелію реєструвалось лише станом на 7-му добу. Так, у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступеня через 6 днів лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 становило відповідно 13,7 та 21,1 % ( $p < 0,05$ ) щодо показника до лікування.

Пропонована терапія з використанням НПК № 1 супроводжувалась більш вираженою ендотеліопротекторною дією, ніж у групі порівняння. За цих умов

**Таблиця 1. Уміст ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів з ішемічними інсультами різного ступеня тяжкості на тлі лікування ( $M \pm m$ ;  $n = 15$ )**

Термін дослідження	ІЛ-6, пг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК № 1	Традиційна терапія + НПК № 2
<i>Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості</i>			
До лікування	18,50 ± 2,26	19,00 ± 2,17	19,30 ± 1,98
Через 3 доби лікування	13,50 ± 1,06*	10,70 ± 0,82*#	8,59 ± 0,63*##
Через 6 днів лікування	11,50 ± 0,99*	8,45 ± 0,77*#	6,74 ± 0,34*##
<i>Ішемічний інсульт важкого ступеня</i>			
До лікування	28,80 ± 2,57	29,40 ± 2,50	29,80 ± 2,44
Через 3 доби лікування	19,40 ± 1,08*	16,40 ± 0,95*#	12,00 ± 0,79*##
Через 6 днів лікування	16,00 ± 1,01*	12,30 ± 0,89*#	9,24 ± 0,64*##

**Примітки:** тут і в табл. 2, 3: \* — вірогідність відмінностей ( $p < 0,05$ ) щодо показника до лікування; # — вірогідність відмінностей ( $p < 0,05$ ) щодо показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію; & — вірогідність відмінностей ( $p < 0,05$ ) щодо показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію, поєднану з НПК № 1.



у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості через 3 та 6 діб лікування сироватковий рівень ендотеліну-1 був вірогідно меншим відповідно на 17,3 та 26,9 % ( $p < 0,05$ ) щодо показника до лікування. У пацієнтів з ішемічним інсультом тяжкого ступеня на тлі пропонованого лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 станом на 4-ту та 7-му добу становило відповідно 24,2 та 31,9 % ( $p < 0,01$ ). За ендотеліопротекторними властивостями пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК № 1, перевершувала в 1,5–2,4 раза ( $p < 0,05$ ) традиційне лікування.

Фармакотерапія ішемічного інсульту, яка включала призначення НПК № 2, виявляла найбільш потужну ендотеліопротекторну дію. За цих умов у хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості через 3 та 6 діб лікування сироватковий рівень ендотеліну-1 був вірогідно меншим відповідно на 25,3 та 32,9 % ( $p < 0,01$ ) щодо показника до лікування. У пацієнтів з ішемічним інсультом тяжкого ступеня на тлі лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 станом на 4-ту та 7-му добу становило відповідно 28,7 та 37,6 % ( $p < 0,01$ ). За ендотеліопротекторною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК № 2, перевершувала в 1,8–3,5 раза ( $p < 0,01$ ) стандартне лікування, а також в 1,2–1,5 раза ( $p < 0,05$ ) — традиційне лікування, поєднане із застосуванням НПК № 1.

За ішемічного інсульту реєструється індукція апоптозу, доказом чого було статистично вірогідне зростання сироваткового рівня каспази-8.

Виявилось, що в сироватці крові здорових осіб сироватковий рівень каспази-8 був низьким, його медіана становила 0,417 (95% ДІ 0,355–0,471) нг/мл, а інтерквартильний інтервал  $P_{25}-P_{75}$  — 0,389–0,444 нг/мл. У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня каспази-8 в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими особами: медіана становила 1,74 (95% ДІ 0,91–2,48) нг/мл, а інтерквартильний інтервал  $P_{25}-P_{75}$  — 1,23–2,27 нг/мл. У пацієнтів з ішемічним інсультом тяжкого ступеня вміст каспази-8 у сироватці крові був більшим в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) по-

рівняно з таким у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості інсульту. Так, у хворих на ішемічний інсульт тяжкого ступеня медіана рівня каспази-8 в сироватці крові становила 2,52 (95% ДІ 1,32–3,63) нг/мл, а інтерквартильний інтервал  $P_{25}-P_{75}$  — 1,89–2,94 нг/мл.

Застосована фармакотерапія виявляла різну антиапоптотичну дію у пацієнтів з ішемічними інсультами (табл. 3). Традиційна терапія мала найменший вплив на процеси апоптозу за ішемічного інсульту. Встановлено, що у пацієнтів з ішемічними інсультами середнього ступеня тяжкості використання традиційного лікування станом на 4-ту та 7-му добу супроводжувалось вірогідним зменшенням сироваткового рівня каспази-8 відповідно на 20,0 та 36,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником до лікування. За ішемічного інсульту тяжкого ступеня через 3 та 6 діб традиційного лікування вміст каспази-8 в сироватці крові вірогідно зменшувався відповідно на 29,1 та 44,7 % ( $p < 0,01$ ).

Включення НПК № 1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції апоптозу. У пацієнтів з ішемічними інсультами середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня каспази-8 в сироватці крові на 35,5 % (станом на 4-ту добу) та 45,8 % (станом на 7-му добу) щодо показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня включення НПК № 1 викликало статистично вірогідне зниження сироваткового рівня каспази-8 через 3 та 6 діб лікування відповідно на 43,6 та 58,0 % ( $p < 0,01$ ). Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК № 1 за ступенем антиапоптотичного ефекту в 1,3–1,8 раза перевищувала ( $p < 0,05$ ) традиційне лікування.

Застосування НПК № 2 у комплексній терапії найбільшою мірою стримувало гіперактивізацію апоптозу за ішемічного інсульту середнього та тяжкого ступенів. У групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК № 2 асоціювалось з вірогідним зниженням рівня каспази-8 у сироватці крові на 45,1 % (станом на 4-ту добу) та 53,1 % (станом на 7-му добу) щодо показника до лікування. За умов використання НПК № 2 у хворих

**Таблиця 2. Уміст ендотеліну-1 в сироватці крові у пацієнтів з ішемічними інсультами різного ступеня тяжкості на тлі лікування ( $M \pm m$ ;  $n = 15$ )**

Термін дослідження	Ендотелін-1, нг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК № 1	Традиційна терапія + НПК № 2
<i>Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості</i>			
До лікування	9,10 ± 0,43	9,22 ± 0,40	9,17 ± 0,34
Через 3 доби лікування	8,45 ± 0,37	7,62 ± 0,32**	6,85 ± 0,19**&
Через 6 діб лікування	7,85 ± 0,29*	6,74 ± 0,25**	6,15 ± 0,28**&
<i>Ішемічний інсульт тяжкого ступеня</i>			
До лікування	12,10 ± 0,54	12,40 ± 0,58	11,80 ± 0,55
Через 3 доби лікування	10,80 ± 0,43	9,40 ± 0,35**	8,41 ± 0,30**&
Через 6 діб лікування	9,55 ± 0,31*	8,45 ± 0,28**	7,36 ± 0,38**&



Таблиця 3. Уміст каспази-8 в сироватці крові у пацієнтів з ішемічними інсультами різного ступеня тяжкості на тлі лікування ( $M \pm m$ ;  $n = 15$ )

Термін дослідження	Каспаза-8, нг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК № 1	Традиційна терапія + НПК № 2
<i>Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості</i>			
До лікування	1,65 ± 0,14	1,72 ± 0,13	1,76 ± 0,15
Через 3 доби лікування	1,32 ± 0,08*	1,11 ± 0,06**	0,966 ± 0,013**&
Через 6 діб лікування	1,05 ± 0,04*	0,932 ± 0,011**	0,825 ± 0,008**&
<i>Ішемічний інсульт тяжкого ступеня</i>			
До лікування	2,44 ± 0,19	2,50 ± 0,18	2,47 ± 0,19
Через 3 доби лікування	1,73 ± 0,12*	1,41 ± 0,11**	1,12 ± 0,09**&
Через 6 діб лікування	1,35 ± 0,10*	1,05 ± 0,08**	0,811 ± 0,008**&

на ішемічні інсульти тяжкого ступеня зниження сироваткового рівня каспази-8 станом на 4-ту та 7-му добу лікування становило відповідно 54,7 та 67,2 % ( $p < 0,01$ ). Фармакотерапія ішемічного інсульту з використанням НПК № 2 за антиапоптозним ефектом перевищувала в 1,5–2,3 раза ( $p < 0,01$ ) традиційне лікування та в 1,2–1,3 раза ( $p < 0,05$ ) — традиційне лікування, поєднане із застосуванням НПК № 1.

## Обговорення

Одним із найбільш важливих механізмів вторинного пошкодження при ішемічному інсульті в зоні ураження є реакція локального запалення [3]. Домінуючим фактором у розвитку імунної відповіді при ГПМК за ішемічним типом є експресія цитокінів, про- та проти-запальних агентів, що, у свою чергу, запускає низку процесів, які призводять до пошкодження тканини мозку, а саме: активації мікрогліальних клітин, інфільтрації вогнища ураження лейкоцитами тощо [5]. За даними деяких авторів, збільшення вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6) може корелювати з клінічним перебігом ішемічного інсульту, а саме підвищення вмісту ІЛ-6 є раннім чинником неврологічного погіршення у таких хворих [8, 14, 15]. Що, у свою чергу, корелює з нашим дослідженням, у якому чітко простежується позитивна динаміка впливу досліджуваних НПК на рівень прозапальних цитокінів [15–17].

Пригнічення експресії кальційзалежної NO-синтази призводить до гальмування розвитку ендотеліальної дисфункції, маркером чого є зниження титрів ендотеліну упродовж усього терміну лікування НПК № 1 та 2 [18, 19]. Спроможність досліджуваних НПК позитивно впливати на перебіг ендотеліальної дисфункції в умовах ІМІ проявляється збільшенням ендотеліозалежної вазодилатації, що дає змогу підтримувати стан периферичного судинного опору [18, 19].

Знання патофізіологічних механізмів розвитку ІМІ вкрай важливе для того, щоб відновити тканини мозку, що зазнали ішемічного ушкодження. Нейропротекторні препарати, які знешкоджують активні форми кисню, інгібують ексайтотоксичні нейромедіатори, впливають на

апоптоз та інші цереброушкоджуючі процеси або потенціюють власні механізми відновлення після ішемічного ушкодження [3, 20, 21], можуть допомогти у досягненні цієї мети. Так, застосування досліджуваних НПК патофізіологічно коригує наслідки ішемічного ушкодження шляхом протизапальної, ендотеліопротекторної та антиапоптозної дії досліджуваних комплексів.

## Висновки

Застосування НПК № 2 (церебралізін + цитиколін) для лікування ішемічних інсультів середнього та тяжкого ступенів у поєднанні з традиційною терапією показало найбільш виражену та вірогідно ефективну нейропротекторну дію, яка асоціювалася з потужним протизапальним, ендотеліопротекторним та антиапоптозним ефектами. За вказаними ефектами пропонується терапія з включенням НПК № 2 (церебралізін + цитиколін) вірогідно перевершувала стандартну терапію та схему лікування, яка включала НПК № 1 (церебралізін + мексидол) ( $p < 0,05$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Робота проведена в рамках дисертаційного дослідження та фінансується за кошти дисертанта.

## Список літератури

- Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. *Front. Neurol.* 2019. № 10. P. 200–208. doi: 10.3389/fneur.2019.00200.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke.* 2019. № 50. P. 344–418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
- Orellana-Urzuá S., Rojas I., Libano L., Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 2020. № 8. P. 2174–2174. doi: 10.2174/1381612826666200708133912.

4. Ali A., Shah F.A., Zeb A. et al. *NF- $\kappa$ B Inhibitors Attenuate MCAO Induced Neurodegeneration and Oxidative Stress — A Re-profiling Approach. Front. Mol. Neurosci. 2020. № 13. P. 33–38. doi: 10.3389/fnmol.2020.00033. eCollection 2020.*
5. Jenny N.S., Callas P.W., Judd S.E. et al. *Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. Neurology. 2019. № 92(20). P. 2375–2384. doi: 10.1212/WNL.0000000000007416.*
6. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G. et al. *The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. Clin. Interv. Aging. 2020. № 15. P. 469–484. doi: 10.2147/CIA.S233909.*
7. Alfieri D.F., Lehmann M.F., Flauzino T. et al. *Immune-Inflammatory, Metabolic, Oxidative, and Nitrosative Stress Biomarkers Predict Acute Ischemic Stroke and Short-Term Outcome. Neurotox Res. 2020. № 38(2). P. 330–343. doi: 10.1007/s12640-020-00221-0.*
8. Vila N., Castillo J., Davalos A. et al. *Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke. 2000. 31. 10. P. 23252329. doi: 10.1161/01.str.31.10.2325.*
9. Choi J.I., Ha S.K., Lim D.J. et al. *S100ss, Matrix Metalloproteinase-9, D-dimer, and Heat Shock Protein 70 Are Serologic Biomarkers of Acute Cerebral Infarction in a Mouse Model of Transient MCA Occlusion. J. Korean Neurosurg. Soc. 2018. № 61(5). P. 548–558. doi: 10.3340/jkns.2017.0200.*
10. Sarvari S., Moakedi F., Hone E. et al. *Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. Metab. Brain Dis. 2020. № 35(6). P. 851–868. doi: 10.1007/s11011-020-00573-8.*
11. Al-Ali F., Elias J.J., Filipkowski D.E., Faber J.E. *Acute ischemic stroke treatment. Part 1: patient selection «the 50% barrier and the capillary index score». Front. Neurol. 2015. № 22 (6). P. 83–89. doi: 10.3389/fneur.2015.00083.*
12. Lambert M.A., Belch J.J. *Medical management of critical limb ischemia: where do we stand today? J. Intern. Med. 2013. № 274 (4). P. 295–307. doi: 10.1111/joim.12102.*
13. Van der Worp H.B., Macleod M.R., Bath P.M. et al. *Euro-HYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. Int. J. Stroke. 2014. № 9 (5). P. 642–645. doi: 10.1111/ijis.12294.*
14. Ormstad H., Aass H.C., Amthor K.F. et al. *Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. J. Neurol. 2011. № 258. P. 670–6. doi: 10.1007/s00415-011-5962-8.*
15. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. *Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. Depress Anxiety. 2013. 30(4). 297–306. doi: 10.1002/da.22084.*
16. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. *Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014. № 129. P. 28–292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.*
17. Becker K.J. *Inflammation and the silent sequelae of stroke. Neurotherapeutics. 2016. № 13(4). P. 801–10. doi: 10.1007/s13311-016-0451-5.*
18. Zgave T., Hu T.T., Van de Plas B. et al. *Proteomic analysis of global protein expression changes in the endothelin-1 rat model for cerebral ischemia: rescue effect of mild hypothermia. Neurochem. Int. 2013. № 63 (5). P. 379–388. doi: 10.1016/j.neuint.2013.07.011.*
19. Sharma R., Gowda H., Chavan S. et al. *Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach. J. Proteome Res. 2015. № 14 (6). P. 2466–2479. doi: 10.1021/pr501324n.*
20. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G. *Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. Stroke. 2009. № 40. P. 331–339. doi: 10.1161/strokeaha.108.531632.*
21. Eldadah B.A., Faden A.I. *Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. J. Neurotrauma. 2000. № 17. P. 811–829. doi: 10.1089/neu.2000.17.811.*

Отримано/Received 11.07.2023

Рецензовано/Revised 28.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 03.09.2023

**Information about authors**

Ruslan Karimulin, graduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr.karimulin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

Andrii Semenenko, MD, PhD, Professor, Director of the University Clinic of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: Semenenko05@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The work was carried out as part of a thesis and is financed by its author.

R.F. Karimulin, A.I. Semenenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

### Studying the effect of different combinations of neuroprotectors on biochemical markers of inflammation, endothelial dysfunction and apoptosis in patients with ischemic stroke

**Abstract. Background.** Preservation and restoration of neurons in the ischemic penumbra by developing new methods for neuroprotection is one of the urgent issues of modern medicine. The purpose was to study the effect of different combinations of neuroprotectors with different mechanisms of action by analyzing markers of inflammation, endothelial dysfunction, and apoptosis in the blood serum of patients with ischemic stroke. **Materials and methods.** A randomized prospective controlled study was conducted on the use of neuroprotective complexes (NPC): NPC 1 (cerebrolysin + mexidol) and NPC 2 (cerebrolysin + citicoline), in patients with moderate and severe ischemic stroke. They were randomly divided into groups: 1) comparison group — standard therapy; 2) NPC 1 along with standard treatment; 3) NPC 2 against the background of standard treatment. Laboratory studies on assessing interleukin-6, endothelin-1 and caspase-8 in

blood serum were performed in dynamics, on days 1, 4 and 7. **Results.** In terms of anti-inflammatory activity, the therapy scheme, which included the administration of NPC 2, was 1.6–2.1 times ( $p < 0.01$ ) ahead of standard treatment, as well as 1.2–1.4 times ( $p < 0.05$ ) — of standard treatment combined with NPC 1. The regimen, which included NPC 2, in terms of endothelium protection and antiapoptotic effect exceeded standard treatment alone by 1.8–3.5 and 1.5–2.3 times ( $p < 0.01$ ), respectively, as well as by 1.2–1.5 and 1.2–1.3 times ( $p < 0.05$ ) — standard treatment combined with the use of NPC 1. **Conclusions.** The use of NPC 2 (cerebrolysin + citicoline) for the treatment of moderate and severe ischemic strokes in combination with standard therapy showed the most pronounced and reliable neuroprotective effect ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** ischemic stroke; interleukin-6; endothelin-1; caspase-8

# ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,  
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



## ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ  
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055





«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55