

## Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і клінічне значення диференційованої електрокардіограми

В. К. Ташчук<sup>ID</sup>\*<sup>A,F</sup>, О. В. Маліневська-Білійчук<sup>ID</sup><sup>B,C,D</sup>, П. Р. Іванчук<sup>ID</sup><sup>A,C,E</sup>, О. С. Полянська<sup>ID</sup><sup>A,E,F</sup>

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

**Мета роботи** – оцінити динаміку змін показників, що отримали під час цифрового опрацювання рутинної ЕКГ за допомогою програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ», у пацієнтів зі STEMI за результатами 40-денного спостереження.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили за участю 20 пацієнтів основної групи (10 чоловіків віком 56,11 ± 11,62 року; 10 жінок віком 58,22 ± 13,11 року) з діагнозом STEMI, що встановлений за рекомендаціями ESC (2017 р.). Аналіз ЕКГ здійснили, застосувавши медичне програмне забезпечення власної розробки для кількісного оцінювання ЕКГ «Смарт-ЕКГ» на 1, 10 і 40 добу виникнення STEMI. Обчислили показник першої похідної зубця Т – відношення максимальних швидкостей (ВМШ), кута нахилу сегмента ST ( $\beta$ ), висоти провадження спрямування нахилу сегмента ST (Н). Група контролю – 20 практично здорових осіб.

**Результати.** Показник ВМШ знижувався на 61,90 % у 1 день, на 68,20 % на 10 день і на 51,48 % на 40 день STEMI порівняно з групою контролю ( $p < 0,01$ ). На етапі найбільшої елевації ST висота нахилу сегмента ST (Н) збільшилася на 347,7 % ( $p < 0,01$ ); зі зміщенням сегмента ST до ізолінії на 40 день наблизилася до показників групи контролю (підвищення Н на 25 %) ( $p > 0,05$ ). Кут  $\beta$  у найгостріший період збільшувався на 172,2 % ( $p < 0,01$ ) і зменшувався на 15,8 % на етапі відновлення, проте недостовірно ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Медичне програмне забезпечення для кількісного оцінювання «Смарт-ЕКГ», яке розробили, – ефективний інструмент для діагностики патологічних змін міокарда, дає змогу підвищити специфічність, чутливість і прогностичну значущість ЕКГ при STEMI. Встановили вірогідне зниження показника ВМШ на всіх етапах STEMI, що пов'язано з порушенням електрогенезу фази реполяризації, виявили також критичне підвищення показників ST slope (кута  $\beta$  і висоти Н) у першу добу (характеристика елевації сегмента ST) і їхнє зниження на 40 добу (ознака зменшення різниці потенціалів між здоровою та ураженою ділянками міокарда на етапі відновлення).

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, інфаркт міокарда з підйомом ST, електрокардіограма.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 193-197

\*E-mail: vtashchuk@ukr.net

### ST-segment elevation myocardial infarction and the clinical significance of differentiated electrocardiogram

V. K. Tashchuk, O. V. Malinevska-Biliichuk, P. R. Ivanchuk, O. S. Polianska

**Aim.** To evaluate the markers of changing dynamics recorded by digital processing of routine ECG using own diagnostic complex software "Smart-ECG" in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) based on the results of a 40-day follow-up.

**Materials and methods.** The main group consisted of 20 patients with STEMI according to the ESC guidelines (2017) (mean age of males 56.11 ± 11.62, n = 10; mean age of females 58.22 ± 13.11, n = 10). ECG were analyzed using own developed diagnostic complex software "Smart-ECG" on the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, 40<sup>th</sup> day after STEMI. The first derivative of T wave – ratio of maximum velocity (MVR), inclination angle ( $\beta$ ) and inclination height (H) of ST segment was calculated. The control group – 20 apparently healthy people.

**Results.** MVR indicators decreased by 61.90 %, 68.20 % and 51.48 % on the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup> and 40<sup>th</sup> day, respectively, after STEMI as compared to those of the control group ( $p < 0.01$ ). At the moment of the maximum ST segment elevation, the height (H) of ST inclination was 347.7 % increased ( $p < 0.01$ ); on the 40<sup>th</sup> day, H was 25 % increased, close to control indicators, with ST segment shift to isoline ( $p > 0.05$ ). During the acutest period, the angle  $\beta$  increased by 172.2 % ( $p < 0.01$ ) and then decreased by 15.8 % at the recovery phase, but insignificantly.

**Conclusions.** Self-developed medical software "Smart-ECG" for qualitative evaluation of ECG is an effective tool to diagnose pathological changes in the myocardium, makes it possible to improve the specificity, sensitivity and prognostic significance of ECG in STEMI. The significant decrease in MVR has been detected at all stages of STEMI, which was associated with a violation of electrogenesis in the repolarization phase; the critical increase in ST slope indicators (angle  $\beta$  and height H) on the 1<sup>st</sup> day has been found as a characteristic of ST elevation, as well as its decrease on the 40<sup>th</sup> day as a sign of reduced potential difference between healthy and damaged areas of the myocardium during the recovery stage.

**Key words:** myocardial infarction, ST elevation myocardial infarction, electrocardiogram.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 193-197

Кардіологія є одним із провідних напрямів у розвитку штучного інтелекту в галузі медицини [1], а електрокардіографію (ЕКГ) вважають провідним методом діагностики серцево-судинних захворювань. Це обґрунтовує актуальність пошуку та розроблення інноваційних методик опрацювання ЕКГ. Штучний інтелект має потенціал бути інструментом, який фахівці використо-

вуватимуть для розширення клінічних і діагностичних можливостей, для глибшого розуміння патофізіологічного перебігу захворювань, оперативної та точнішої діагностики, покращення надання медичної допомоги [1].

Гострому інфаркту міокарда (ІМ) належить провідне місце серед причин захворюваності та смертності в усьому світі [2]. ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) вва-

жають найскладнішим проявом атеросклеротичного ураження коронарних артерій, що відбувається внаслідок незворотного пошкодження чи смерті клітин міокарда та передбачає застосування найкращої стратегії лікування – первинного черезшкірного коронарного втручання [2]. За даними Американської асоціації серця (AHA), майже кожні 40 секунд в американця виникає ІМ, і це спричиняє катастрофічну соціальну й економічну загрозу, зважаючи на високу смертність та інвалідизацію [3]. Тому в перші 10 хвилин важливо зробити й інтерпретувати ЕКГ, адже її швидкий аналіз, а також час початку та вибір методу лікування – ключові чинники наслідку ІМ [4].

Крім стандартних даних, що можна отримати під час аналізу ЕКГ, перспективним вважають вивчення та оцінювання морфології зубця Т у фазовій площині. Це істотно підвищує чутливість і специфічність ЕКГ-дослідження, тому доцільним є оцінювання показника першої похідної – відношення максимальних швидкостей (ВМШ) за допомогою власного програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво про реєстрацію авторського права № 73687 від 05.09.2017 р.) [5–10]. За допомогою програми «Смарт-ЕКГ» також можна аналізувати спрямування сегмента ST після точки J, що при STEMI змінює геометрію, оскільки при некротизації міокарда утворюється ділянка пошкодження та виникає різниця потенціалів між здоровою та ураженою тканиною, формується елевація сегмента ST з наступним зниженням і формуванням інвертованого зубця Т [11].

Відкритими залишаються питання щодо часової динаміки показників диференційованої ЕКГ – ВМШ і феноменів фази реполяризації з показниками ST slope у пацієнтів зі STEMI.

## Мета роботи

Оцінити динаміку змін показників, що отримали під час цифрового опрацювання рутинної ЕКГ за допомогою програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ», у пацієнтів зі STEMI за результатами 40-денного спостереження.

## Матеріали і методи дослідження

Усі пацієнти, які взяли участь у клінічному дослідженні, обстежені на базі Чернівецького обласного клінічного кардіологічного центру та дали письмову інформовану згоду на участь.

Обстежили 20 пацієнтів зі STEMI (10 чоловіків віком  $56,11 \pm 11,62$  року; 10 жінок віком  $58,22 \pm 13,11$  року), які перебували під динамічним стаціонарним, надалі – амбулаторним спостереженням. Клінічний діагноз STEMI встановили за рекомендаціями ESC (2017 р.), усім хворим призначили лікування згідно з чинними протоколами [12].

Критерій залучення в дослідження – верифікований діагноз STEMI, наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – вроджені чи набуті вади серця, тяжка ниркова недостатність, печінкова недостатність середнього або тяжкого ступенів, онкологічні захворювання, ревматизм та інші системні захворювання сполучної тканини, психічні розлади, вагітність.

У групу контролю залучили 20 практично здорових осіб.

Дослідження здійснили за таким дизайном: «0» точка – 1 доба виникнення STEMI, реєстрація першої ЕКГ із максимальною елевацією сегмента ST; точка «1» – реєстрація другої ЕКГ при появі інвертованого зубця Т; точка «2» – 10 доба розвитку STEMI та реєстрація третьої ЕКГ; точка «3» – 40 доба перебігу STEMI, четверта ЕКГ.

Запис ЕКГ здійснили, застосувавши 12-канальний електрокардіограф «Юкард-200». Аналіз ЕКГ реалізовано шляхом використання медичного програмного забезпечення для кількісного оцінювання ЕКГ «Смарт-ЕКГ» власної розробки. Дослідження передбачало динамічний опис змін феноменів фази реполяризації під час кількісного оцінювання нахилу ST (ST slope) з аналізом спрямування сегмента ST після точки J, кута β спрямування сегмента ST і висоти провадження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу ST, мм) через 1 секунду реєстрації, а також побудову першої похідної зубця Т з обчисленням показника ВМШ (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ).

За допомогою програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ» обчислили ВМШ і встановили показники ST-slope на різних етапах розвитку STEMI, порівняли з параметрами, що одержали у групі контролю, а також зіставляли ці показники в групі STEMI. Для обчислень визначили відведення при максимальних ішемічних змінах і з найбільш вираженою елевацією сегмента ST.

Статистичні дані опрацювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016. Встановили середнє значення та похибку середнього значення ( $M \pm m$ ). Якісні дані наведено у відсотках (%). Для аналізу статистичної вірогідності використали непараметричний метод статистичного аналізу, критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

## Результати

У перші години (найгострішу фазу) виникнення STEMI обчислення ВМШ<sub>0</sub> складне й неінформативне, оскільки зубець Т «зливається» із сегментом ST. Встановили середні значення ВМШ у динаміці перебігу STEMI: ВМШ<sub>1</sub> (1 доба) –  $0,606 \pm 0,090$ ; ВМШ<sub>2</sub> (10 доба) –  $0,550 \pm 0,070$ ; ВМШ<sub>3</sub> (40 доба) –  $0,840 \pm 0,170$ .

Порівняли ВМШ різних етапів перебігу STEMI з групою контролю (ВМШ<sub>к</sub>), встановили, що показник ВМШ<sub>1</sub> знижувався на 61,90 % ( $p < 0,01$ ), ВМШ<sub>2</sub> – на 68,20 % ( $p < 0,01$ ), а ВМШ<sub>3</sub> – на 51,48 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

У результаті аналізу змін ВМШ на 1, 10 і 40 добу STEMI визначили, що ВМШ<sub>2</sub> зменшується на 16,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з ВМШ<sub>1</sub>, потім спостерігали його збільшення на 52,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з ВМШ<sub>3</sub>.

Обчислили середні показники висоти провадження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу ST, мм): H<sub>0</sub> (1 доба, час найбільшої ST-елевації) –  $1,97 \pm 0,87$ , H<sub>1</sub> (зменшення елевованого сегмента ST і момент появи інвертованого Т) –  $0,70 \pm 0,19$ , H<sub>2</sub> (10 доба) –  $0,60 \pm 0,97$ , H<sub>3</sub> (40 доба) –  $0,55 \pm 0,26$ .

Таблиця 1. Динаміка показників диференційованої ЕКГ при STEMI щодо групи контролю,  $M \pm m$ 

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю	Група дослідження			
		1 день (ST max)	1 день (поява T-)	10 день	40 день
ВМШ	1,73 ± 0,04	–	0,66 ± 0,09*	0,55 ± 0,07*	0,84 ± 0,17*
H, мм	0,44 ± 0,13	1,97 ± 0,87*	0,70 ± 0,19*	0,60 ± 0,27**	0,55 ± 0,26**
$\beta$ , градус	8,24 ± 2,71	22,43 ± 8,28*	9,16 ± 3,20**	10,38 ± 4,35**	6,94 ± 3,60**

\*:  $p < 0,01$  – вірогідність різниці показників груп контролю та порівняння; \*\*:  $p > 0,05$  – вірогідність різниці показників груп контролю та порівняння.

Порівняли висоту нахилу сегмента ST (H) при STEMI з групою контролю ( $H_k$ ):  $H_0$  на етапі найбільшої елевації сегмента ST збільшилася на 347,7 % ( $p < 0,01$ );  $H_1$  зросла на 59,0 % ( $p < 0,01$ );  $H_2$  – на 36,4 %, різниця статистично не значуща ( $p > 0,05$ );  $H_3$  збільшилася на 25,0 %, відмінність також невірогідна ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Порівнявши динаміку змін ST slope, виявили зменшення показника  $H_1$  на 64,5 % порівняно з  $H_0$  максимальної елевації ST ( $p < 0,01$ ), на 10 день встановили зменшення  $H_2$  на 14,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $H_1$  і зниження на 40 день  $H_3$  на 8,4 % порівняно з  $H_2$  ( $p > 0,05$ ). Це відбиває природні зміни ST максимальної елевації та наближення до ізолінії на етапі початкового рубцювання.

Встановили середні показники кута  $\beta$  ( $\beta$ , градус) при STEMI: кут  $\beta_0$  при максимальній елевації 22,43 ± 8,28°; кут  $\beta_1$  (1 доба) – 9,16 ± 3,20°; кут  $\beta_2$  (10 доба) – 10,38 ± 4,35°; кут  $\beta_3$  (40 доба) – 6,94 ± 3,60°.

Порівняли значення кута  $\beta$  при STEMI з показниками групи контролю ( $\beta_k$ ). Виявили, що кут  $\beta_0$  збільшився на 172,2 % ( $p < 0,01$ ), кут  $\beta_1$  – на 11,2 % ( $p > 0,05$ ), кут  $\beta_2$  – на 25,9 % ( $p > 0,05$ ), кут  $\beta_3$  зменшився на 15,8 % ( $p > 0,05$ ).

Спостерігали динамічні зміни показника кута  $\beta$  спрямування сегмента ST:  $\beta$  знизився на 61,00 % порівняно з  $\beta_0$  максимальної ST елевації та максимальних значень кута  $\beta$  ( $p < 0,01$ ), потім  $\beta_2$  підвищився на 13,30 % порівняно з  $\beta_1$  ( $p < 0,05$ ),  $\beta_3$  знизився на 33,15 % порівняно з  $\beta_2$  ( $p < 0,01$ ).

Загальна концепція динамічних змін показників диференційованої ЕКГ при STEMI порівняно з групою контролю наведена в таблиці 1.

## Обговорення

Незважаючи на істотну кількість наукових публікацій [13,14], де описують провідні ознаки STEMI, актуальним залишається пошук нових маркерів, що отримані за допомогою кількісного опрацювання ЕКГ [15,16], зокрема з використанням програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ».

Методика аналізу клінічного значення симетрії хвилі T вперше описана Ph. Jr. Langner (1962) [17], модифікована Е. Ш. Халфеном (1980-ті роки) [18], значної трансформації набула з розвитком комп'ютерних технологій. Надалі репрезентативні дослідження здійснили І. А. Чайковський і співавтор, які довели: зміни симетрії хвилі T у фазовому просторі корелюють з результатами лікування гострого коронарного синдрому [19]. Як відомо, геометрія хвилі T на ЕКГ залежить від форми, тривалості та величини трансмембранних потенціалів дії різних ділянок міокарда та типово відбиває реполяризацію шлуночків [20]. Ішемія спричиняє електричну неоднорідність міокарда, що пов'язана з порушеннями

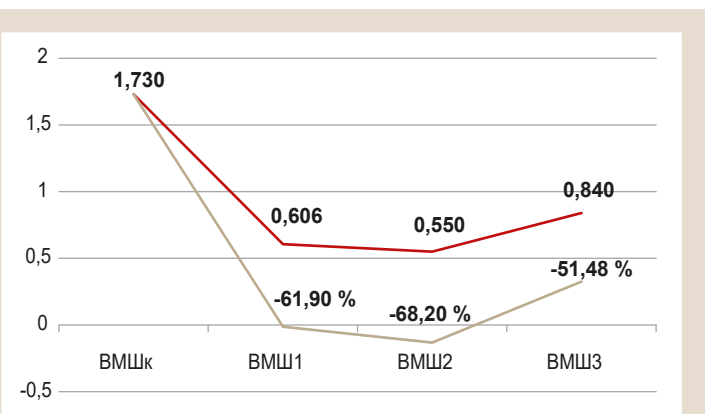


Рис. 1. Характер змін ВМШ при STEMI порівняно з групою контролю.

ВМШк: група контролю; ВМШ1: 1 доба; ВМШ2: 10 доба; ВМШ3: 40 доба.

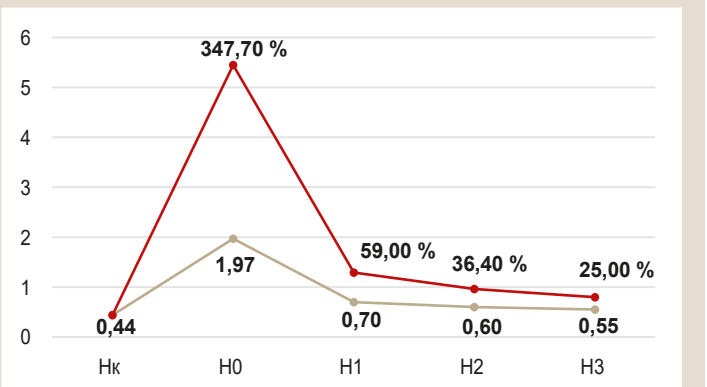


Рис. 2. Характер змін висоти нахилу сегмента ST (H, мм) порівняно з групою контролю.

Hк: група контролю; H0: 1 доба, максимальна елевація сегмента ST; H1: зменшення елевації сегмента ST, поява інвертованого T; H2: 10 доба; H3: 40 доба.

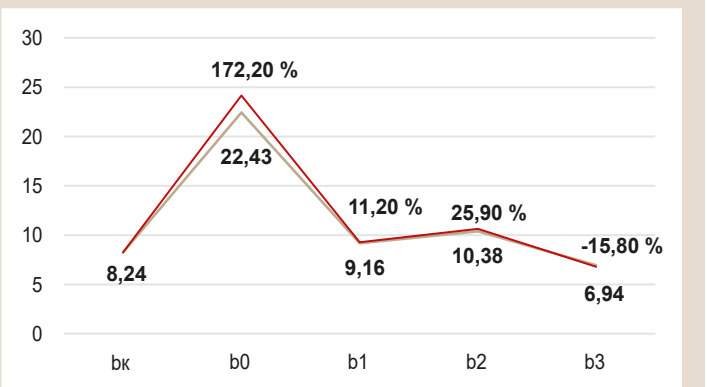


Рис. 3. Характер змін показника кута  $\beta$  (градус) порівняно з групою контролю.

βк: група контролю; β0: 1 доба, максимальна елевація сегмента ST; β1: зменшення елевації сегмента ST, поява інвертованого T; β2: 10 доба; β3: 40 доба.

іонної проникності клітинної мембрани [21] та зумовлює зміни показника ВМШ.

У дослідженні, яке здійснили, встановили: показник ВМШ знижувався на всіх етапах перебігу STEMI порівняно з групою практично здорових людей. Початкове зниження ВМШ пов'язане зі змінами фази реполяризації, зменшенням кількості та розмірів глікогенових гранул, деструкцією сарколеми, набряком мітохондрій, початком виникнення коагуляційного некрозу, що відбувається при гострій ішемії та призводить до денатурації структурних білків [22]. Некроз клітин у патологічно змінених ділянках міокарда призводить до порушення електрогенезу, симетризації зубця Т і, відповідно, до зниження ВМШ. Під час розвитку STEMI спостерігали збільшення показника ВМШ на 40 день порівняно з першим; це зумовлено зменшенням симетрії зубця Т під час лікування та свідчить про зниження електричної неоднорідності пошкодженого міокарда. В роботі M. Reindl et al. [23] показано: стійка інверсія зубця Т після STEMI пов'язана з гіршим клінічним наслідком, а швидка нормалізація корелює з покращенням функції лівого шлуночка. Тому показник ВМШ можна використовувати як маркер наслідку захворювання та прогностатор ефективності лікування.

Сегмент ST показує період деполяризації шлуночків, у нормі знаходиться на ізолінії, проте при некротизації міокарда під час STEMI формується ділянка пошкодження, виникає різниця потенціалів між здоровою та ураженою тканиною. Оскільки заряд пошкодженої ділянки позитивний, а здорової – негативний, то вектор електрорушійної сили спрямований від здорових до пошкоджених міокардіальних ділянок. Тому при STEMI над зоною інфаркту формується підйом сегмента ST, а в протилежних ділянках – його депресія [11].

У дослідженні T. Lindow et al. доведено низьку діагностичну ефективність ЕКГ-критеріїв при STEMI на етапі невідкладної допомоги: чутливість стандартних ЕКГ-критеріїв становила 17 %, специфічність – 98 %, прогностична цінність – 12 %. Дані для розширених критеріїв ЕКГ становили 30 %, 94 % і 8 % відповідно; при додаванні до критеріїв реципрокної депресії сегмента ST прогностична цінність зросла до 24 % для звичайних і 23 % для розширених критеріїв [24].

Опрацювання додаткових ЕКГ-критеріїв, а саме аналіз спрямування сегмента ST після точки J, кута  $\beta$  і висоти нахилу сегмента ST (H) дає змогу підвищити специфічність, чутливість і прогностичну значущість ЕКГ. У нашому дослідженні виявили максимальне підвищення показників ST-slope у перші години розвитку STEMI, фіксували критичне зростання H на 347,7 % та кута  $\beta$  на 172,2 %. Це підтверджує електричний дисонанс клітин міокарда та характер елевації сегмента ST. Під час динамічного спостереження виявили зниження цих показників при розвитку STEMI, і це підтвердило стабілізацію електричної рівноваги на етапах відновлення міокарда та повернення сегмента ST на ізолінію.

Отже, вивчення ЕКГ з використанням медичного програмного забезпечення для кількісного оцінювання «Смарт-ЕКГ» власної розробки дає змогу розширити діагностичний арсенал, проаналізувати динаміку розвитку STEMI, визначити прогноз захворювання й ефективність лікування.

## Висновки

1. Істотне зниження ВМШ на початкових етапах перебігу STEMI порівняно з показником групи контролю пов'язане з некрозом клітин у патологічно змінених ділянках міокарда, що призводить до порушення електрогенезу фази реполяризації.

2. Підвищення ВМШ, яке визначили на 40 день, порівняно з показником у перший день зумовлене зменшенням симетрії зубця Т у процесі лікування та свідчить про зниження електричної неоднорідності пошкодженого міокарда.

3. Максимальне зростання показників ST-slope у перші години перебігу STEMI (критичне збільшення H на 347,7 % і кута  $\beta$  на 172,2 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками групи контролю) підтверджує електричний дисонанс клітин міокарда під час формування елевованого сегмента ST і наближення до показників групи контролю на 40 день при початковому рубцюванні та поверненні сегмента ST на ізолінію.

4. Медичне програмне забезпечення для кількісного оцінювання «Смарт-ЕКГ», яке розробили, – ефективний інструмент для діагностики патологічних змін міокарда, дає змогу підвищити специфічність, чутливість і прогностичну значущість ЕКГ при STEMI.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні використання програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ» для визначення ефективності лікування STEMI.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 01.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 10.03.2023

## Відомості про авторів:

Ташук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7988-5256](https://orcid.org/0000-0002-7988-5256)

Маліневська-Білійчук О. В., аспірант каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7635-396X](https://orcid.org/0000-0001-7635-396X)

Іванчук П. Р., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4394-1591](https://orcid.org/0000-0003-4394-1591)

Полянська О. С., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3889-7568](https://orcid.org/0000-0002-3889-7568)

## Information about the authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.





Malinevska-Bilichuk O. V., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ivanchuk P. R., MD, PhD, Associated Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.  
 Polianska O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## References

- [1] Lopez-Jimenez, F., Attia, Z., Arruda-Olson, A. M., Carter, R., Chareon-thaitawee, P., Jouni, H., Kapa, S., Lerman, A., Luong, C., Medina-Inojosa, J. R., Noseworthy, P. A., Pellikka, P. A., Redfield, M. M., Roger, V. L., Sandhu, G. S., Senecal, C., & Friedman, P. A. (2020). Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future. *Mayo Clinic proceedings*, 95(5), 1015-1039. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.038>
- [2] Mohamed, A. (2021). Predicting mortality and no-reflow in STEMI patients using epicardial adipose tissue. *Clinical cardiology*, 44(10), 1371-1376. <https://doi.org/10.1002/clc.23692>
- [3] Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarazgo, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... Martin, S. S. (2022). Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- [4] Bhatt, D. L., Lopes, R. D., & Harrington, R. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*, 327(7), 662-675. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
- [5] Tashchuk, V. K., Ivanchuk, P. R., Tashchuk, M. V., Polianska, O. S., Amelina, T. M., Makovychuk, I. O., Onofreychuk, D. I., & Shevchuk, V. A. (2017). Kilkisna otsinka elektrokardiogramy v porivnanni efektyvnosti kardioproteksii pry hostromu infarkti miokarda [Quantitative evaluation of electrocardiogram in comparison of cardioprotection efficiency in acute myocardial infarction]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 21(2, Pt 1), 94-99. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX1.2.82.1.2017.20>
- [6] Tashchuk, V. K., Ivanchuk, P. R., Amelina, T. M., & Tashchuk, M. V. (2018). Kardioprotektyvni efekty metabolichnoi terapii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia: analiz tsyfrovoi obrobky elektrokardiogramy za dopomohoiu prohramnoho kompleksu "Smart-EKH" [Cardioprotective effects of metabolic therapy in patients with ischemic heart disease: analysis of digital electrocardiogram of electrocardiograms using the software complex "Smart-ECG"]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 17(2), 91-98. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.18>
- [7] Tashchuk, V. K., Ivanchuk, P. R., Polianska, O. S., Tashchuk, K. G., & Savchuk, O. V. (2018). Osoblyvosti zastosuvannia metabolichnoi terapii u khvorykh na hostru ta khronichnu ishemichnu khvorobu sertsia: analiz tsyfrovoi obrobky elektrokardiogramy za dopomohoiu prohramnoho kompleksu "Smart-EKH" [Peculiarities of the metabolic therapy use in patients with acute and chronic ischemic heart disease: analysis of digital processing of electrocardiogram]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 17(2), 99-106. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.19>
- [8] Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., Ivanchuk, P. R., Amelina, T. M., & Tashchuk, M. V. (2018). Kardioproteksia u khvorykh zi stabilnoiu stenokardiiu: analiz tsyfrovoi obrobky elektrokardiogramy [Cardioprotection in patients with ischemic heart disease evaluated by digital processing of electrocardiogram]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (5), 39-44. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.3944>
- [9] Tashchuk, V. K., Tashchuk, M. V., & Ivanchuk, P. R. (2019). Dyhitalizatsiia elektrokardiografii i fotopletyzmografii: klinichne vprovadzhenia kilkisnoho analizu sertsevoho rytmu [Digitization of electrocardiography and photoplethysmography: clinical implementation of a quantity analysis of the heart rhythm]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 18(2), 80-85. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.14>
- [10] Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., Ivanchuk, P. R., Nesterovska, R. A., & Tashchuk, M. V. (2020). Otsinka efektyvnosti kardiotsytoproteksii v likuvanni khvorykh na hostryi infarkt miokarda ta stabilnu stenokardiiu shliakhom tsyfrovoi obrobky EKH (dyhitalizatsii) z podalshoiu yii ekspertnoiu otsinkoiu [Evaluation of the cardioprotection efficiency in the treatment of patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris by means of digital processing of ECG (digitalization) with subsequent expert assessment]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 24(1), 142-151. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.19>
- [11] de Blik, E. C. (2018). ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.01.008>
- [12] Ibáñez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., & Widimský, P. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 70(12), 1082. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.010>
- [13] Beckenbauer, D., Martínez Pereyra, V., & Ong, P. (2020). STEMI-Äquivalente im EKG – eine fallbasierte Darstellung [STEMI equivalents on the ECG – a case-based presentation]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 145(5), 318-326. <https://doi.org/10.1055/a-0999-0101>
- [14] Birnbaum, Y., Rankinen, J., Jneid, H., Atar, D., & Nikus, K. (2022). The Role of ECG in the Diagnosis and Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes: an Old but Indispensable Tool. *Current cardiology reports*, 24(2), 109-118. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01628-7>
- [15] Choi, Y. J., Park, M. J., Ko, Y., Soh, M. S., Kim, H. M., Kim, C. H., Lee, E., & Kim, J. (2022). Artificial intelligence versus physicians on interpretation of printed ECG images: Diagnostic performance of ST-elevation myocardial infarction on electrocardiography. *International journal of cardiology*, 363, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.06.012>
- [16] Kim, D., Hwang, J. E., Cho, Y., Cho, H. W., Lee, W., Lee, J. H., Oh, I. Y., Baek, S., Lee, E., & Kim, J. (2022). A Retrospective Clinical Evaluation of an Artificial Intelligence Screening Method for Early Detection of STEMI in the Emergency Department. *Journal of Korean medical science*, 37(10), e81. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e81>
- [17] Langner, P. H., Jr, Geselowitz, D. B. (1962). First derivative of the electrocardiogram. *Circulation research*, 10, 220-226. <https://doi.org/10.1161/01.res.10.2.220>
- [18] Tashchuk, V. K., Ivanchuk, P. R., Polianska, O. S., & Rusnak, I. T. (2015). Pobudova prohramnoho zabezpechennia dlia kilkisnoi otsinky elektrokardiogramy: mozlyvosti i dosidzhennia zubsia T [Software design for quantitative evaluation of electrocardiogram: possibilities and wave examination]. *Klinichna anatomia ta operatyvna khirurgiia*, 14(4), 10-16. [in Ukrainian].
- [19] Chaikovskiy, I. A., Batushkin, V. V., Fainzilberg, L. S., Stadnyuk, L. A., Semergey, N. A., Chicherova, T. S., & Kholodnyak, I. V. (2007). Effektivnost otsenki techeniya ostrogo koronarnogo sindroma po dannym analiza odnokanalnoi EKG na fazovoi ploskosti [Efficiency of assessment of acute coronary syndrome course based on analysis of the ecg first lead on the phase plane]. *Zhurnal AMN Ukrainy*, 13(1), 102-108. [in Russian].
- [20] Kenny, B. J., & Brown, K. N. (2022). ECG T Wave. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855852>
- [21] Sattler, S. M., Skibsbjerg, L., Linz, D., Lubberding, A. F., Tfelt-Hansen, J., & Jespersen, T. (2019). Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00158>
- [22] Ghafoor, M., Kamal, M., Nadeem, U., & Husain, A. N. (2020). Educational Case: Myocardial Infarction: Histopathology and Timing of Changes. *Academic pathology*, 7, 2374289520976639. <https://doi.org/10.1177/2374289520976639>
- [23] Reindl, M., Reinstadler, S. J., Feistritzer, H. J., Niess, L., Koch, C., Mayr, A., Klug, G., & Metzler, B. (2017). Persistent T-wave inversion predicts myocardial damage after ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 241, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.164>
- [24] Lindow, T., Engblom, H., Pahlm, O., Carlsson, M., Lassen, A. T., Brandt, M., Lundager Forberg, J., Platonov, P. G., & Ekelund, U. (2021). Low diagnostic yield of ST elevation myocardial infarction amplitude criteria in chest pain patients at the emergency department. *Scandinavian cardiovascular journal* : SCJ, 55(3), 145-152. <https://doi.org/10.1080/14017431.2021.1875138>

# Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: the main markers of this association

O. B. Teslenko \*<sup>B,C,D,E</sup>, S. V. Fedorov <sup>A,C,D,E,F</sup>, M. V. Bielinskyi <sup>B,C,D,E</sup>, N. M. Serediuk <sup>C,E,F</sup>

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

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

## Key words:

atrial fibrillation,  
non-alcoholic  
fatty liver disease,  
fibrosis, periostin.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25(3), 198-203

## \*E-mail:

drolesteslenko@gmail.com

The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and atrial fibrillation (AF) has increased globally in recent years. According to recent studies, NAFLD and AF affect approximately 32 % and 0.51 % of the general population, respectively.

**Aim.** To examine the association between NAFLD and AF by using the FibroTest-4 (FIB-4) and the NAFLD Fibrosis score (NFS) and measuring periostin levels.

**Materials and methods.** In this study, we enrolled 96 patients diagnosed with NAFLD and divided them in two groups, the main group – 35 patients with NAFLD + AF and the control group – 61 patients with NAFLD alone. NFS and FIB-4 indices were calculated and serum periostin level was measured.

**Results.** The NAFLD + AF group had higher levels of periostin ( $10.80 \pm 1.60$  ng/ml vs.  $9.80 \pm 1.75$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) and higher NFS ( $-1.05 \pm 1.46$  vs.  $-2.65 \pm 1.63$ ,  $p < 0.001$ ) and FIB-4 scores ( $1.34 \pm 0.86$  vs.  $1.07 \pm 0.60$ ,  $p = 0.048$ ). Periostin has been found to be associated with the risk of NAFLD + AF with an OR of 2.079 (95 % CI: 1.418–3.048,  $p < 0.001$ ). Similar results were with NFS (OR = 3.233, 95 % CI: 1.970–5.303,  $p < 0.001$ ) and FIB-4 (OR = 2.498, 95 % CI: 1.109–5.627,  $p = 0.027$ ). The receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed using three variables, NFS, FIB-4 and periostin, to determine their ability to distinguish between patients with NAFLD + AF and NAFLD alone. The results have shown that the NFS had the highest area under the curve (AUC) with a value of 0.868 (95 % CI: 0.792–0.943,  $p < 0.001$ ), indicating excellent discriminatory ability. FIB-4 had an AUC of 0.651 (95 % CI: 0.537–0.765,  $p = 0.014$ ), while periostin had an AUC of 0.759 (95 % CI: 0.660–0.858,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** These findings have suggested a strong association between NAFLD and AF and highlighted the importance of considering AF as a potential complication in patients with NAFLD. Both the use of the FIB-4 and NFS indices and measurement of periostin levels have been proved to be effective in detecting this association.

## Ключові слова:

фібриляція  
передсердь,  
неалкогольна  
жирова хвороба  
печінки, фіброз,  
періостин.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 198-203

## Неалкогольна жирова хвороба печінки та фібриляція передсердь: основні маркери цієї асоціації

О. В. Тесленко, С. В. Федоров, М. В. Бєлінський, Н. М. Середюк

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та фібриляції передсердь (ФП) за останні роки зросла в усьому світі. Згідно з результатами останніх досліджень, НАЖХП і ФП діагностують у майже 32 % і 0,51 % населення відповідно.

**Мета роботи** – дослідити зв'язок між НАЖХП і ФП за допомогою індексів FibroTest-4 (FIB-4) та Nonalcoholic Fatty Liver Score (NFS), а також шляхом вимірювання рівня періостину.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 96 пацієнтів із діагнозом НАЖХП, яких поділили на дві групи: основну – 35 пацієнтів із НАЖХП + ФП, контрольну – 61 хворий на НАЖХП. Обраховували індекси NFS і FIB-4, а також виміряли рівень періостину в сироватці крові.

**Результати.** У групі НАЖХП + ФП виявили вищі рівні періостину ( $10,8 \pm 1,6$  нг/мл проти  $9,80 \pm 1,75$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), вищі показники NFS ( $-1,05 \pm 1,46$  проти  $-2,65 \pm 1,63$ ,  $p < 0,001$ ) та індексу FIB-4 ( $1,34 \pm 0,86$  проти  $1,07 \pm 0,60$ ,  $p = 0,048$ ). Встановили, що періостин асоціюється з ризиком НАЖХП + ФП з OR 2,079 (95 % ДІ: 1,418–3,048,  $p < 0,001$ ). Аналогічні результати одержали для NFS (OR = 3,233, 95 % ДІ: 1,970–5,303,  $p < 0,001$ ) і FIB-4 (OR = 2,498, 95 % ДІ: 1,109–5,627,  $p = 0,027$ ). Аналіз робочої характеристики приймача (ROC) здійснили для трьох змінних, NFS, FIB-4 і періостину, щоб визначити їхню здатність розрізняти пацієнтів із НАЖХП + ФП і тільки з НАЖХП. Результати показали, що NFS мав найбільшу площу під кривою (AUC) зі значенням 0,868 (95 % ДІ: 0,792–0,943,  $p < 0,001$ ), що вказує на відмінну дискримінаційну здатність. FIB-4 мав AUC 0,651 (95 % ДІ: 0,537–0,765,  $p = 0,014$ ), а періостин мав AUC 0,759 (95 % ДІ: 0,660–0,858,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Результати свідчать про сильний зв'язок між НАЖХП і ФП, підкреслюють важливість визначення ФП як потенційного ускладнення в пацієнтів із НАЖХП. Використання індексів FIB-4, NFS та вимірювання рівня періостину є ефективним для виявлення цього зв'язку.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which there is an excessive fat accumulation in the liver of individuals who consume little or no alcohol. NAFLD is commonly associated with obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome [1]. It can range from a benign condition, called fatty liver, to a more serious form, called

non-alcoholic steatohepatitis (NASH) which can lead to liver inflammation, fibrosis, and eventually cirrhosis. If left untreated, NAFLD can increase the risk of liver failure, liver cancer, and death [2].

Atrial fibrillation (AF) is a type of heart rhythm disorder in which the heart beats in an irregular and often rapid manner.

This can lead to decreased blood flow to the body and cause the heart to beat less effectively. AF increases the risk for stroke and heart failure [3]. Other dangers associated with AF include a higher risk of myocardial infarction, cognitive decline, and an increased risk of death from any cause.

The prevalence of NAFLD and AF has increased globally in recent years. According to latest studies, NAFLD affects approximately 32 % of the general population worldwide and is becoming one of the most common causes of chronic liver disease [4]. The prevalence of AF is also rising and affecting 0.51 % of the worldwide population, an increase of 33 % compared to the 1997 figures, with a higher incidence in older individuals and those with underlying medical conditions [5].

The increasing prevalence of both NAFLD and AF is likely due to the higher incidence of obesity, metabolic syndrome, and other lifestyle-related risk factors. The exact mechanism behind the association between NAFLD and AF is not fully understood, but it is thought to be related to factors such as oxidative stress, inflammation, and metabolic abnormalities that are common in both conditions [6]. Additionally, NAFLD may also increase the risk of other cardiovascular diseases, which can contribute to the development of AF [7].

In recent years, periostin has become as a promising biomarker for the evaluation of liver fibrosis in patients with NAFLD. Periostin is a protein involved in the extracellular matrix (ECM) regulation and implicated in the development of NAFLD [8]. However, more research is needed to fully understand the exact role of periostin in the development and progression of NAFLD.

## Aim

To examine the association between NAFLD and AF by using the FibroTest-4 (FIB-4) and the NAFLD Fibrosis score (NFS) and measuring periostin levels.

## Materials and methods

In this study, we enrolled 96 patients diagnosed with NAFLD who visited the State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Ivano-Frankivsk region" to examine the association between NAFLD and AF. The study population was divided into two groups: the main group – 35 patients with both NAFLD and AF, and the control group – 61 patients with NAFLD alone. The data were collected from medical records including demographic information, clinical and anthropometric characteristics, laboratory and imaging findings. All the patients signed their informed consent to participate in the study in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

The diagnosis of NAFLD and AF were made based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of NAFLD [9] and the 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of AF developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [10], respectively.

Laboratory tests were performed in the clinical and diagnostic laboratory of State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Ivano-Frankivsk region". Full blood count was performed on an analyzer HTI MICROCC-20PLUS (High Technology,

Inc. (HTI), Massachusetts, USA). Biochemical tests were performed on an analyzer HTI BioChem SA Semi-Auto Chemistry Analyzer BC-3002-C-UA (High Technology, Inc. (HTI), Massachusetts, USA).

All the patients underwent abdominal ultrasound examination to confirm NAFLD using a SonoScape S20 (SonoScape Medical Corporation, China) device.

To assess liver fibrosis, the following non-invasive indices were used: the FibroTest-4 (FIB-4) index and the NFS. The FIB-4 was calculated by the formula [11]:

$$\text{FIB-4} = \text{Age} \times \text{AST/Platelet count (109/L)} \div \sqrt{\text{Alanine Aminotransferase (ALT) (U/L)}}$$

where: age is the patient's age in years, AST is the patient's aspartate aminotransferase level in U/L, ALT is the patient's alanine aminotransferase level in U/L, platelet count is the patient's platelet count in 109/L. The FIB-4 score then was interpreted based on the following ranges: a score less than 1.45 was considered to indicate a low risk of liver fibrosis; a score between 1.45 and 3.25 was considered to indicate a moderate risk of liver fibrosis; a score greater than 3.25 was considered to indicate a high risk of liver fibrosis.

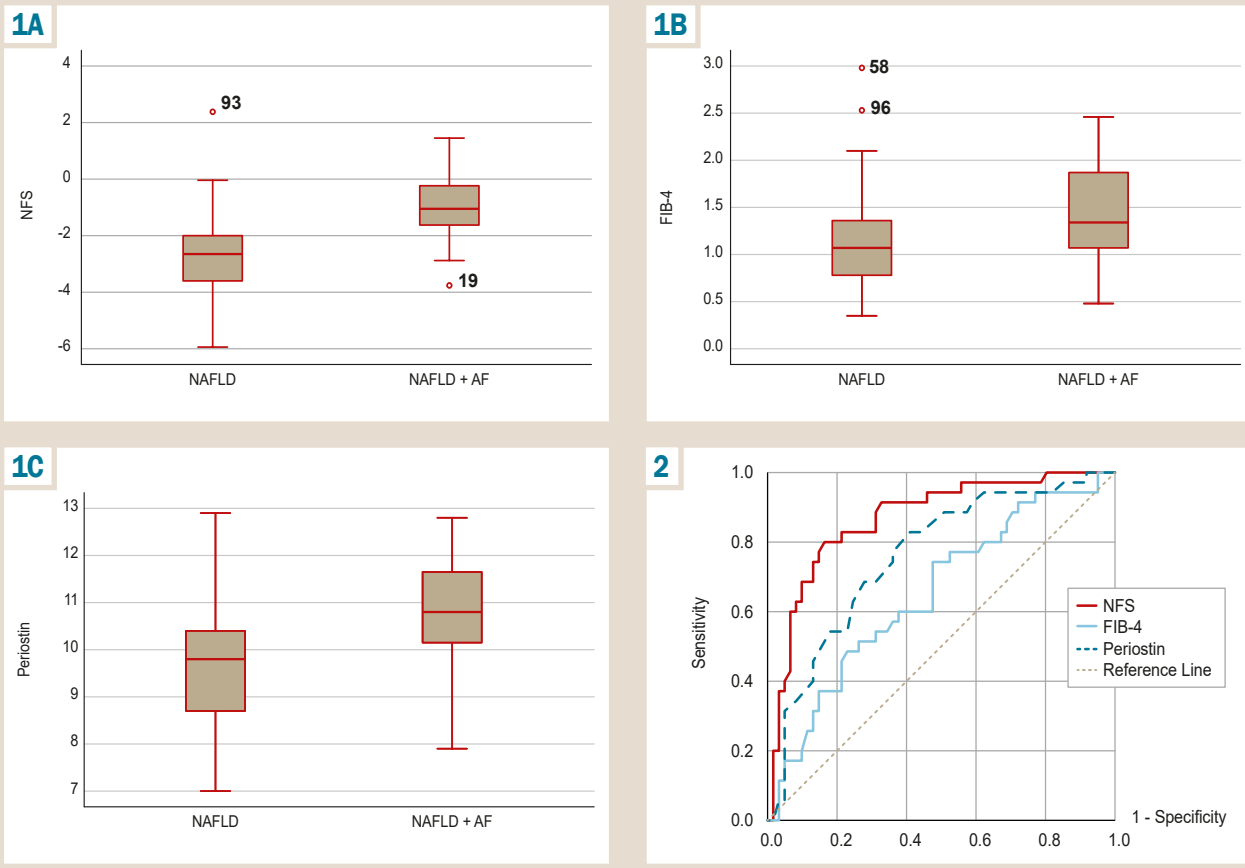
The formula for the NFS was [12]:

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{Age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{AST/ALT ratio} + 0.99 \times \text{Platelet count (109/L)} + (0.99 \text{ if diabetic, otherwise } 0) + 0.66 \times \text{Serum protein (g/dL)}$$

where: age (years) is the patient's age, BMI (kg/m<sup>2</sup>) is the patient's Body Mass Index calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared, AST/ALT ratio is the ratio of the patient's AST to ALT levels, platelet count (109/L) is the patient's platelet count in billions per liter, serum albumin (g/dL) is the patient's serum albumin level in grams per deciliter. The NFS is considered to be from 0 to 4 with higher scores indicating a greater likelihood of liver fibrosis. The NFS of less than 1.455 predicts the absence of advanced fibrosis, whereas a score greater than 0.675 predicts the presence of advanced fibrosis.

Periostin was measured by elisa method using a reader HTI ImmunoChem-2100 (High Technology, Inc. (HTI), Massachusetts, USA) and a Human Periostin/OSF2 ELISA Kit PicoKine® (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA, Catalog No. EK0985).

The statistical analysis for this study was conducted using IBM SPSS Statistics, version 26.0 (License Code QA2WSWS3QTR5TG6Y7TG6RF59JUY7H). Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and compared through the use of the  $\chi^2$  and the Fisher exact test where applicable. Continuous variables were represented by their mean  $\pm$  standard deviation or median with 25 % to 75 % interquartile range (IQR 25–75 %). The Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests were applied to determine normal distribution. Normally distributed continuous variables were compared between groups through the independent t-test, while non-normally distributed continuous variables were compared through the Mann–Whitney test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted, and the area under the curve (AUC) was calculated. Logistic regression analysis was used to evaluate the independent impact of the study variables on the study outcomes. Results were reported as two-tailed significance tests, with a p-value of less than 0.05 considered statistically significant.



**Fig. 1.** The values of two non-invasive scoring systems, NFS and Fib-4, and periostin compared to those in patients with NAFLD based on the presence of AF.

**A:** NFS; **B:** FIB-4 score; **C:** periostin (ng/ml) level.

**Fig. 2.** ROC curve of NFS, FIB-4 indices and periostin level for AF in NAFLD patients.

## Results

The results have shown that patients in the NAFLD + AF group were significantly older ( $63 \pm 12$  years vs.  $54 \pm 13$  years,  $p < 0.01$ ) and mostly male (80.00 % vs. 54.09 %,  $p = 0.02$ ) compared to the NAFLD group. Additionally, a higher proportion of patients in the NAFLD + AF group had diabetes mellitus (57.1 % vs. 21.3 %,  $p < 0.01$ ) and higher BMI ( $26.82 \pm 10.1$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24.64 \pm 3.35$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ ); 37.1 % of the NAFLD+AF patients were obese compared to 9.8 % of those with NAFLD alone ( $p = 0.03$ ). The NAFLD + AF group also had higher levels of periostin ( $10.83 \pm 1.60$  ng/ml vs.  $9.81 \pm 1.75$  ng/ml,  $p < 0.01$ ) and higher NFS ( $-1.05 \pm 1.46$  vs.  $-2.65 \pm 1.63$ ,  $p < 0.01$ ) FIB-4 score ( $1.34 \pm 0.86$  vs.  $1.07 \pm 0.60$ ,  $p = 0.02$ ). However, there was no significant difference in the levels of AST ( $27 \pm 15$  IU/L vs.  $30 \pm 13$  IU/L,  $p = 0.06$ ), ALT ( $34 \pm 11$  IU/L vs.  $36 \pm 21$  IU/L,  $p = 0.74$ ) between the two groups (Table 1, Fig. 1).

The results of the univariable binomial logistic regression have shown that NAFLD + AF was associated with a higher risk compared to NAFLD alone (Table 2).

Age, male sex, diabetes mellitus, BMI, and obesity were all found to significantly increase the risk of NAFLD + AF with a p-value less than 0.05. The odds ratio (OR) of NAFLD + AF increased by 1.09 (95 % CI: 1.04–1.15,  $p = 0.01$ ) for every year increase in age, 3.39

(95 % CI: 1.29–8.95,  $p = 0.01$ ) for male sex, 4.923 (95 % CI: 1.99–12.20,  $p = 0.01$ ) for diabetes mellitus, 1.12 (95 % CI: 1.02–1.23,  $p = 0.02$ ) for each increase in BMI, and 5.42 (95 % CI: 1.83–16.05,  $p = 0.01$ ) for obesity.

Periostin has been found to be significantly associated with the risk of NAFLD + AF with an OR of 2.08 (95 % CI: 1.42–3.05,  $p < 0.01$ ). Similar results were with NFS (OR = 3.23, 95 % CI: 1.97–5.30,  $p < 0.01$ ) and FIB-4 (OR = 2.45, 95 % CI: 1.11–5.63,  $p = 0.03$ ).

The results suggest that older individuals, males, those with diabetes, higher BMI, and obesity are at a higher risk for NAFLD + AF. Additionally, elevated periostin levels and NAFLD are also significant risk factors for NAFLD + AF.

The ROC analysis was performed on three variables, NFS, FIB-4 and periostin, to determine their ability to distinguish between patients with NAFLD + AF and NAFLD alone. The results have shown that NFS had the highest AUC with a value of 0.87 (95 % CI: 0.79–0.94,  $p < 0.01$ ), indicating excellent discriminatory ability. FIB-4 had an AUC of 0.65 (95 % CI: 0.54–0.77,  $p = 0.02$ ), while periostin had an AUC of 0.76 (95 % CI: 0.66–0.86,  $p < 0.01$ ) (Table 3, Fig. 2).

These results suggest that NFS is the most effective variable in differentiating between the two patient groups followed by periostin and then FIB-4. However, it should be noted that there was at least one tie between the positive



and negative actual state groups in the data, which could potentially bias the results.

Overall, the results suggest that the NFS risk and periostin level have good discriminative ability, while the FIB-4 score has moderate discriminative ability, in predicting a positive state variable (presence of AF in patients with NAFLD) among patients enrolled in the study.

## Discussion

The current healthcare is marked by the rapid increase in NAFLD and AF, two conditions which are not only affect increasing numbers of individuals globally, but also pose significant challenges to the healthcare system.

The findings about statistically significant differences in NFS, FIB-4 and periostin levels in patients with both NAFLD and AF compared to those with NAFLD alone are consistent with the growing body of evidence linking the two conditions. The presence of AF in patients with NAFLD has been shown to have a significant impact on the degree of liver fibrosis.

While the exact mechanisms linking NAFLD and AF remain unclear, several common risk factors, such as obesity, diabetes mellitus, and male sex, have been implicated in the development of both conditions.

Other studies have investigated the underlying mechanisms linking NAFLD and AF, and suggested that the presence of inflammation, oxidative stress, and metabolic dysfunction in patients with NAFLD may increase the risk of AF. A meta-analysis of 6 cohort studies including over 600.000 individuals conducted by X. Cai et al. has shown that NAFLD was associated with an increased risk of AF compared to non-NAFLD, even after adjusting for multiple cardiometabolic risk factors. The RR was 1.19 (95 % CI 1.04–1.31) with a significant increase in the absolute risk of 1.3 per 1000 person-years [13].

The use of NFS, FIB-4 in the evaluation of patients with NAFLD and AF may provide valuable information for the identification of patients at higher risk for liver fibrosis and adverse outcomes. A study by Kang et al. has found that AF patients were older, had higher BMI, and larger waist circumference than those without AF. AF was independently linked to advanced liver fibrosis in NAFLD patients, as assessed by both NFS and Fib-4 cut-off values (COVs). The final adjusted odds ratios were 2.85 ( $p = 0.004$ ) for NFS low-COV group and 12.29 ( $p < 0.001$ ) for NFS high-COV group, and 2.49 ( $p < 0.001$ ) for FIB-4 low-COV group and 3.84 ( $p = 0.016$ ) for Fib-4 high-COV group [14].

A meta-analysis by Mozes et al. has found that NFS was a reliable and non-invasive tool for the assessment of liver fibrosis in these patients. The accuracy of FIB-4, NFS and LSM-VCTE for detecting advanced fibrosis was 0.76, 0.73 and 0.85, respectively. Using a combination of FIB-4 and LSM-VCTE, 66 % of patients with advanced fibrosis were correctly identified with a specificity of 86 %, but 33 % still needed a biopsy for confirmation [15].

NFS and FIB-4 indicators have also been shown to have prognostic value in patients with NAFLD and AF after ablation. A study by Wang et al. has found that one year after ablation, 38.8 % of patients had a recurrence of AF. Higher scores on FIB-4 and NFS tests were linked to a greater likelihood of persistent AF and its longer duration. AF recurrence

**Table 1.** Baseline characteristics of enrolled participants

Parameters, units of measurement	NAFLD + AF (n = 35)	NAFLD (n = 61)	p-value
Age, years	63 ± 12	54 ± 13	<0.01
Male	28 (80.00 %)	33 (54.09 %)	0.02
Diabetes mellitus	20 (57.14 %)	13 (21.31 %)	<0.01
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.82 ± 10.1	24.64 ± 3.35	0.02
Obesity	13 (37.14 %)	6 (9.83 %)	0.03
Aspartate aminotransferase, IU/L	27 ± 15	30 ± 13	0.06
Alanine aminotransferase, IU/L	34 ± 11	36 ± 21	0.74
Serum protein, g/L	44 ± 7	49 ± 9	<0.01
Platelet count, K/ $\mu$ L	223 ± 53	279 ± 58	<0.01
Periostin, ng/mL	10.83 ± 1.60	9.81 ± 1.75	<0.01
NFS	-1.05 ± 1.46	-2.65 ± 1.63	<0.01
FIB-4	1.34 ± 0.86	1.07 ± 0.60	0.02

**Table 2.** Single-factor evaluation of contributing factors for AF in NAFLD patients

Parameters, units of measurement	Odds ratio (95 % CI)	p-value
Age, years	1.09 (1.04–1.15)	0.001
Male	3.39 (1.29–8.95)	0.01
Diabetes mellitus	4.92 (1.99–12.20)	0.01
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	1.12 (1.018–1.23)	0.02
Obesity	5.41 (1.83–16.05)	0.01
Aspartate aminotransferase, IU/L	0.96 (0.92–1.00)	0.06
Alanine aminotransferase, IU/L	0.99 (0.96–1.03)	0.69
Serum protein, g/L	0.88 (0.82–0.95)	0.01
Platelet count, K/ $\mu$ L	0.97 (0.95–0.98)	<0.01
Periostin, ng/mL	2.08 (1.42–3.05)	<0.01
NFS	3.233 (1.97–5.30)	<0.01
FIB-4	2.45 (1.11–5.63)	0.03

**Table 3.** ROC analysis of NFS, FIB-4 indices and periostin level for AF in NAFLD patients

Variable	AUC (95 % CI)	p-value
NFS	0.87 (0.79–0.94)	<0.01
FIB-4	0.65 (0.54–0.77)	0.02
Periostin	0.76 (0.66–0.86)	<0.01

risk was higher for patients in intermediate and high-risk categories based on NFS and FIB-4 results through the Kaplan–Meier analysis. In a multivariate Cox regression analysis, intermediate and high-risk scores on NFS and FIB-4 were independently associated with AF recurrence (high risk: NFS HR: 3.11, 95 % CI: 1.68–5.76,  $p < 0.001$ ; FIB-4 HR: 3.91, 95 % CI: 2.19–6.98,  $p < 0.001$ ; intermediate risk: NFS HR: 1.85, 95 % CI: 1.10–3.10,  $p = 0.020$ ; FIB-4 HR: 2.08, 95 % CI: 1.27–3.41,  $p = 0.003$ ) [16].

Several previous studies have investigated the relationship between NAFLD and AF and found that patients with NAFLD and AF tended to have higher levels of periostin.

High periostin levels are also strongly associated with severity of NAFLD and AF. A study by Zhu et al. has demonstrated that elevated NFS and periostin levels were independently associated with an increased risk of liver-related and cardiovascular events in patients with NAFLD. The frequency of NAFLD was increased with higher periostin levels (29.8 % to 67.2 %,  $p < 0.001$ ) and periostin was found

to be associated with higher odds of NAFLD. The 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> tertiles of periostin showed significant links with NAFLD (2.602, 95 % CI 1.030–6.575,  $p = 0.043$  and 2.819, 95 % CI 1.629–4.878,  $p < 0.001$ , respectively). Periostin was found to be effective in predicting NAFLD (area under ROC = 0.693, 95 % CI 0.614–0.771,  $p < 0.001$ ) [17].

A study by Fang et al. has found that 26.2 % of 103 patients with AF who underwent catheter ablation experienced a recurrence after 3 months. Patients with AF recurrence had larger left atrial volume and serum periostin levels. Left atrial volume (HR 3.81, 95 % CI 1.54–9.44,  $p = 0.004$ ) and serum periostin A (HR 1.07, 95 % CI 1.02–1.13,  $p = 0.008$ ) were identified as independent predictors of AF recurrence [18].

But that is not a common opinion. Another study by Smirne et al. has found, that among all 155 patients, there was no significant difference in periostin levels between males and females, whether considered as a whole or separated into hepatitis C virus (HCV) and NAFLD subgroups. The median periostin levels were 11.9 ng/mL (IQR 8.2–16.8) in males and 11.1 ng/mL (IQR 8.5–14.8) in females ( $p = 0.196$ ). In the HCV subgroup, the median periostin levels were 12.9 ng/mL (IQR 10.7–17.4) in males and 11.3 ng/mL (IQR 9.2–16.0) in females ( $p = 0.275$ ). In the NAFLD subgroup, the median periostin levels were 11.8 ng/mL (IQR 7.8–16.1) in males and 10.5 ng/mL (IQR 7.1–13.3) in females ( $p = 0.418$ ) [19].

The observed differences in NFS, FIB-4 and periostin levels in patients with NAFLD and AF compared to those with NAFLD alone highlight the importance of considering the presence of AF in patients with NAFLD, as it may impact the assessment of liver fibrosis and the selection of appropriate therapeutic strategies. Further studies are needed to fully examine the clinical implications of these findings and gain a better understanding of the underlying mechanisms linking NAFLD and AF.

## Conclusions

1. These findings have suggested a strong association between NAFLD and AF and highlighted the importance of considering AF as a potential complication in patients with NAFLD.

2. Both the use of the FIB-4 and NFS indices and measurement of periostin levels have been proved to be effective in detecting this association.

3. Furthermore, these may work for clinical practice, including the need for greater vigilance and monitoring for AF in NAFLD patients.

**Prospects for further research.** Future plans include closer examination of left atrial and left ventricular changes in patients with NAFLD and AF and the development of new treatment strategies to alleviate the inflammatory damage.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2023  
Після доопрацювання / Revised: 09.02.2023  
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2023

## Information about the authors:

Teslenko O. B., MD, PhD-student of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0003-0424-2560](https://orcid.org/0000-0003-0424-2560)

Fedorov S. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-2202-4279](https://orcid.org/0000-0002-2202-4279)

Bielinskiy M. V., MD, PhD-student of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5013-3838](https://orcid.org/0000-0001-5013-3838)

Serediuk N. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3616-2445](https://orcid.org/0000-0002-3616-2445)

## Відомості про авторів:

Тесленко О. Б., аспірант каф терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Федоров С. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Белінський М. В., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Середюк Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

## References

- Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- Ahmad, M. I., Khan, M. U., Kodali, S., Shetty, A., Bell, S. M., & Victor, D. (2022). Hepatocellular Carcinoma Due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Concepts and Future Challenges. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 9, 477-496. <https://doi.org/10.2147/JHC.S344559>
- Brundel, B. J. J. M., Ai, X., Hills, M. T., Kuipers, M. F., Lip, G. Y. H., & Groot, N. M. S. de. (2016). Atrial fibrillation. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2(1), 16017. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.17>
- Riazi, K., Azhari, H., Charette, J. H., Underwood, F. E., King, J. A., Afshar, E. E., Swain, M. G., Congly, S. E., Kaplan, G. G., & Shaheen, A. A. (2022). The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2021). Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke*, 16(2), 217-221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Ismaiel, A., & Dumitraşcu, D. L. (2019). Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Frontiers in Medicine*, 6, 202. <https://doi.org/10.3389/FMED.2019.00202>
- Gong, H., Liu, X., & Cheng, F. (2021). Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, 49(9), 3000605211047074. <https://doi.org/10.1177/03000605211047074>
- Jia, Y., Zhong, F., Jiang, S., Guo, Q., Jin, H., Wang, F., Li, M., Wang, L., Chen, A., Zhang, F., Shao, J., & Zheng, S. (2019). Periostin in chronic liver diseases: Current research and future perspectives. *Life Sciences*, 226, 91-97. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.04.021>
- Marchesini, G., Day, C. P., Dufour, J. F., Canbay, A., Nobili, V., Ratzl, V., Tilg, H., Roden, M., Gastaldello, A., Yki-Järvinen, H., Schick, F., Vettor, R., Frühbeck, G., & Mathus-Vliegen, L. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*, 9(2), 65. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. -A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., la Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. -P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... Zakirov, N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and mana-

- gement of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [11] Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., Sulkowski, M. S., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., & Nelson, M. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43(6), 1317-1325. <https://doi.org/10.1002/HEP.21178>
- [12] Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Thorneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(4), 846-854. <https://doi.org/10.1002/HEP.21496>
- [13] Cai, X., Zheng, S., Liu, Y., Zhang, Y., Lu, J., & Huang, Y. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver International*, 40(7), 1594-1600. <https://doi.org/10.1111/LIV.14461>
- [14] Kang, M. K., Park, J. G., & Kim, M. C. (2020). Association between Atrial Fibrillation and Advanced Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Yonsei Medical Journal*, 61(10), 860. <https://doi.org/10.3349/YMJ.2020.61.10.860>
- [15] Mózes, F. E., Lee, J. A., Selvaraj, E. A., Jayaswal, A. N. A., Trauner, M., Boursier, J., Fournier, C., Stauer, K., Stauber, R. E., Bugianesi, E., Younes, R., Gaia, S., Lupşor-Platon, M., Petta, S., Shima, T., Okanou, T., Mahadeva, S., Chan, W. K., Eddowes, P. J., ... Doward, L. (2022). Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, 71(5), 1006-1019. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2021-324243>
- [16] Wang, Z., Wang, Y., Luo, F., Zhai, Y., Li, J., Chen, Y., Li, Q., Zhu, L., Jiao, S., Liu, P., Zhou, Y., Chen, Y., Dong, J., & Sun, Y. (2022). Impact of advanced liver fibrosis on atrial fibrillation recurrence after ablation in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 960259. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.960259>
- [17] Zhu, J. Z., Zhu, H. T., Dai, Y. N., Li, C. X., Fang, Z. Y., Zhao, D. J., Wan, X. Y., Wang, Y. M., Wang, F., Yu, C. H., & Li, Y. M. (2016). Serum periostin is a potential biomarker for non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Endocrine*, 51(1), 91-100. <https://doi.org/10.1007/S12020-015-0735-2>
- [18] Fang, L., Jin, H., Li, M., Cheng, S., & Liu, N. (2022). Serum periostin as a predictor of early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Heart and Vessels*, 37(12), 2059-2066. <https://doi.org/10.1007/S00380-022-02115-X/METRICS>
- [19] Smirne, C., Mulas, V., Barbaglia, M. N., Mallela, V. R., Minisini, R., Barizzone, N., Burlone, M. E., Pirisi, M., & Grossini, E. (2020). Periostin Circulating Levels and Genetic Variants in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diagnostics*, 10(12), 1003. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121003>

# Психоемоційний стан і біоелектрична активність головного мозку після перенесеного COVID-19 у хворих різного віку з метаболічним синдромом

В. П. Чижова <sup>ID</sup>\*A,F, О. В. Коркушко <sup>ID</sup>C,F, В. Б. Шатило <sup>ID</sup>C,F, А. В. Писарук <sup>ID</sup>C,E,F,  
В. В. Кузнєцов <sup>ID</sup>C,E,F, О. Г. Скрипченко <sup>ID</sup>B,F, Т. І. Ковтонюк <sup>ID</sup>B,E,F, І. А. Самоць <sup>ID</sup>B,E,F

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

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

**Ключові слова:** психоемоційний стан, біоелектрична активність головного мозку, COVID-19, метаболічний синдром, шкала HADS, електроенцефалограма.

**Запорізький медичний журнал.** 2023. Т. 25, № 3(138). С. 204-214

\*E-mail:  
vchizhova@ukr.net

**Мета роботи** – з'ясувати вплив перенесеної хвороби COVID-19 на психоемоційний стан і біоелектричну активність головного мозку в осіб різного віку з ознаками метаболічного синдрому (МС).

**Матеріали та методи.** Обстежили 53 осіб, яких поділили на групи залежно від віку (40–59 років і 60 років і більше) та статусу щодо COVID-19 (які перехворіли та котрі не хворіли). Пацієнти мали ознаки метаболічного синдрому (АТР ІІІ), їм виконали комплексне клініко-лабораторне обстеження, електроенцефалографію (18-канальний електроенцефалограф Nihon Kohden, Японія), здійснили опитування за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS).

**Результати.** В обох вікових групах обстежених із МС виявили збільшення частки осіб, які мають ознаки тривоги чи депресії після COVID-19. Ознаки тривоги частіше спостерігали в групі осіб віком 60 років і більше. Субклінічно виражену тривогу діагностували в осіб віком 60 років і більше, а клінічно виражену тривогу – в осіб середнього віку. В останніх після COVID-19 також виявили тенденцію до посилення клінічно вираженої депресії. В осіб, які перехворіли на COVID-19 і мали ознаки тривоги чи депресії (за шкалою HADS), визначили зміни частотно-амплітудних показників електроенцефалограми (ЕЕГ), які характеризуються збільшенням потужності в діапазоні тета-ритму та супроводжуються субклінічними, клінічними проявами депресії.

У 80 % осіб, які не хворіли на COVID-19, зафіксували нормальні показники ЕЕГ, потужність  $\alpha$ -ритму – 9 Гц.

Після COVID-19 відбувається перерозподіл потужності в діапазоні альфа-ритму: збільшується потужність у діапазоні альфа-1-ритму на тлі зниження в діапазоні альфа-2-ритму та зростання потужності в діапазоні дельта- і тета-ритмів.

**Висновки.** Через 1–3 місяці після гострого періоду COVID-19 у групі хворих середнього віку з метаболічним синдромом виявили втричі більшу частоту депресії. У пацієнтів похилого віку з метаболічним синдромом після COVID-19 частіше діагностували ознаки тривоги – майже у кожного другого. Ці прояви тривоги та депресії супроводжувалися дезорганізацією біоелектричної активності головного мозку.

**Key words:** psycho-emotional status, bioelectrical brain activity, COVID-19, metabolic syndrome, HADS scale, electroencephalography.

**Zaporozhye medical journal** 2023; 25(3), 204-214

## Psychoemotional state and bioelectrical brain activity in patients of different ages with metabolic syndrome after COVID-19

V. P. Chyzhova, O. V. Korkushko, V. B. Shatylo, A. V. Pysaruk, V. V. Kuznietsov,  
O. H. Skrypchenko, T. I. Kovtonyuk, I. A. Samots

**The aim** of this study was to find out the impact of COVID-19 infection on the psycho-emotional state and bioelectrical brain activity in persons of different ages with metabolic syndrome.

**Material and methods.** We examined 53 people who were divided into groups depending on age (40–59 years and 60 years and older) and status with regard to COVID-19 infection (contracted, not contracted). Patients had metabolic syndrome (ATP III), underwent comprehensive clinical and laboratory examinations, electroencephalography (an 18-channel electroencephalograph Nihon Kohden, Japan) and answered the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire.

**Results.** Symptoms of anxiety or depression after COVID-19 were found in both age groups of MS. Anxiety symptoms were more often found in the group of 60 years and older. At the same time, subclinical anxiety was noted in persons of 60 years and older, while clinical anxiety – in middle-aged individuals. The latter also showed a trend towards an increase in clinically evident depression after COVID-19. Persons after COVID-19 with symptoms of anxiety or depression (according to the HADS scale) demonstrated changes in the frequency-amplitude indicators of the electroencephalogram (EEG) characterized by a power increase in the range of theta rhythm and accompanied by subclinical and clinical manifestations of depression.

About 80 % of people who did not suffer from COVID-19 had normal EEG since 9 Hz alpha rhythm power was registered.

In patients after COVID-19, there was a redistribution of alpha-rhythm power range: an increase in the ranges of alpha-1 rhythm and decrease in alpha-2 rhythm power as well as an increase in the delta and theta rhythm power range.

**Conclusions.** 1–3 months following the acute period of COVID-19, the frequency of depression is 3 times higher in middle-aged patients with metabolic syndrome. In elderly patients with metabolic syndrome after COVID-19, anxiety is predominantly diagnosed – almost in every second. These manifestations of anxiety and depression are accompanied by disorganization of the bioelectrical brain activity.

Хвороба COVID-19 (Coronavirus Disease-19), викликана впливом вірусу SARS-CoV-2, стала важливою епідеміологічною та клініко-соціальною проблемою сьогодення [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я 11 березня 2020 року оголосила про пандемію COVID-19 [2].

Аналіз результатів клінічних та експериментальних досліджень показав, що коронавірус може проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і мати нейроінвазивні властивості [3,4]. Ураження нервової системи при COVID-19 можуть відбуватися за різними механізмами: внаслідок безпосереднього ураження її структур вірусом (вірус-індуковані процеси) й опосередковано, наприклад, при неадекватній діяльності імунних механізмів (надмірна активація з цитокіновим штормом, розвиток аутоімунних процесів), впливі гіпоксії.

З прогресуванням пандемії COVID-19 збільшується кількість повідомлень про неврологічні прояви COVID-19 [5–7]. Клінічні прояви COVID-19, пов'язані з центральною нервовою системою, включають головний біль, запаморочення, атаксію, судоми [8–10]. На жаль, патофізіологічні механізми цих проявів майже не вивчали, не розроблено комплексний підхід у дослідженнях. Так, у ретроспективному дослідженні 221 хворого на COVID-19 показано: у 5 % виник гострий ішемічний інсульт (ГІ), у 0,5 % – крововилив у головний мозок [11]. За даними інших клінічних спостережень, ГІ діагностували у 2,5 % випадків.

Виникнення ГІ при COVID-19 може бути спричинене порушенням симпатoadреналової системи та механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку. Найчастіше інсульт виникає через 1–3 тижні після появи симптомів COVID-19, хоча у меншій частині пацієнтів інсульт був першим симптомом. Останнім часом ГІ визначають через 1–2 місяці після COVID-19. Ураження центральної та периферичної нервової системи при COVID-19 поліморфні за клінічною симптоматикою та тяжкістю клінічних проявів.

Особливе значення для розуміння впливу вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему (головний мозок) має аналіз стану біоелектричної активності головного мозку. Так, у хворих у гострому періоді COVID-19 такі дослідження здійснили в низці клінік [12,13]. У 36 % випадків із групи з 380 хворих зареєстрували аномальну фонову активність і загальне уповільнення частоти основних ритмів електроенцефалограми (ЕЕГ). Частка хворих з епілептиформними розрядами становила 20,3 %, але частота нападів та епілептичного статусу, за даними ЕЕГ, становила 2,05 % і 0,80 % відповідно [14].

Часто такі зміни супроводжуються змінами психоемоційної сфери, виникає стан соматизації психоемоційних розладів. Для діагностики тривожно-депресивних станів використовують госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), що розроблена A. S. Zigmond і R. P. Snaith (1983 р.) для виявлення й оцінювання тяжкості тривоги та депресії для лікарів загальної практики – сімейних лікарів [15].

## Мета роботи

З'ясувати вплив перенесеної хвороби COVID-19 на психоемоційний стан і біоелектричну активність головного мозку в осіб різного віку з ознаками метаболічного синдрому.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили згідно з законодавством України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Згоду на участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди розглянуті та схвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» 12.04.2020 р., протокол № 4.

У групу обстежених, які перенесли COVID-19, залучили 25 осіб, котрі в гострому періоді мали тяжкий перебіг захворювання і перебували на стаціонарному лікуванні. SARS-CoV-2 верифікували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) чи антигеновим тестом. Жоден із пацієнтів не перебував у відділенні інтенсивної терапії на штучній вентиляції легень. Структура групи обстежених із перенесеним COVID-19 за віком: 16 осіб віком до 59 років (середній вік –  $48,20 \pm 2,67$  року), 9 осіб віком 60 років і більше (середній вік –  $72,80 \pm 3,60$  року).

У групу контролю залучили 28 осіб, які не хворіли на COVID-19: 18 обстежених віком до 59 років (середній вік –  $52,40 \pm 2,09$  року) та 10 пацієнтів віком 60 років і більше (середній вік –  $70,40 \pm 1,53$  року).

Дослідження здійснили в період від 1 до 3 місяців після гострого COVID-19. Усі залучені в дослідження особи мали негативний тест ПЛР на час обстеження.

За результатами стандартної ЕКГ та Ехо-КГ, обстежені не мали органічної кардіальної патології, порушення ритму та провідності. Однак усі пацієнти обох груп мали фактори серцево-судинного ризику й ознаки метаболічного синдрому (МС). Критерії МС, згідно з АТР III (2003), – обвід талії  $\geq 102$  см у чоловіків і  $\geq 88$  см у жінок; холестерин ліпопротеїдів високої щільності  $< 1,03$  ммоль/л у чоловіків і  $1,29$  ммоль/л у жінок; тригліцериди  $\geq 1,7$  ммоль/л; рівень артеріального тиску  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; рівень глюкози натще  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Пацієнтам виконали комплексне клініко-лабораторне обстеження, електроенцефалографію (18-канальний електроенцефалограф Nihon Kohden, Японія), здійснили опитування, застосовавши шкалу HADS. Переваги цієї шкали полягають у простоті застосування й опрацювання результатів, її заповнення не потребує тривалого часу та не викликає труднощів у пацієнтів, а отже можна рекомендувати її лікарям загальної практики – сімейним лікарям для первинного виявлення (скрінінгу) тривоги та депресії. Ця шкала складається з 14 тверджень, поділених на дві частини: I – оцінювання рівня тривоги, II – оцінювання рівня депресії. Для інтерпретації визначають бали для кожної частини окремо. Інтерпретація результатів: сума балів від 0 до 7 – немає ознак тривоги / депресії; 8–10 – субклінічне вираження тривоги / депресії, 11 і більше балів – клінічно виражена тривога / депресія. Відповідаючи на запитання шкали HADS, пацієнт обирає відповідь, що найкраще характеризує його стан під час опитування. Всі пацієнти самостійно відповідали на запитання за шкалою HADS.

Характер розподілу отриманих варіаційних рядів перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілкі, який підтвердив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. Під час статистичного опрацювання результатів

**Таблиця 1.** Ознаки тривоги та депресії після перенесеного COVID-19 у хворих різного віку з МС за шкалою HADS, бали (Ме [25; 75])

Групи за віком	Статус COVID-19	Показник тривоги	Показник депресії
40–59 років	COVID-19 (-)	4,8 [2,5; 7,0]	3,6 [3,0; 5,0]
	COVID-19 (+)	5,4 [2,0; 7,0]	5,6 [1,0; 8,0]*
60 років і більше	COVID-19 (-)	5,2 [3,0; 7,0]	4,5 [1,0; 8,0]
	COVID-19 (+)	6,9 [5,5; 9,0]*	6,3 [4,5; 8,5]*

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці порівняно з групою пацієнтів із МС середнього віку без COVID-19.

**Таблиця 2.** Частота виявлення тривоги після перенесеного COVID-19 у хворих різного віку з МС, абс., %

Групи за віком	Статус COVID-19	Без порушень (0–7 балів)	Субклінічно виражена тривога (8–10 балів)	Клінічно виражена тривога (≥11 балів)
40–59 років	COVID-19 (-)	14 (77,8 %)	2 (11,1 %)	2 (11,1 %)
	COVID-19 (+)	12 (75,0 %)	1(6,3 %)	3 (18,7 %)
60 років і більше	COVID-19 (-)	8 (80,0 %)	0 (%)	2 (20,0 %)
	COVID-19 (+)	4 (44,5 %)	5 (55,5 %)**	0 (0,0 %)

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці порівняно з групою з МС середнього віку без COVID-19;

#:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці порівняно з групою з МС похилого віку без COVID-19.

**Таблиця 3.** Частота виявлення депресії після перенесеного COVID-19 у хворих різного віку з МС, абс., %

Групи за віком	Статус COVID-19	Без порушень (0–7 балів)	Субклінічно виражена тривога (8–10 балів)	Клінічно виражена тривога (≥11 балів)
40–59 років	COVID-19 (-)	13 (72,2 %)	3 (16,7 %)	2 (11,1 %)
	COVID-19 (+)	10 (62,6 %)	3 (18,7 %)	3 (18,7 %)
60 років і більше	COVID-19 (-)	8 (80,0 %)	3 (20,0 %)*	0 (0,0 %)
	COVID-19 (+)	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	0 (0,0 %)

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці порівняно з групою з МС середнього віку без COVID-19.

із використанням програми Statistica 10.0 (USA) та розрахунків для порівняння частоти виявлення якісних показників застосовували критерій  $\chi^2$  Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса.

## Результати

Під час оцінювання за шкалою HADS виявили, що тривогу та депресію більш вираженого характеру мають особи після COVID-19, переважно середнього віку (табл. 1). Отже, за даними оцінювання за шкалою HADS, хворі обох груп здебільшого не мали ознак тривоги та депресії. Втім, при перерозподілі цих груп за бальною шкалою субклінічно виражену тривогу діагностували в осіб віком 60 років і більше, клінічно виражену – в пацієнтів середнього віку. В групі пацієнтів віком 60 років і більше після COVID-19 встановили вірогідно більшу частку осіб з ознаками субклінічно вираженої тривоги (табл. 2).

У результаті аналізу структури депресії за шкалою HADS встановили: у майже 40 % осіб середнього віку після COVID-19 є ознаки депресії, а в групі пацієнтів похилого віку депресію мали лише 20 % осіб (табл. 3). Отже, у 25 % осіб середнього віку виявили ознаки тривоги після COVID-19, а в групі хворих похилого віку після COVID-19 ознаки тривоги мають 55,5 % обстежених.

В осіб середнього віку після COVID-19 визначили тенденцію до збільшення частоти виявлення клінічно вираженої депресії (37,4 %), у групі пацієнтів віком 60 років і більше таку тенденцію не зафіксували. Отже,

особам середнього віку притаманні ознаки депресії, а пацієнтам старшої вікової групи – тривоги.

Аналіз стану біоелектричної активності головного мозку у хворих у гострому періоді COVID-19 здійснили в низці клінік [12,13]. За результатами аналізу даних біоелектричної активності головного мозку пацієнтів, які перенесли COVID-19, розрізняють три основні типи змін ЕЕГ. При першому типі дифузних змін немає, виявляють знижене домінування альфа-ритму в потиличних ділянках (68 %). Другий тип характеризується генералізованими періодичними розрядами й латералізованими розрядами (12 %). При третьому типі змін ЕЕГ виявляють вогнищеві та генералізовані зміни, епілептиформні розряди (10 %), превалюють фронтальні патерни ЕЕГ. Ці зміни окремі дослідники пропонують використовувати як біомаркер енцефалопатії при COVID-19 [15].

У нашому дослідженні виявили: в осіб, які перехворіли на COVID-19 та мають ознаки тривоги чи депресії за шкалою HADS, відбуваються зміни частотно-амплітудних показників електроенцефалограми. Зміни ЕЕГ характеризуються збільшенням потужності в діапазоні тета-ритму в правій півкулі (у 40 % обстежених). В осіб, які не хворіли на COVID-19, у 80 % випадків зберігаються нормальні показники ЕЕГ, потужність  $\alpha$ -ритму становить 9 Гц.

Після COVID-19 відбувається перерозподіл потужності в діапазоні альфа-ритму: збільшується потужність у діапазоні альфа-1-ритму на тлі зниження в діапазоні альфа-2-ритму та збільшення потужності в діапазоні дельта-і тета-ритмів. У постковідному періоді під час запису ЕЕГ (рис. 1, 2) особливу увагу привертає зниження частоти альфа-ритму, що є «біологічним годинником» мозку [16].

Зміни біоелектричної активності мозку характеризуються значним (в 1,5 раза) зниженням ЕЕГ-маркерів енергетичного забезпечення головного мозку. Через 1–3 місяці після гострого періоду COVID-19 визначають реорганізацію біоелектричної активності головного мозку, що характеризується збільшенням у загальній структурі ЕЕГ питомої ваги потужності в діапазоні повільних ритмів (підкіркових) на тлі зниження потужності в діапазоні швидких (кіркових) ритмів.

Наведено клінічні приклади, що ілюструють зміни біоелектричної активності.

**Пацієнтка Д., 65 років:** тривога – 9 балів, депресія – 12 балів.

Фонова ЕЕГ характеризується порушенням регіонального представництва альфа-ритму з середньою частотою 8,5–9,0 Гц. Потужність альфа-ритму в окципітальній (потиличній) ділянці (4,75 Од.) нижча за потужність у правій фронтальній і темпоральній ділянках (3,10 Од., 6,53 Од.). Характерна висока потужність у діапазоні тета-ритму в обох півкулях у фронтальних ділянках (s 1,50 Од., d 1,34 Од.), у лівій півкулі – у центральних (s 1,42 Од., d 0,39 Од.) та окципітальних (s 1,06 Од., d 0,84 Од.) ділянках. Реактивність мозку дещо знижена (рис. 1).

**Пацієнт Ш., 78 років, після COVID-19:** тривога – 8 балів, депресія – 6 балів.

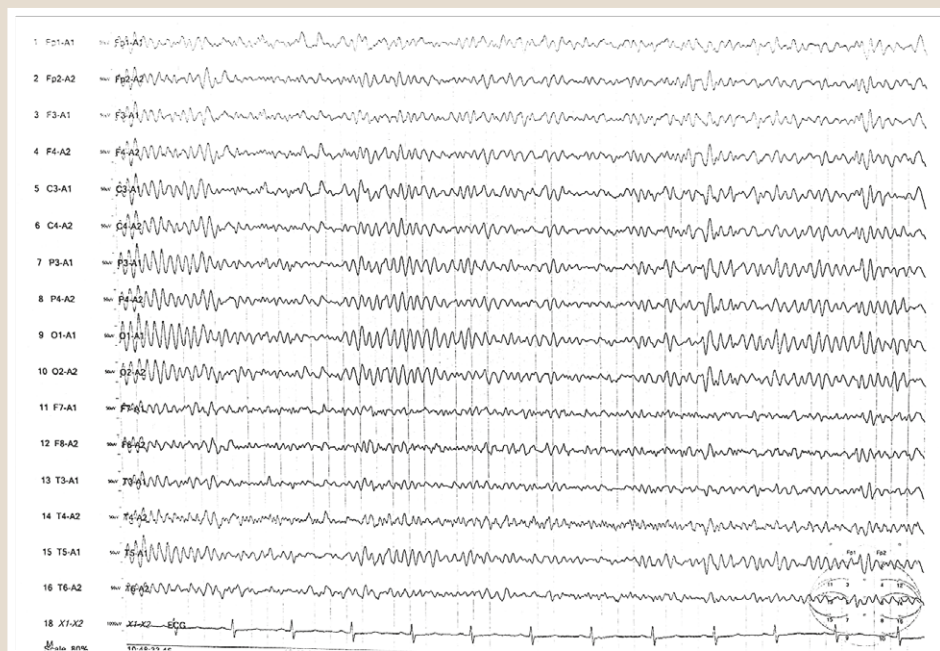
Різко знижена енергетика головного мозку, визначили порушення регіонального представництва й дезорганізацію альфа-ритму (частота 7,5–8,0 Гц). У правій півкулі в фронтальних і центральних ділянках – висока потужність у діапазоні тета-ритму (s 0,4 Од.,

	Delta[2]	Theta[4]	Alpha[1]	Alpha2[1]	Beta1[1]	Beta2[2]	Total	Ave.	Peak	Edge	Med.
Fp1-A1	2.91	1.68	2.21	2.22	0.27	0.02	0.88	7.81	3.91	13.28	7.42
Fp2-A2	0.54	1.66	4.16	2.35	0.18	0.01	0.76	8.98	10.16	11.72	8.98
F3-A1	0.49	1.50	2.98	2.79	0.24	0.01	0.72	9.38	10.16	13.28	9.77
F4-A2	1.31	1.34	4.75	3.44	0.23	0.01	0.94	8.98	10.16	11.72	9.38
C3-A1	2.11	1.46	4.63	5.15	0.26	0.01	1.19	8.98	10.16	11.72	9.77
C4-A2	0.72	0.98	6.38	4.54	0.20	0.01	1.03	9.38	10.16	10.94	9.77
P3-A1	0.57	1.00	6.90	9.19	0.28	0.01	1.50	10.16	10.16	10.94	9.77
P4-A2	0.76	0.87	7.38	5.83	0.21	0.01	1.20	9.77	10.16	10.55	9.77
O1-A1	0.96	1.06	9.59	15.46	0.38	0.01	2.31	10.16	10.16	10.55	9.77
O2-A2	1.14	0.84	8.05	6.87	0.28	0.01	1.39	9.38	10.16	10.94	9.77
F7-A1	0.47	0.75	1.51	1.51	0.20	0.03	0.43	10.16	10.16	16.80	9.77
F8-A2	0.58	0.76	3.06	1.37	0.19	0.04	0.52	9.77	8.98	14.84	8.98
T3-A1	0.31	0.52	2.42	1.90	0.17	0.01	0.46	9.77	10.16	13.67	9.77
T4-A2	1.05	0.93	3.18	1.78	0.30	0.03	0.65	9.77	10.16	18.75	8.98
T5-A1	0.86	0.82	6.53	5.99	0.25	0.01	1.18	9.77	10.16	11.33	9.77
T6-A2	1.16	0.95	2.89	1.04	0.15	0.01	0.53	8.59	8.59	12.50	8.20
X1-X2	847.76	205.80	240.08	157.90	183.11	31.27	198.92	9.38	1.17	21.09	7.42

[μV]

Рис. 1. Фонова ЕЕГ особи похилого віку після COVID-19.

Рядки 2, 4, 6, 8: права півкуля;  
рядки 1, 3, 5, 7: ліва півкуля.



d 1,18 Од.). Змінена потужність у діапазоні  $\beta_2$  у правій півкулі. Реактивність мозку низька (рис. 2).

У пацієнтів через 3 місяці після гострого періоду коронавірусної хвороби виявили реорганізацію біоелектричної активності головного мозку, що характеризувалася збільшенням у загальній структурі ЕЕГ питомої ваги потужності в діапазоні повільних ритмів на тлі зниження потужності в діапазоні кіркових ритмів, що супроводжується та може зумовлювати прояви клінічно, субклінічно вираженої тривоги та депресії.

Для унаочнення розподілу окремих показників потужності основних ритмів ЕЕГ у різних ділянках мозку (профіль потужності того чи іншого ритму) складено графіки. Як відомо, генератором потужності альфа-ритму є таламо-кортикальна система. Під час старіння функціональний стан цієї системи знижується, що виявляють за зменшенням сумарної потужності та частоти альфа-ритму. На рис. 3 наведено графіки регіональної потужності альфа-1-ритму в осіб віком

40–59 років, які перехворіли на COVID-19, та в осіб, котрі не хворіли на COVID-19. Виявили, що незалежно від наявності COVID-19 в анамнезі максимальна потужність зафіксована в потиличній ділянці. Форма кривих регіонального розподілу альфа-1-потужності однотипна, але в пацієнтів після COVID-19 потужність в 1,5–2,0 раза нижча, ніж у осіб, які не хворіли на COVID-19. Це можна визначити як прояв зниження функціональної активності пейсмейкера альфа-1-ритму (таламокортикальної системи).

На рис. 4 наведено регіональні криві, що характеризують потужність дельта-ритму в обох групах. На відміну від потужності альфа-1-ритму, графіки дельта-потужності відрізняються в групах обстежених.

У пацієнтів після COVID-19 нижча потужність дельта-ритму порівняно з особами, які не хворіли на COVID-19. Максимальна потужність 0,5 Гц характерна для центральної ділянки, а в інших ділянках мозку вона однотипна та становить 0,4 Гц. В осіб, які не хворіли на

	Delta[2	Theta[4	Alpha1[	Alpha2[	Beta1[1	Beta2[2	Total	Ave.	Peak	Edge	Med.
Fp1-A1	0.41	0.24	0.16	0.21	0.09	0.01	0.12	8.59	1.17	17.58	6.64
Fp2-A2	0.88	0.71	1.23	0.51	0.08	0.00	0.31	7.81	8.98	11.72	7.03
F3-A1	0.32	0.30	0.33	0.12	0.10	0.01	0.13	9.38	5.08	17.97	7.81
F4-A2	0.87	1.04	0.95	0.42	0.08	0.00	0.32	7.42	7.03	12.11	7.03
C3-A1	0.28	0.41	0.27	0.21	0.14	0.01	0.16	9.77	5.08	18.75	8.20
C4-A2	0.89	1.18	0.99	0.41	0.09	0.00	0.34	7.42	7.03	12.50	7.03
P3-A1	0.18	0.29	0.25	0.23	0.12	0.01	0.13	10.16	14.06	17.58	9.38
P4-A2	0.52	0.91	1.10	0.42	0.09	0.00	0.28	8.20	8.98	13.67	7.42
O1-A1	0.06	0.14	0.41	0.32	0.12	0.01	0.11	11.33	10.94	17.97	10.55
O2-A2	0.67	0.90	1.16	0.34	0.07	0.00	0.29	7.81	8.98	12.50	7.42
F7-A1	0.43	0.33	0.18	0.13	0.07	0.01	0.12	7.81	5.08	17.19	5.08
F8-A2	0.55	0.95	1.33	0.47	0.06	0.00	0.30	7.81	7.03	12.11	7.81
T3-A1	0.10	0.18	0.12	0.14	0.10	0.01	0.08	11.33	5.08	18.75	10.94
T4-A2	0.52	0.94	1.33	0.73	0.08	0.00	0.33	8.20	8.98	12.50	8.20
T5-A1	0.28	0.08	0.13	0.12	0.05	0.01	0.07	8.59	1.17	17.58	8.20
T6-A2	0.55	0.63	1.18	0.64	0.14	0.00	0.30	8.98	8.98	15.63	8.59
X1-X2	753.88	350.06	228.94	298.19	135.62	7.74	196.28	8.59	3.91	17.19	7.03

[µV]

Рис. 2. Фонова ЕЕГ особи старечого віку після COVID-19.

Рядки 2, 4, 6, 8: права піскуля;  
рядки 1, 3, 5, 7: ліва піскуля.



COVID-19, максимальна потужність виявлена також у центральній ділянці – 0,8 Гц, в інших ділянках – 0,6 Гц. Графік потужності дельта-ритму в пацієнтів, котрі хворіли на COVID-19, характеризує зниження функціональної активності підкіркових структур, генеруючи дельта-ритм. Оскільки дельта-ритм відбиває гальмівні процеси у ЦНС, то форма та величина потужності дельта-ритму в осіб, які хворіли на COVID-19, свідчить про пригнічення гальмівних процесів.

Особливий науковий інтерес викликає аналіз графіків, що характеризують регіональне представництво потужності тета-ритму. В пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, у потиличній ділянці виявили високу потужність – 2,6 Гц, у лобній і центральній – 0,5 Гц і 0,6 Гц відповідно, у скроневих ділянках – 1,1 Гц. Оскільки енергія гіпоталамусу кумулюється в потиличній ділянці, висока потужність тета-ритму в ній, імовірно, свідчить про її гіперактивацію. В групі осіб, які не хворіли на COVID-19, потужність тета-ритму відповідає діапазону

0,5–1,0 Гц, максимальний показник 1,0 Гц зафіксовано також у потиличній ділянці (рис. 5).

У групі осіб, які не хворіли на COVID-19, та пацієнтів після COVID-19 зафіксували максимальний показник потужності тета-ритму в потиличній ділянці (рис. 3), проте в групі осіб із COVID-19 в анамнезі він у 2,5 рази вищий. Це свідчить про порушення функціональної активності гіпоталамо-ретикулярних структур – центрального механізму регуляції вегетативних процесів у групі пацієнтів після COVID-19.

На рис. 6 наведено графіки регіонарного розподілу частоти альфа-ритму в обох групах пацієнтів віком 40–59 років (з COVID-19 в анамнезі та без нього).

В обох групах максимальну частоту зареєстрували в потиличній ділянці, мінімальну – в лобній ділянці головного мозку, це свідчить про збереження регіонального представництва альфа-ритму. Проте в пацієнтів віком 40–59 років, які перенесли COVID-19, визначили дещо вищу частоту альфа-ритму в окремих ділянках (на



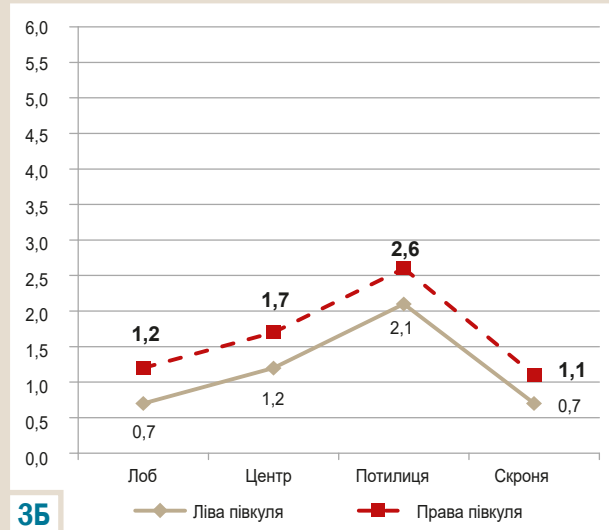
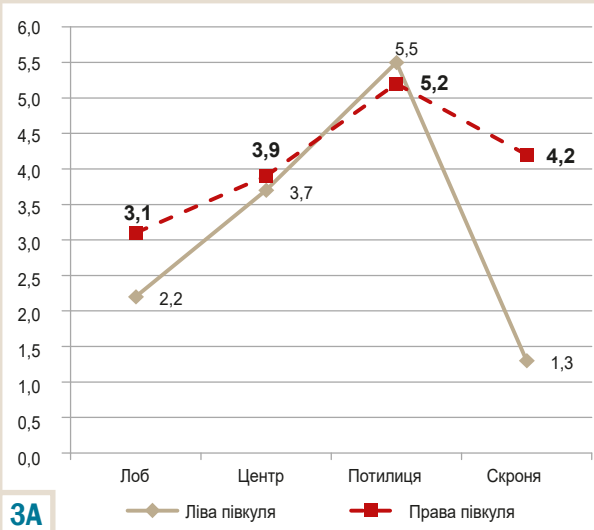


Рис. 3. Потужність  $\alpha$ -ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 40–59 років. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

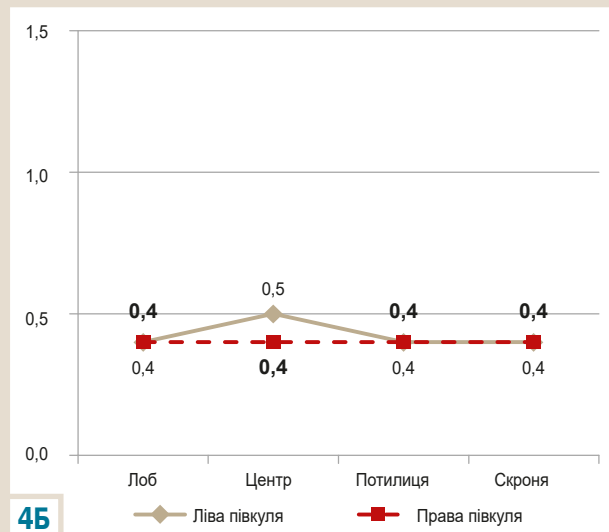
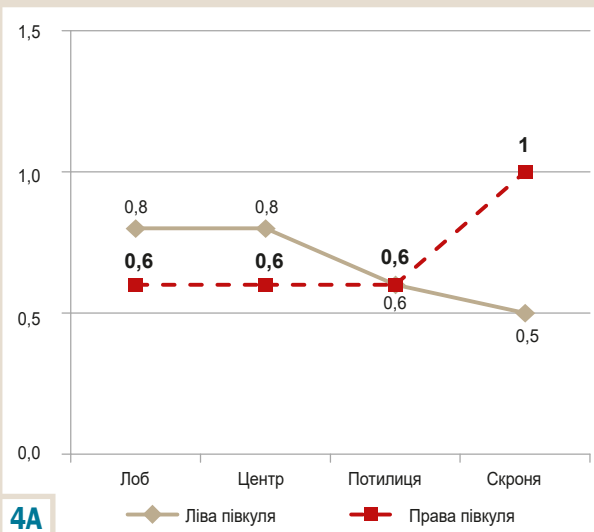


Рис. 4. Потужність дельта-ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 40–59 років. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

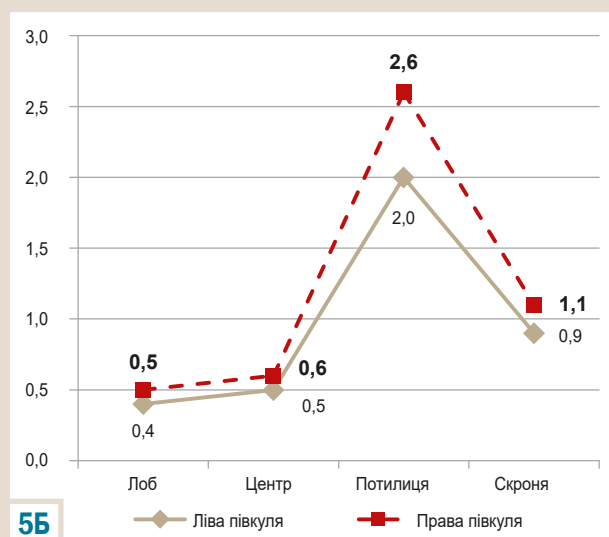
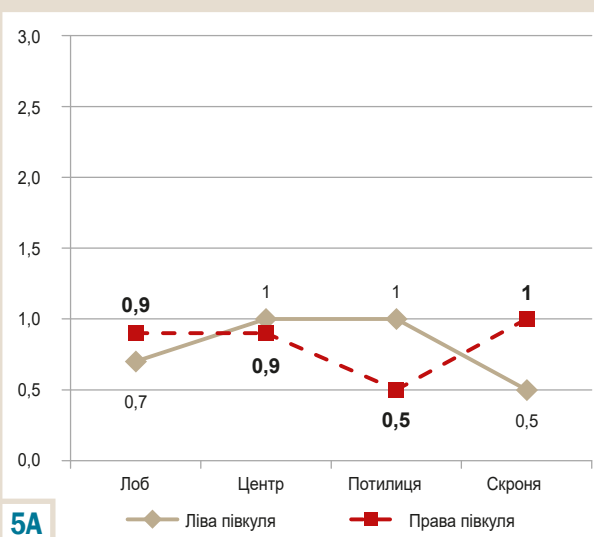


Рис. 5. Потужність тета-ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 40–59 років. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

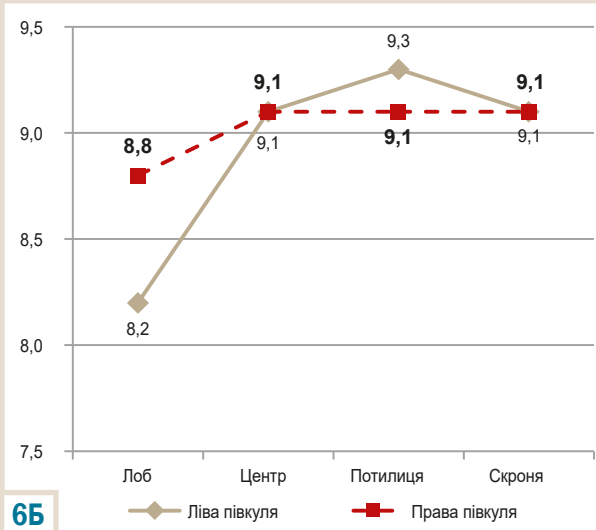
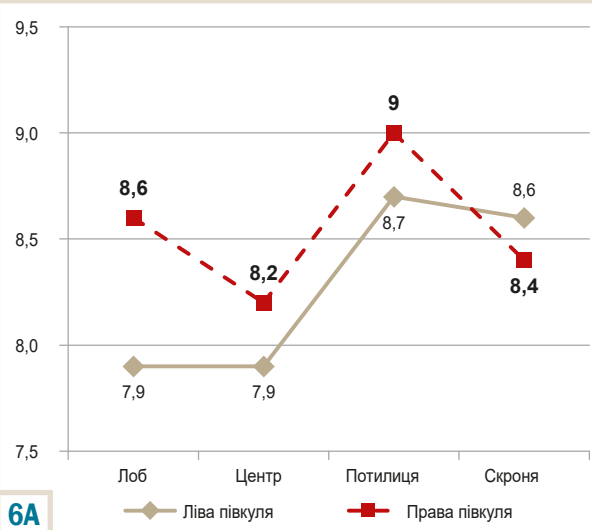


Рис. 6. Потужність альфа-ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 40–59 років. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

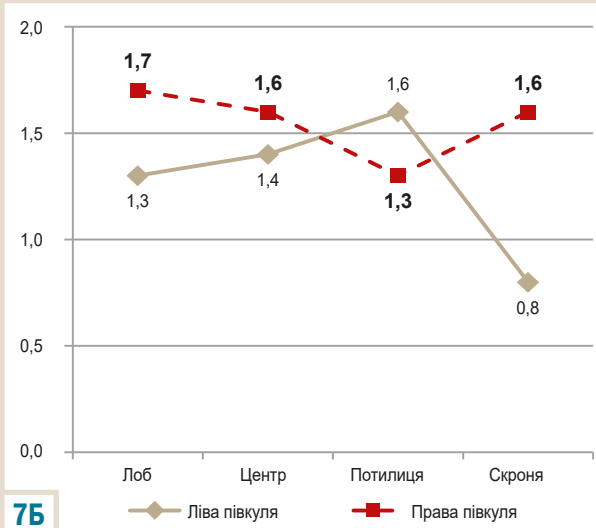
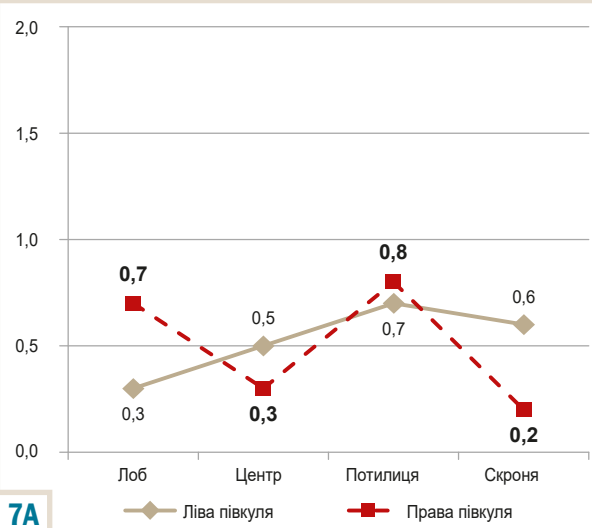


Рис. 7. Потужність  $\alpha$ -ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 60 років і більше. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

0,5 Гц). Враховуючи, що в групі осіб після COVID-19 зафіксована нижча потужність альфа-ритму порівняно з групою пацієнтів без COVID-19 в анамнезі, імовірно, компенсаторно збільшилась частота тета-ритму в осіб, які перенесли COVID-19.

Отже, для групи осіб віком 40–59 років, які перенесли COVID-19, порівняно з групою пацієнтів без COVID-19 в анамнезі характерне зниження потужності в діапазоні альфа-, дельта-ритму та підвищення потужності в діапазоні тета-ритму. Ці особливості потужності основних ритмів ЕЕГ в пацієнтів із COVID-19 свідчать про зниження функціональної активності структур, генеруючи альфа- та дельта-ритми, про зниження гальмівних процесів у ЦНС.

У групі осіб, які перехворіли на COVID-19, підвищення потужності патологічного тета-ритму зумовлене дисфункцією діенцефально-ретиккулярних структур.

На другому етапі дослідження здійснили порівняльний аналіз потужностей основних ритмів ЕЕГ у групі осіб віком  $\geq 60$  років.

На рис. 7 показано: у пацієнтів, які перенесли COVID-19, в усіх ділянках мозку вища частота альфа-1-ритму на 0,5–1,0 Гц порівняно з особами без COVID-19 в анамнезі. Форма графіка суттєво відрізняється.

На рис. 8 наведено: в пацієнтів після COVID-19 зафіксовано істотні відмінності за частотою альфа-ритму – максимально в усіх ділянках лівої півкулі з найбільшою потужністю 10 Гц у потиличній ділянці.

В осіб, які не хворіли на COVID-19, не виявили істотні міжпівкульні відмінності за частотою, зафіксували плавний перехід частоти альфа-ритму з однієї ділянки мозку до іншої.

На рис. 9 показано: як і в групі осіб віком 40–59 років (рис. 2), які перехворіли на COVID-19, так і в пацієнтів віком  $\geq 60$  років з COVID-19 в анамнезі зафіксована нижча потужність дельта-ритму порівняно з особами, які не хворіли на COVID-19.

Дані, що описують регіонарне представництво тета-ритму, наведено на рис. 10. В групі осіб, які перехворі-

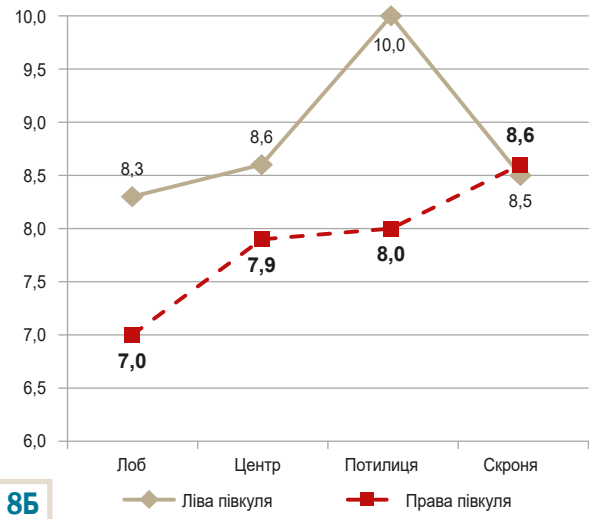
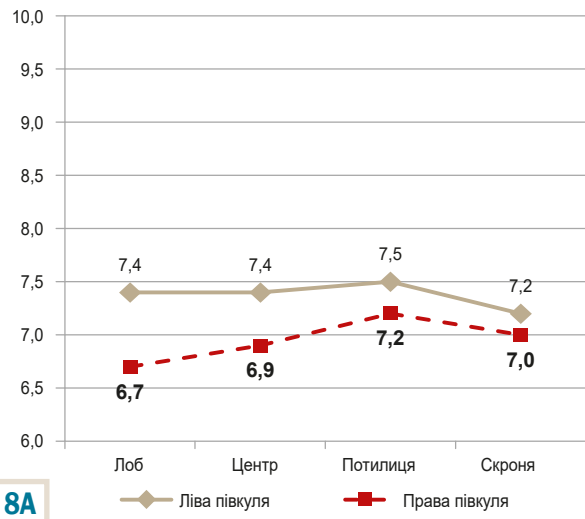


Рис. 8. Потужність  $\alpha$ -ритму (Гц) у різних ділянках мозку в пацієнтів віком 60 років і більше. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

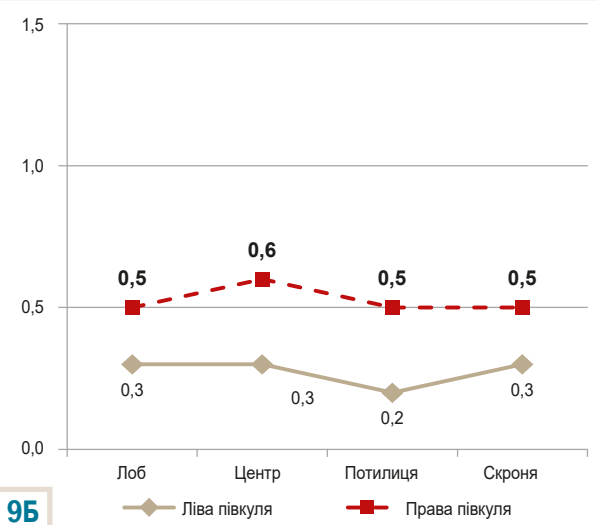
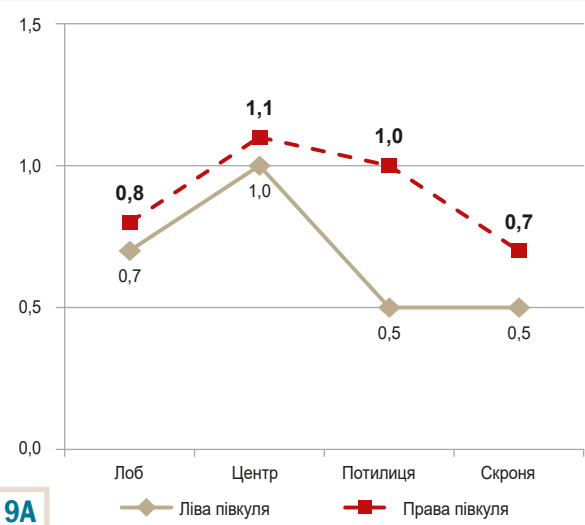


Рис. 9. Потужність дельта-ритму (Гц) в різних ділянках мозку пацієнтів віком 60 років і більше. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

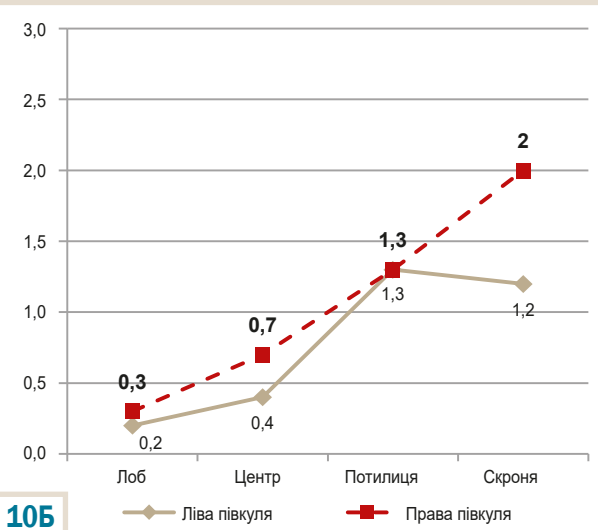
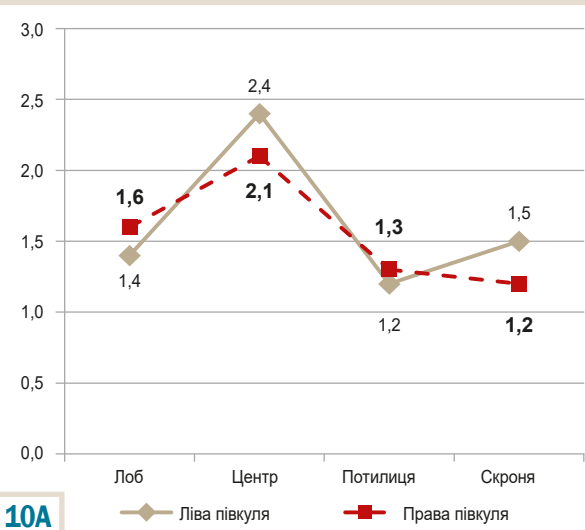


Рис. 10. Потужність тета-ритму в різних ділянках мозку пацієнтів віком 60 років і більше. А: без COVID-19 в анамнезі; Б: після COVID-19.

ли COVID-19, більш виражені особливості регіональних характеристик тета-, ніж дельта-ритму.

У групі осіб, які перехворіли на COVID-19, максимальна потужність тета-ритму (2 Гц) зафіксована в скроневій ділянці; в пацієнтів без COVID-19 в анамнезі – 2,4 Гц у центральній ділянці. У хворих після COVID-19 привертає увагу низький рівень потужності тета-ритму в лобній і центральній ділянках порівняно з групою осіб, які не хворіли на COVID-19. Враховуючи, що тета-ритм характеризує функціональну активність стовбурових вегетативних структур головного мозку, низька потужність тета-ритму в осіб, які перехворіли на COVID-19, певною мірою вказує на зниження у них функціональної активності цих структур.

## Обговорення

Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS) розроблена в 1983 році для визначення тривожних розладів і депресивних симптомів в осіб, які перебувають у клініках непсихіатричного профілю [16]. Окремі автори показали перспективність застосування шкали HADS для оцінювання тривожних розладів і симптомів депресії в загальній популяції, а також у психіатричних пацієнтів [17]. Крім того, дослідження останніх років підтвердили актуальність використання шкали HADS у загальній популяції, зокрема в осіб віком 65–80 років [18].

Відомо, що крім біологічно пов'язаних симптомів, пацієнти, які перехворіли на COVID-19, повідомляли про емоційні симптоми. Це підтверджує спостереження про взаємодію біологічних і поведінкових факторів у контексті COVID-19 [19]. Так, серед осіб, які мали гостру вірусну інфекцію, спричинену SARS-CoV-2, поширеність симптомів тривоги та депресії становить 38 % [20]. Виявили, що симптоми тривоги та депресії залишаються і після гострої фази COVID-19 [21].

Цікаві результати одержали щодо поширеності симптомів тривоги та депресії, частота якої також збільшилася в осіб, неінфікованих COVID-19. Так, поширеність тривоги / депресії в загальній популяції після спалаху COVID-19 вища порівняно з даними до пандемії [22]. Крім того, до 18 % родичів [23] і 38 % медичних працівників (тобто медсестер) [24], які опікувалися пацієнтами з COVID-19, також показали високий рівень тривоги та депресії. Це обґрунтовує доцільність оцінювання рівнів тривоги та депресії в період пандемії COVID-19. Підтверджено, що HADS можна застосовувати для виявлення симптомів тривоги та депресії у раніше госпіталізованих пацієнтів та осіб, які перенесли COVID-19 [25].

Односпрямованість змін частоти альфа-ритму в групі осіб віком 60 років і більше та пацієнтів віком 40–59 років має більш виражений характер у групі старших осіб, які перехворіли COVID-19, порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. В групі осіб після COVID-19 частота альфа-ритму максимальна в потиличній ділянці (10 Гц), в пацієнтів без COVID-19 в анамнезі – також у потиличній ділянці, але значно нижче (7,5 Гц). В групі осіб, які хворіли на COVID-19, висока частота альфа-ритму характерна для лівої півкулі. Виявили відмінності за частотою альфа-ритму в правій півкулі в обох групах, особливо в потиличній і скроневих ділянках. У групі осіб

після COVID-19 зафіксували найвираженіші міжпівкульні відмінності за частотою альфа-ритму; імовірно, це зумовлено порушенням міжпівкульних взаємозв'язків, генеруючи альфа-ритм – «патологічний автономний генератор».

Отже, в пацієнтів віком 60 років і більше, які перехворіли на COVID-19, встановили особливості біоелектричної активності головного мозку, які характеризуються патологічною активністю структур, що генерують альфа-ритм: підвищена потужність альфа-ритму та порушення міжпівкульних взаємозв'язків. В осіб, які мають COVID-19 в анамнезі, знижується потужність дельта-ритму та кількісно порушується регіональне представництво дельта-ритму, що описує показники гальмічних процесів у головному мозку.

## Висновки

1. У хворих середнього віку з метаболічним синдромом через 1–3 місяці після COVID-19 зафіксована втрічі вища частота і субклінічно, і клінічно вираженої депресії. У групі пацієнтів похилого віку з МС після COVID-19 субклінічно виражену тривогу виявили в кожного другого, частота виявлення депресії майже вдвічі менша порівняно з групою без COVID-19.

2. Зміни біоелектричної активності мозку в пацієнтів із МС після COVID-19 характеризуються збільшенням сумарної потужності в діапазоні підкіркового тета-ритму, його активації та перерозподілом потужності в діапазоні альфа-ритму (збільшення потужності в діапазоні альфа-1-ритму на тлі зниження потужності в діапазоні альфа-2-ритму). Це свідчить про помірну активацію діенцефальної ділянки. Встановили також зниження енергетичного забезпечення головного мозку в пацієнтів із МС після COVID-19.

3. Виявили тенденцію до зміни регіонарного представництва основних ритмів ЕЕГ і частоти альфа-ритму в пацієнтів віком 40–59 років і 60 років і більше, які перехворіли на COVID-19: різко виражені міжгрупові відмінності за частотою альфа-ритму в осіб 60 років і більше – основного ритму мозку. В пацієнтів після COVID-19 частота альфа-ритму в лівій півкулі дещо вища, ніж у правій. Це свідчить про порушення міжпівкульних зв'язків, генераторів альфа-ритму, і можна визначати як нейрорегуляторні механізми депресії. В лівій півкулі зафіксовані міжрегіональні відмінності за частотою альфа-ритму (переважно 0,5 Гц), максимум потужності – в потиличній ділянці (9,3 Гц).

4. Аналіз особливостей біоелектричної активності головного мозку в осіб, які перенесли COVID-19, показав наявність дизрегуляції функціонального стану підкіркових структур (дельта- і тета-ритмів), порушення міжпівкульних взаємозв'язків, генерації альфа-ритму та патологічне підвищення активності в лівій півкулі в осіб віком 40–59 років і 60 років і більше після COVID-19. Значимо, що кількісні та якісні зміни частоти альфа-ритму, провідного ритму головного мозку, менш виражені, ніж потужності інших ритмів ЕЕГ.

**Перспективи подальших досліджень.** Розуміння патогенетичних причинно-наслідкових зв'язків при COVID-19 в анамнезі дасть змогу застосовувати оптимальну медикаментозну корекцію виявлених ознак

тривоги та депресії в осіб різного віку для відновлення та нормалізації психоемоційної сфери в найкоротший період.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України»: «Роль метаболічних порушень та поведінкових предикторів у розвитку та прогресуванні цереб्रोкардіальної патології у осіб старше 60 років», держреєстрація № 0120U102579, що фінансується НАМН України.

### Подяка

За консультування чл.-кор. НАМН України С. М. Кузнецовій.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2023

### Відомості про авторів:

Чижова В. П., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, лікар-терапевт загальноотерапевтичного відділення, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-2282-2975](https://orcid.org/0000-0002-2282-2975)

Коркушко О. В., академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.  
ORCID ID: [0000-0001-6577-8647](https://orcid.org/0000-0001-6577-8647)

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, зав. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-6832-8614](https://orcid.org/0000-0002-6832-8614)

Кузнецов В. В., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку, лікар-невропатолог, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-5035-6086](https://orcid.org/0000-0002-5035-6086)

Скрипченко О. Г., старший науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку, лікар-психотерапевт загальноклінічного відділу, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-0509-3854](https://orcid.org/0000-0002-0509-3854)

Ковтонюк Т. І., молодший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-1093-8794](https://orcid.org/0000-0002-1093-8794)

Самощ І. А., науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-4256-6155](https://orcid.org/0000-0002-4256-6155)

### Information about the authors:

Chyzhova V. P., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, therapist of the General Therapeutic Department, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Pysaruk A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Ukraine, Kyiv.

Kuznetsov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Brain Vascular Pathology, neuropathologist, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Skrypchenko O. H., MD, Senior Researcher of the Department of Brain Vascular Pathology, psychotherapist of the General Clinical Department, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kovtonyuk T. I., Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Samots I. A., Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

### References

- Illi, B., Vasapollo, B., Valensise, H., & Totta, P. (2021). SARS-CoV-2, Endothelial Dysfunction, and the Renin-Angiotensin System (RAS): A Potentially Dangerous Triad for the Development of Pre-Eclampsia. *Reproductive Medicine*, 2(2), 95-106. <https://doi.org/10.3390/reprodmed2020010>
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533-535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- Hsu, P. C., & Shahed-Al-Mahmud, M. (2022). SARS-CoV-2 mediated neurological disorders in COVID-19: Measuring the pathophysiology and immune response. *Life sciences*, 308, 120981. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120981>
- Niu, J., Shen, L., Huang, B., Ye, F., Zhao, L., Wang, H., Deng, Y., & Tan, W. (2020). Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral research*, 173, 104646. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104646>
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(5), 756-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Bolay, H., Gül, A., & Baykan, B. (2020). COVID-19 is a Real Headache!. *Headache*, 60(7), 1415-1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>
- Berezicki, D., Stang, R., Böjtö, P., & Kovács, T. (2020). A SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19-járvány neurológiai vonatkozásai [Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus]. *Ideggyógyászati szemle*, 73(05-06), 171-175. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0171>
- Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekara, I., Esfahani, M. A., Civile, V. T., Marusic, A., Jeronic, A., Carvas Junior, N., Pericic, T. P., Zakarija-Grkovic, I., Meirelles Guimarães, S. M., Luigi Bragazzi, N., Bjorklund, M., Sofi-Mahmudi, A., Altujjar, M., Tian, M., Arcani, D. M. C., ... Marcolino, M. S. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>

- [11] Galanopoulou, A. S., Ferastraoar, V., Correa, D. J., Cherian, K., Duberstein, S., Gursky, J., Hanumanthu, R., Hung, C., Molinero, I., Khodakivska, O., Legatt, A. D., Patel, P., Rosengard, J., Rubens, E., Sugrue, W., Yozawitz, E., Mehler, M. F., Ballaban-Gil, K., Haut, S. R., Moshé, S. L., ... Boro, A. (2020). EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia open*, 5(2), 314-324. <https://doi.org/10.1002/epi4.12399>
- [12] Kubota, T., Gajera, P. K., & Kuroda, N. (2021). Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy & behavior : E&B*, 115, 107682. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107682>
- [13] Karachentsev, Yu. I., & Dunaieva, I. P. (2017). *Tsukrovnyi diabet 2 typu ta ishemichna khvoroba sertsia* [Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. Kharkiv: Vodnyi spektr Dzhi-Em-Pi [in Ukrainian].
- [14] Antony, A. R., & Haneef, Z. (2020). Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*, 83, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.014>
- [15] Li, G., Lee, C. H., Jung, J. J., Youn, Y. C., & Camacho, D. (2020). Deep learning for EEG data analytics: A survey. In *Concurrency and Computation: Practice and Experience* (Vol. 32). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/cpe.5199>
- [16] Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- [17] Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52(2), 69-77. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3)
- [18] Djukanovic, I., Carlsson, J., & Årestedt, K. (2017). Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65-80 years old? A psychometric evaluation study. *Health and quality of life outcomes*, 15(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0759-9>
- [19] Hall, P. A., Sheeran, P., Fong, G. T., Cheah, C. S. L., Oremus, M., Liu-Ambrose, T., Sakib, M. N., Butt, Z. A., Ayaz, H., Jandu, N., & Morita, P. P. (2021). Biobehavioral Aspects of the COVID-19 Pandemic: A Review. *Psychosomatic medicine*, 83(4), 309-321. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000932>
- [20] Liu, C., Pan, W., Li, L., Li, B., Ren, Y., & Ma, X. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among patients with COVID-19: A meta-analysis of quality effects model. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110516. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110516>
- [21] Shanbehzadeh, S., Tavahomi, M., Zanjari, N., Ebrahimi-Takamjani, I., & Amiri-Arimi, S. (2021). Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525>
- [22] Van den Besselaar, J. H., MacNeil Vroomen, J. L., Buurman, B. M., Hertogh, C. M. P. M., Huisman, M., Kok, A. A. L., & Hoogendijk, E. O. (2021). Symptoms of depression, anxiety, and perceived mastery in older adults before and during the COVID-19 pandemic: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of psychosomatic research*, 151, 110656. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110656>
- [23] Vincent, A., Beck, K., Becker, C., Zumbunn, S., Ramin-Wright, M., Urben, T., Quinto, A., Schaefer, R., Meinschmidt, G., Gaab, J., Reinhardt, T., Bassetti, S., Schuetz, P., & Hunziker, S. (2021). Psychological burden in patients with COVID-19 and their relatives 90 days after hospitalization: A prospective observational cohort study. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110526. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110526>
- [24] Al Maqbali, M., Al Sinani, M., & Al-Lenjawi, B. (2021). Prevalence of stress, depression, anxiety and sleep disturbance among nurses during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 141, 110343. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110343>
- [25] Fernández-de-Las-Peñas, C., Rodríguez-Jiménez, J., Palacios-Ceña, M., de-la-Llave-Rincón, A. I., Fuensalida-Novo, S., Florencio, L. L., Ambite-Quesada, S., Ortega-Santiago, R., Arias-Buría, J. L., Liew, B. X. W., Hernández-Barrera, V., & Cigarán-Méndez, M. (2022). Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Previously Hospitalized COVID-19 Patients. *International journal of environmental research and public health*, 19(15), 9273. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159273>

# Характеристики особистісного профілю хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади з явищами зниження критичності

М. Є. Хоміцький  \*A,D,E,F, М. Ю. Кондратенко  A-D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – шляхом вивчення особистісного профілю дослідити особливості особистісних характеристик хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади та їхній зв'язок із проявами зниження критичності.

**Матеріали та методи.** У проспективне клінічне дослідження залучили 102 пацієнтів: 54 хворих із соматоформним розладом і 48 осіб із тривожно-фобічним розладом. Застосували такі методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-анамнестичний, клініко-катамнестичний, клініко-психофеноменологічний, – виконали медико-статистичний аналіз.

**Результати.** У результаті дослідження виявили особливості особистісних характеристик хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади та їхній зв'язок із проявами зниження критичності. Визначили найпоширеніші клінічні типи акцентуації у пацієнтів із соматоформним розладом: «застрагально-демонстративна» (16,67 % групи), «застрагально-екзальтована» (11,11 %), «тривожно-демонстративна» (9,26 %) та «демонстративна» (9,26 %). Для них характерне виражене ( $p < 0,05$ ) зниження критичності (переважно внаслідок явища алекситимії). Натомість типи акцентуації, що переважають у контингенту з тривожно-фобічним розладом, – «тривожна» (14,58 %) та «тривожно-педантична» (12,50 %); вони мають зв'язок ( $p < 0,01$ ) із порушенням критичності легкого ступеня.

**Висновки.** Відповідно до встановлених відмінностей особистісних характеристик пацієнтів із соматоформним і тривожно-фобічним розладами виявили відмінності ступеня вираженості та патогенетичних механізмів зниження критичності. Результати дослідження дають змогу розробити персоналізовану систему корекції зниженої критичності. Її застосування покращить результати лікування пацієнтів із соматоформним і тривожно-фобічними розладами.

**Ключові слова:** психічні розлади, невротичні розлади, соматоформний розлад, тривожно-фобічний розлад, клініка, особистість, критичність.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 215-219

\*E-mail: nhomitsky@gmail.com

## Personality profile characteristics of patients with somatoform and anxiety-phobic disorders with phenomena of reduced criticality

M. Ye. Khomitskiy, M. Yu. Kondratenko

**The aim:** to study the personality characteristics and their relationship with reduced criticality manifestations by examining the personality profile of patients with somatoform and anxiety-phobic disorders.

**Materials and methods.** A prospective clinical study involved 102 patients: 54 patients with somatoform disorder and 48 patients with anxiety-phobic disorder. Research methods: clinical-psycho-pathological, clinical-anamnestic, clinical-catamnestic, clinical-psycho-phenomenological and medical statistical analysis.

**Results.** As the study result, the peculiarities of the personal characteristics of patients with somatoform and anxiety-phobic disorders and their connection with reduced criticality manifestations have been established. The most common clinical types of accentuations in patients with somatoform disorder have been revealed ("sticking-demonstrative" (16.67 % of the group), "sticking-exalted" (11.11 %), "anxious-demonstrative" (9.26 %) and "demonstrative" (9.26 %) as well as a characteristic pronounced ( $p < 0.05$ ) reduction in criticality (mainly due to the phenomenon of alexithymia). The prevailing types of accentuation among the contingent with anxiety-phobic disorder ("anxious" (14.58 %) and "anxious-pedantic" (12.50 %)) had a connection ( $p < 0.01$ ) with a mild degree of reduced criticality.

**Conclusions.** Based on the differences found in the personality characteristics of patients with somatoform and anxiety-phobic disorders, variations in the degree of severity and pathogenetic mechanisms of reduced criticality have been revealed. The obtained results offer the potential to develop a personalized system for correction of reduced criticality, the use of which would improve the treatment results in patients with somatoform and anxiety-phobic disorders.

**Key words:** mental disorders, neurotic disorders, somatoform disorder, anxiety-phobic disorder, clinic, personality, criticality.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 215-219

Проблема нерозуміння або неповного розуміння пацієнтами свого хворобливого стану є надзвичайно актуальною в медичній практиці, оскільки цей феномен може впливати на своєчасність звернення пацієнтів за медичною допомогою та знижувати рівень комплаєнсу, а це необхідні передумови ефективності лікувальних впливів [1–3]. Зниження критичності передбачає нездатність або неповну здатність хворого критично оцінювати стан власного здоров'я, наявне захворювання та/або окремі його компоненти [1].

З-поміж усього спектра психічної патології невротичні розлади визначають як такі, що не характеризуються деформацією сприйняття пацієнтами свого захворювання. Такий погляд призвів до того, що феномену зниження критичності в контексті психічних розладів невротичного рівня приділяли найменше уваги. Втім, дослідження останніх років показали хибність таких підходів і свідчать про зниження критичності у хворих із невротичними розладами та його негативний вплив на структуру захворювання, особистість, моделі поведінки,

рівень комплаєнсу та прихильності до терапії [1,4,5]. Ці негативні тенденції диктують необхідність виявлення та корекції проявів зниження критичності в таких пацієнтів і розроблення системи профілактики та корекції, враховуючи особливості психопатогенезу.

Вважаючи особистісні риси предиспозиційним фактором, на якому виникають невротичні розлади, можна передбачати також наявність патогенетичних зв'язків між характеристиками особистісного профілю та проявами зниження критичності у цього контингенту хворих [4–8].

Отже, дослідження особистісних характеристик дасть інформацію щодо механізмів психопатогенезу, наявних зв'язків і впливу на зниження критичності у хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади. Це дасть змогу сформувати персоналізовану систему корекційних впливів, використовуючи психоосвітні та психотерапевтичні підходи.

## Мета роботи

Шляхом вивчення особистісного профілю дослідити особливості особистісних характеристик хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади та їхній зв'язок із проявами зниження критичності.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективне клінічне дослідження залучили 102 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні пограничних станів Комунального підприємства «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради. Обстежених поділили на групи: група дослідження 1 (ГД1) – 54 пацієнти з соматоформним розладом (23 (42,59 %) чоловіки і 31 (57,41 %) жінка, середній вік –  $40,74 \pm 12,34$  роки); група дослідження 2 (ГД2) – 48 хворих із тривожно-фобічним розладом (15 (31,25 %) чоловіків і 33 (68,75 %) жінки, середній вік –  $38,65 \pm 10,90$  року).

Сформували глосарій психопатологічних і соматоформних феноменів, згідно з яким оцінювали наявність зниження критичності та ступінь його вираженості. Крім усвідомлення психопатологічних і соматоформних симптомів, оцінювали адекватність сприйняття ступеня їхньої вираженості, правильність розуміння причинно-наслідкових зв'язків виникнення симптомів, визнання позитивного впливу лікування (яке призначали раніше та було ефективним, за даними медичної документації), комплаєнтність щодо обстеження та лікування, що здійснюється на час обстеження, чіткість установки на дотримання рекомендацій лікаря після виписки зі стаціонара тощо. Крім того, для оцінювання ступеня критичності пацієнта збирали суб'єктивний (зі слів пацієнта) та об'єктивний (зі слів родичів, вивчення амбулаторної карти) анамнез.

На підставі даних, що одержали, зробили висновок щодо рівня критичності пацієнта за шкалою: повна критика – 0 балів, легке зниження критичності – 1 бал, помірне зниження критичності – 2 бали, виражене зниження критичності – 3 бали.

Обов'язковий критерій залучення до дослідження – відсутність психотичної симптоматики на час дослідження

і в анамнезі, відсутність тяжкої соматичної та неврологічної патології. Критерієм виключення вважали наявність у пацієнта повної критики до психічного захворювання (0 балів за наведеною шкалою). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під час дослідження застосували клініко-психопатологічний метод для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду. Клініко-анамнестичний метод використали для поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних. Клініко-катамнестичний метод передбачав аналіз медичної документації (амбулаторна карта, архівні історії хвороби), збір даних шляхом опитування пацієнта, його родичів і найближчого оточення. Застосували також клініко-психопатологічний, психодіагностичний (клінічне інтерв'ю, анкетування за бланковими методиками), клініко-психофеноменологічний методи. Як психодіагностичний інструмент обрали опитувальник акцентуації характеру та темпераменту Леонарда–Шмішека [Schmischek H., 1970, Коқун О. М., Пішко І. О., Лозінська Н. С., 2011].

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) і Statistica 13.0. («Statsoft», США). Використали параметричні та непараметричні методи оцінювання даних. Під час опрацювання первинних даних застосували математичні методи, як-от критерій узгодженості Колмогорова–Смирнова, оцінювання дисперсій за кожною шкалою з використанням критерія рівності Левене. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл та рівні дисперсії, розраховували за критерієм Стьюдента  $t$ . Під час оцінювання якісних ознак застосували метод аналізу довільних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона  $\chi^2$ , критерій Пірсона  $\chi^2$  з поправкою Єйтса, точний критерій Фішера  $\phi$  і критерій Стьюдента  $t$ ).

## Результати

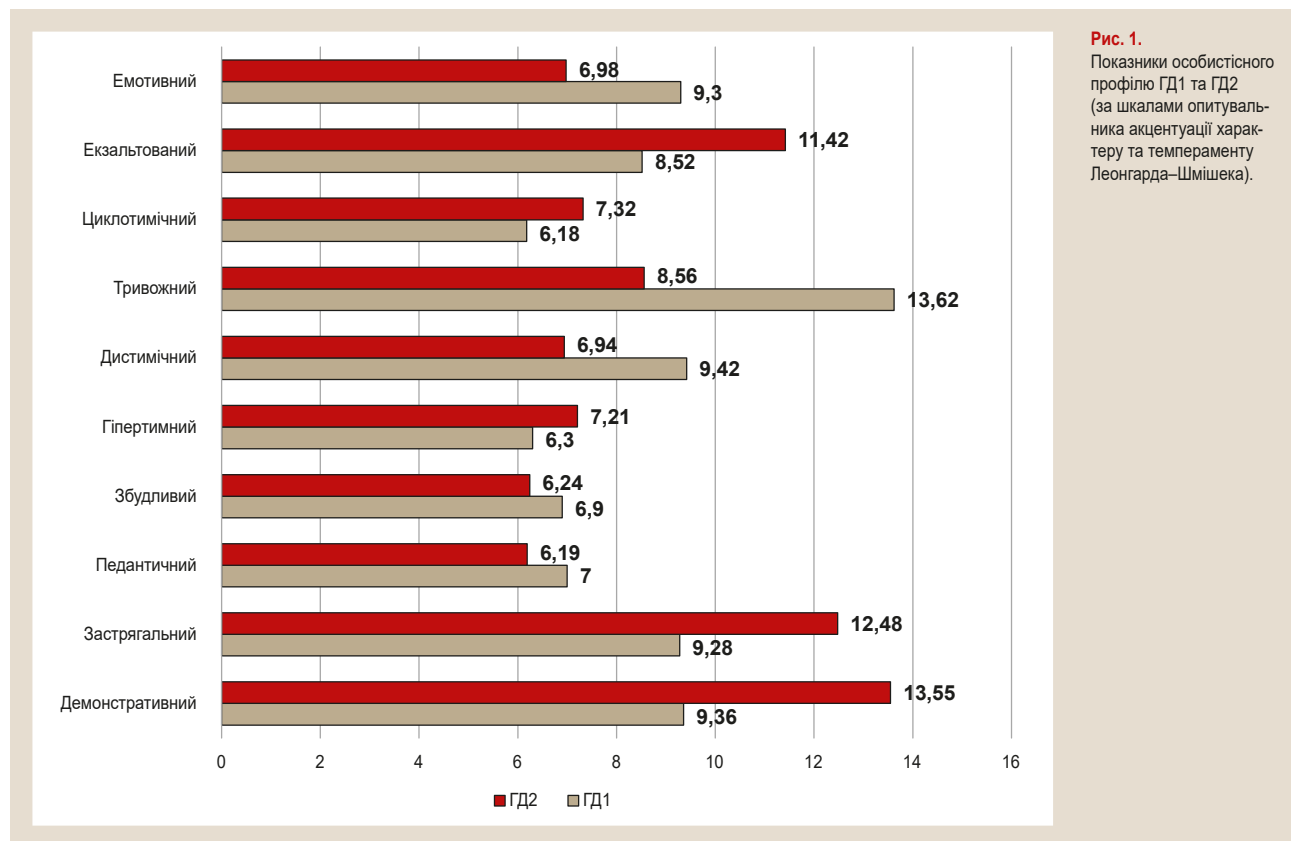
Згідно з отриманими даними щодо зниження критичності в контингенту, який обстежили, визначили відмінності груп дослідження. Так, кількість осіб із легким ступенем зниження критичності (1 бал) у ГД1 становила 10 (18,52 %). Це статистично достовірно менше ( $\chi^2 = 7,647$ ,  $p < 0,01$ ), ніж у ГД2, де відповідний показник дорівнював 21 (43,75 %). Серед контингенту ГД1 виражене порушення критичності (3 бали) визначили частіше, ніж у ГД2 ( $\chi^2 = 4,646$ ,  $p < 0,05$ ). Цей показник становив 19 (35,19 %) і 7 (14,58 %) осіб у ГД1 і ГД2 відповідно. Результати, що одержали, наведено в таблиці 1.

Кількісне оцінювання показників особистісного профілю за шкалою опитувальника акцентуації характеру та темпераменту Леонарда–Шмішека показало перевищення показника 12 балів за окремими шкалами в ГД1 (показник шкали «тривожний тип» становить  $13,62 \pm 6,86$  бала) та ГД2 (шкали «демонстративний тип» ( $13,55 \pm 8,07$  бала), «застрягальний тип» ( $12,48 \pm 7,76$  бала)). Порівнявши кількісні показники особистісного профілю, виявили: ГД1 статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала ГД2 за показниками шкал «тривожний тип» ( $13,62 \pm 6,86$  та  $8,56 \pm 5,72$  бала відповідно,  $p < 0,01$ ), «дистимічний тип» ( $9,42 \pm 6,00$  та  $6,94 \pm 4,34$  бала



Таблиця 1. Порівняльний аналіз показників зниження критичності за групами дослідження

Ступінь зниження критичності	ГД1 (n = 54)		ГД2 (n = 48)		$\chi^2$	$\chi^2$ з поправкою Єйтса	$\phi$	p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%				
Легкий (1 бал)	10	18,52	21	43,75	7,647	6,501	0,00913	<0,01
Помірний (2 бали)	23	42,59	20	41,67	0,009	0,011	1,00000	>0,05
Виражений (3 бали)	19	35,19	7	14,58	5,679	4,646	0,02269	<0,05



**Рис. 1.** Показники особистісного профілю ГД1 та ГД2 (за шкалами опитувальника акцентуації характеру та темпераменту Леонгарда-Шмішека).

відповідно,  $p < 0,05$ ) та «емотивний тип» ( $9,30 \pm 6,13$  та  $6,98 \pm 4,10$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ). Натомість у контингенту ГД2 виявили переважання порівняно з ГД1 показників за шкалами «демонстративний тип» ( $13,55 \pm 8,07$  та  $9,36 \pm 6,42$  бала відповідно,  $p < 0,01$ ), «застрягальний тип» ( $12,48 \pm 7,76$  та  $9,28 \pm 7,43$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ) та «екзальтований тип» ( $11,42 \pm 7,36$  та  $8,52 \pm 6,97$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ). Кількісні показники особистісного профілю ГД1 і ГД2 наведено на рис. 1.

Результати якісного оцінювання показників особистісного профілю контингенту, який обстежили, свідчать про суттєві відмінності за спектром представленості акцентуацій у ГД1 і ГД2 без статистично значущих відмінностей ( $\chi^2 = 0,325$ ,  $p > 0,05$ ) за частотою виявлення осіб з акцентуаціями. Так, у ГД1 акцентуовані риси особистості (ізолювано або в комбінаціях) визначили в 42 (77,78 %) осіб, а в ГД2 – у 35 (72,92 %) осіб.

Найчастіші комбінації акцентуацій у контингенту ГД1 – «застрягально-демонстративна» (9 осіб, 16,67 % групи), «застрягально-екзальтована» (6 осіб, 11,11 %), «тривожно-демонстративна» та «демонстративна» (по 5 осіб кожного типу, по 9,26 %). Типи акцентуацій, що переважали в контингенту ГД2, – «тривожна» (7 осіб, 14,58 %), «тривожно-педантична» (6 осіб, 12,50 %) та «емотивно-демонстративна» (4 особи, 8,33 %).

Встановили асоціацію найпоширеніших клінічних типів акцентуацій із показниками зниження критичності. Так, у ГД1 у 13 із 25 осіб, у яких діагностували «застрягально-демонстративний», «застрягально-екзальтований», «тривожно-демонстративний» і «демонстративний» типи акцентуації, визначили виражений (3 бали) ступінь зниження критичності до захворювання. Це статистично достовірно більше ( $\chi^2 = 5,771$ ,  $p < 0,05$ ), ніж при інших типах акцентуацій, що виявили в групі дослідження. Поєднання чотирьох названих клінічних типів акцентуацій з вираженим ступенем зниження критичності підтверджено ( $\chi^2 = 12,293$ ,  $p < 0,01$ ) і під час опрацювання даних усього контингенту дослідження (ГД1 + ГД2). Втім, у контингенту ГД2 ці клінічні типи виявили тільки у 7 (14,58 % групи) осіб, а «застрягально-екзальтований» тип взагалі не зафіксували.

У контингенту ГД2 із такими типами акцентуацій, як «тривожна» та «тривожно-педантична» (13 осіб, 27,08 % групи) виявили поєднання ( $\chi^2$  із поправкою Єйтса = 6,231,  $p < 0,05$ ) з порушеннями критичності легкого ступеня (1 бал), що визначили в 10 із 13 осіб. Цю тенденцію підтверджено під час опрацювання даних усього контингенту дослідження (ГД1 + ГД2). В осіб із «тривожною» та «тривожно-педантичною» акцентуаціями достовірно частіше ( $\chi^2 = 9,021$ ,  $p < 0,01$ ) виявляли порушення критичності легкого ступеня (1 бал).

Визначили асоціацію зниження критичності з показниками окремих шкал опитувальника акцентуації характеру та темпераменту Леонгарда–Шмішека. Так, виражене зниження критичності (3 бали) пов'язане з показниками особистісного профілю, що перевищують 12 балів (ізолювано або в комбінації з іншими типами акцентуації) за такими шкалами: «демонстративний тип» (зв'язок визначили в 15 із 35 осіб,  $\chi^2 = 8,462$ ,  $p < 0,01$ ) і «застрягальний тип» (у 10 із 24 обстежених,  $\chi^2 = 4,324$ ,  $p < 0,05$ ). Зниження критичності легкого ступеня частіше спостерігали в осіб, в особистісному профілі яких виявлено показник шкали «тривожний тип», що ізолювано чи в комбінації з іншими типами акцентуації перевищує 12 балів (зв'язок встановили в 15 із 29 осіб,  $\chi^2 = 8,716$ ,  $p < 0,01$ ).

Характерологічні особливості клінічних типів акцентуації, що визначили, виявлялися через специфічні патерни поведінкового й емоційного реагування, підтверджені за результатами клініко-анамнестичного й клініко-катамнестичного дослідження, а також шляхом застосування клініко-психопатологічного та клініко-психосоціологічного методів.

Так, характерологічні особливості типів акцентуації ГД1, до яких належав «демонстративний» тип («демонстративний», «застрягально-демонстративний», «тривожно-демонстративний»), полягали в егоцентризмі, демонстративності, перебільшенні власних соматоформних феноменів і знецінення стану інших, мотивовані бажанням отримати додаткову увагу з боку лікаря, недотримання дистанції під час спілкування. При цьому в пацієнтів спостерігали виражене зниження критичності щодо наявних психопатологічних феноменів (передусім щодо тривоги, навіть якщо поведінкові та вегетативні ознаки очевидні) та причинно-наслідкових зв'язків у формуванні клінічної картини захворювання. Пацієнти знецінювали значущість або викривлювали об'єктивні дані щодо власного психотравматичного досвіду, створюючи в такий спосіб (за допомогою високої здатності до витіснення, фантазування та самонавіювання) більш «бажаний» для себе анамнез. В осіб із найпоширенішим у ГД1 «застрягально-демонстративним» типом акцентуації (16,67 % групи) до цих особливостей додавалася ригідність власних переконань, що підкріплена патерном отримання «вигоди» від наявних симптомів і незадоволеністю можливою перспективою «стати таким, як інші». Лабільність емоційних реакцій пацієнтів із «застрягально-демонстративним» типом акцентуації поєднувалась з інертністю щодо негативних емоційних переживань, схильністю до реакцій підозрілості та недовіри до медичного персоналу, скептичного ставлення до лікувально-діагностичних заходів. Це спричинило низьку прихильність до побудови комплаєнтних терапевтичних відносин, зумовивши істотні труднощі під час психотерапевтичної роботи. Характерними були намагання пацієнтів керувати процесом, при цьому психотерапевту мала належати роль слухача, який має лише співчувати та погоджуватися з почутим. Для осіб цієї групи істотні труднощі викликала необхідність корекції власних уявлень щодо психотерапевтичного процесу. Рівень прихильності до медикаментозного та фізіотерапевтичного лікування в пацієнтів із такими особистісними характеристиками частіше за все був низьким.

Характерологічні особливості найпоширеніших у ГД2 клінічних типів акцентуації, до яких належав «тривожний тип» («тривожна» – 14,58 % групи, «тривожно-педантична» – 12,50 % групи), полягали у замкненості, зниженій самооцінці, підвищеній чутливості, сором'язливості, низькому рівні довіри до медичного персоналу та наявності пасивної підкорюваності, незацікавленості, а також виявляли патерни поведінки уникнення, що відіграла роль бар'єра в процесі формування комплаєнтних відносин. Разом із низьким рівнем комплаєнтності під час психотерапевтичної роботи, в пацієнтів цієї групи визначили високий рівень прихильності до медикаментозного та фізіотерапевтичного лікування. Схильність до політематичних фобічних переживань – і характерологічна особливість, і клінічна ознака психічного захворювання (при досягненні певного рівня інтенсивності). Пацієнтам з такими особистісними характеристиками не властиві алекситимічні прояви. Провідним механізмом зниження критичності в цих хворих можна вважати гіпнозію щодо необ'єктивності власних фобічних переживань і поведінки уникнення, а також тенденцію до їх оцінювання як «нормальних», «необхідних для уникнення небезпеки» або невизнання поведінки уникнення, навіть коли це очевидно. При доповненні «тривожного» типу високими показниками «педантичного» типу ці особистісні характеристики не зазнавали суттєвих змін, спостерігали їх посилення, доповнення ознаками психічної торпідності та ригідності, що створювали додаткові труднощі для психотерапевтичного процесу.

## Обговорення

Результати дослідження корелюють із даними вітчизняних [1] та іноземних дослідників [5,6], свідчать про наявність у хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади особливостей особистісного профілю, а також їхній зв'язок з явищами зниження критичності. Відповідно до встановлених відмінностей особистісних характеристик пацієнтів із соматоформним і тривожно-фобічним розладами виявили відмінності ступеня вираженості та патогенетичних механізмів зниження критичності.

## Висновки

1. У результаті дослідження встановили особливості особистісних характеристик хворих на соматоформний, тривожно-фобічний розлади та їхній зв'язок із проявами зниження критичності.

2. Виявили, що соматоформний розлад характеризується виразнішим зниженням критичності до захворювання, ніж тривожно-фобічний. Так, згідно з результатами дослідження, виражене зниження критичності при соматоформному розладі (35,19 %) визначали частіше ( $p < 0,05$ ), ніж при тривожно-фобічному розладі (14,58 %). Натомість тривожно-фобічний розлад переважає ( $p < 0,01$ ) над соматоформним розладом за показником кількості осіб із легким порушенням критичності (43,75 % і 18,52 % відповідно).

3. Визначили кількісні та якісні відмінності особистісного профілю в пацієнтів із соматоформним і тривожно-фобічним розладами. При соматоформному

розладі статистично достовірно ( $p < 0,05$ ), ніж при тривожно-фобічному, переважають показники шкал «тривожний тип» ( $13,62 \pm 6,86$  і  $8,56 \pm 5,72$  бала відповідно,  $p < 0,01$ ), «дистимічний тип» ( $9,42 \pm 6,00$  і  $6,94 \pm 4,34$  бала,  $p < 0,05$ ) та «емотивний тип» ( $9,30 \pm 6,13$  і  $6,98 \pm 4,10$  бала,  $p < 0,05$ ). Особистісний профіль хворих із тривожно-фобічним розладом порівняно з пацієнтами з соматоформним розладом характеризується вищими показниками за шкалами «демонстративний тип» ( $13,55 \pm 8,07$  і  $9,36 \pm 6,42$  бала відповідно,  $p < 0,01$ ), «застрягальний тип» ( $12,48 \pm 7,76$  і  $9,28 \pm 7,43$  бала,  $p < 0,05$ ) та «екзальтований тип» ( $11,42 \pm 7,36$  і  $8,52 \pm 6,97$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ).

4. Встановили найпоширеніші клінічні типи акцентуацій у пацієнтів із соматоформним розладом («застрягально-демонстративна» (16,67 % групи), «застрягально-екзальтована» (11,11 %), «тривожно-демонстративна» та «демонстративна» (по 9,26 % кожного типу)), а також характерне для них виражене зниження критичності ( $p < 0,05$ ). Типи акцентуації, що переважають у контингенту з тривожно-фобічним розладом («тривожна» (14,58 % групи), «тривожно-педантична» (12,50 % групи)), мають зв'язок ( $p < 0,01$ ) із порушенням критичності легкого ступеня.

5. Виявили специфічні патерни поведінкового й емоційного реагування, характерні для клінічних типів акцентуації, що домінують, і їхній зв'язок з особливостями психопатогенезу у хворих на соматоформний і тривожно-фобічний розлади. Для пацієнтів із демонстративним типом акцентуації (який виявляли ізольовано або в комбінації з застрягальним і тривожним типами, переважав в осіб із соматоформним розладом) характерне виражене зниження критичності щодо наявних психопатологічних феноменів (переважно внаслідок явища алекситимії) та причинно-наслідкових зв'язків у формуванні клінічної картини захворювання (внаслідок високої здатності до витіснення, фантазування та самонавіювання). Характерологічні особливості найпоширеніших серед контингенту хворих із тривожно-фобічним розладом клінічних типів акцентуації («тривожна» – 12,96 %, «тривожно-педантична» – 11,11 % групи) визначали зниження критичності шляхом піпозії хибності власних фобічних переживань і поведінки уникнення.

6. Характеристики особистісного профілю, зв'язки з механізмами формування і ступенем зниження критичності, що визначили в результаті дослідження, дають підстави для розроблення персоналізованої системи корекційних впливів, використовуючи психоосвітні та психотерапевтичні підходи. Її застосування покращить результати лікування пацієнтів із соматоформним і тривожно-фобічними розладами.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення особливостей особистісного профілю, а також патогенетичних механізмів зниження критичності в кожному клінічному випадку є важливою складовою персоналізації та оптимізації необхідних заходів щодо корекції зниження критичності для підвищення ефективності психотерапевтичного, медикаментозного лікування цього контингенту. Перспективними вважаємо розроблення й апробацію персоналізованої системи корекційних впливів, застосовуючи психоосвітні та

психотерапевтичні підходи, а також дані щодо зв'язків характеристик особистісного профілю з особливостями зниження критичності, що одержали в результаті цього дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 07.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 27.10.2022

#### Відомості про авторів:

Хоміцький М. Є., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8622-6718](https://orcid.org/0000-0002-8622-6718)

Кондратенко М. Ю., PhD-аспірант каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8865-863X](https://orcid.org/0000-0001-8865-863X)

#### Information about the authors:

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kondratenko M. Yu., MD, PhD-student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- [1] Chugunov, V. V. (2020). *Psykhopatoholichna syndromolohia: psykhoterapevtychni pidkhody* [Psychopathological syndromes: psychotherapeutic approaches] (6th ed.). Lviv : Marchenko T. V. [in Ukrainian].
- [2] Pidlubnyi, V. L. (2021). Prohnostychno ta sotsialno-ekonomichne znachennia vykorystannia systemnoi modeli otsiniuvannia psykhnichnoho zdorovia [Prognostic and socio-economic significance of using the mental health assessment system model]. *Zaporozhye Medical Journal*, 23(2), 286-292. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.205344>
- [3] Yurieva, L. M. (Ed.). (2017). *Kryzovi stany v suchasnykh umovakh: diahnozyka, korektsiia ta profilaktyka* [Crisis situations in modern conditions: diagnosis, correction and prevention]. Halereia Prynt. [in Ukrainian].
- [4] Skrypnykov, A. M., Herasymenko, L. O., & Isakov R. I. (2016). *Psykho-sotsialna dezadaptatsiia pry posttravmatychnomu stresovomu rozladi u zhinok* [Psychosocial maladaptation in post-traumatic stress disorder among women]. Poltava: ASMI. [in Ukrainian].
- [5] Guo, X., Lin, F., Yang, F., Chen, J., Cai, W., & Zou, T. (2022). Gut microbiome characteristics of comorbid generalized anxiety disorder and functional gastrointestinal disease: Correlation with alexithymia and personality traits. *Frontiers in psychiatry*, 13, 946808. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.946808>
- [6] Koelen, J. A., Eurelings-Bontekoe, E. H., Stuke, F., & Luyten, P. (2015). Insecure attachment strategies are associated with cognitive alexithymia in patients with severe somatoform disorder. *International journal of psychiatry in medicine*, 49(4), 264-278. <https://doi.org/10.1177/0091217415589303>
- [7] Łakuta, P. (2019). Personality Trait Interactions in Risk for and Protection against Social Anxiety Symptoms. *The Journal of psychology*, 153(6), 599-614. <https://doi.org/10.1080/00223980.2019.1581723>
- [8] Mielimaka, M., Rutkowski, K., Cyranka, K., Sobański, J., Müldner-Nieckowski, Ł., Dembińska, E., Smiatek-Mazgaj, B., & Klasa, K. (2015). Skuteczność intensywnej psychoterapii grupowej stosowanej w leczeniu zaburzeń nerwicowych i osobowości [Effectiveness of intensive group psychotherapy in treatment of neurotic and personality disorders]. *Psychiatria polska*, 49(1), 29-48. <https://doi.org/10.12740/PP/26093>

# Selenium plasma levels in children with *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract

T. V. Sorokman  \*A,C,E,F, I. S. Sokolnyk  B,D

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

## Key words:

children,  
*H. pylori*-associated  
diseases,  
selenium.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25(3), 220-224

\*E-mail:  
t.sorokman@gmail.com

Despite the success of the treatment of infected individuals, *Helicobacter pylori* infection remains the most common human bacterial pathogen, infecting half of the world's population. In a large part of people, *H. pylori* causes gastroduodenal diseases, in particular, chronic antral gastritis and ulcer disease. The possible role of selenium in the course of chronic inflammatory *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract in children has not yet been fully investigated and understood.

**The aim** is to determine selenium plasma levels in children with *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract.

**Materials and methods.** The study included 135 school-age children with *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract, who made up the main study group (55 children with chronic gastritis (CG), 57 children with chronic gastroduodenitis (CGD), 23 children with duodenal ulcer (DU), and 20 practically healthy age-matched children were the comparison group. Quantitative measurements of plasma selenium were performed using inductively coupled plasma mass spectrometry (MS-ICP) on an Optima 2000 DV spectrometer (Perkin Elmer, USA).

**Results.** The lowest level of plasma selenium was registered in children with *H. pylori*-negative DU ( $67.81 \pm 2.67 \mu\text{g/l}$ ), while in children with *H. pylori*-associated DU, its level was higher –  $73.56 \pm 2.34 \mu\text{g/l}$  ( $p < 0.05$ ), however, it did not reach the level in children of the comparison group. A similar direction of changes in the selenium plasma concentration was observed in children with CGD: higher levels of selenium were detected in children with *H. pylori*-positive CGD compared to *H. pylori*-negative CGD ( $75.61 \pm 2.48 \mu\text{g/l}$  and  $70.99 \pm 2.31 \mu\text{g/l}$ , respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Significantly lower levels of plasma selenium in children with chronic destructive-inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract were found, which could be explained by the acute phase of inflammation in the mucous membrane of the stomach and duodenum resulting in a decrease in selenium absorption. In *H. pylori*-positive children, the level of selenium was significantly higher compared to *H. pylori*-negative children indicating a possible role of selenium in the pathogenesis and further progression of *H. pylori*-associated diseases.

## Ключові слова:

діти, *H. pylori*-  
асоційовані  
захворювання,  
селен.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 220-224

## Рівень селену в плазмі крові дітей із *Helicobacter pylori*-асоційованими захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Т. В. Сорокман, І. С. Сокольник

Незважаючи на успіхи в лікуванні хворих, *Helicobacter pylori* інфекція залишається найпоширенішим бактеріальним патогеном людини, інфікуючи половину населення світу. У значної частки людей *H. pylori* спричиняє гастродуоденальні захворювання, зокрема хронічний антральний гастрит і виразкову хворобу. Можлива роль селену в перебігу хронічної запальної *H. pylori*-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей досі не повністю досліджена та зрозуміла.

**Мета роботи** – визначити рівень селену в плазмі крові дітей із *Helicobacter pylori*-асоційованими захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 135 дітей шкільного віку, хворих *Helicobacter pylori*-асоційованими захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які сформували основну групу дослідження (55 дітей із хронічним гастритом (ХГ), 57 осіб із хронічним гастродуоденітом (ХГД), 23 пацієнти з виразкою дванадцятипалої кишки (ВДПК). Обстежили також 20 практично здорових дітей відповідного віку, котрих залучили у групу порівняння. Кількісно селен у плазмі крові визначали за допомогою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (МС-ІСП) на спектрометрі Optima 2000 DV (Perkin Elmer, США).

**Результати.** Найнижчий рівень селену в плазмі крові зареєстрували в дітей, хворих на *H. pylori*-негативну ВДПК ( $67,81 \pm 2,67 \text{ мкг/л}$ ), а в дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК його рівень вищий, становить  $73,56 \pm 2,34 \text{ мкг/л}$  ( $p < 0,05$ ), але не досяг рівня в дітей групи порівняння. Аналогічний напрям змін концентрації селену в плазмі крові спостерігали в дітей із ХГД: вищі показники селену зафіксовано в дітей із *H. pylori*-позитивним ХГД порівняно з *H. pylori*-негативним ХГД ( $75,61 \pm 2,48 \text{ мкг/л}$  і  $70,99 \pm 2,31 \text{ мкг/л}$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Визначили вірогідно нижчі рівні селену в плазмі крові дітей, хворих на хронічні деструктивно-запальні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Це можна пояснити гострою фазою запалення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що призводить до зниження всмоктування селену. У *H. pylori*-позитивних дітей рівень селену вірогідно вищий порівняно з *H. pylori*-негативними дітьми; це вказує на можливу роль селену в патогенезі та наступному прогресуванні *H. pylori*-асоційованих захворювань.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has been recognized as a major human pathogen for almost four decades [1]. Despite successful treatment of infected individuals, this infection remains the most common human bacterial pathogen, infecting half of the world's population [2,3]. In a large part of people, *H. pylori* causes gastroduodenal diseases, in particular, chronic antral gastritis and ulcer disease [4–9]. A literature search has revealed more than 45,000 publications on issues of this bacterium [10–14]. Much has been learned about the infection epidemiology, biology, genetics, pathophysiology, disease manifestation, diagnosis, and treatment [15–17]. However, problems regarding modes of infection transmission remain serious and unresolved despite numerous epidemiological studies, as well as determinants of the disease manifestation continue to be insufficiently examined, including many aspects of the host-pathogen interaction [18].

*H. pylori* infection affects gastric secretion and absorption of nutrients. Micronutrient deficiencies caused by this infection can lead to disruption of biological and immunological activity [19]. A persistent gastric mucosal inflammatory response to *H. pylori* infection can alter gastric physiology and, as a result, *H. pylori* can compromise the nutritional status of infected patients, interfere with the absorption of various nutrients, and cause a variety of clinical symptoms [20].

Deficiency of microelements, in particular selenium, can result in harmful consequences due to clinical effects, such as a decrease in immunological protection, cognitive impairment, anemia, growth retardation, and oxidative stress [21–24]. Over the past few decades, there has been a growing interest of researchers in selenium as one of the key microelements in ensuring the functioning of the enzymatic antioxidant system of the human body [25–27]. The possible role of selenium in the course of chronic inflammatory *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract in children has not yet been fully examined and understood.

## Aim

The aim is to determine selenium plasma levels in children with *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract.

## Materials and methods

The study included 135 school-age children with *Helicobacter pylori*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract, who were the main study group (55 children with chronic gastritis (CG), 57 children with chronic gastroduodenitis (CGD), 23 children with duodenal ulcer (DU), and 20 age-matched practically healthy children were the comparison group. Verification of the diagnosis was carried out in line with the protocol according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 [28] based on the data of fibrogastroduodenoscopy using a video endoscopy system OLYMPUS EVIS EXERA II CV-165 and a video gastroscope GIF-Q165 as well as the Houston modification of the Sydney classification of chronic gastritis (1996) with assessments of *H. pylori* infection topography and morphology by using the rapid urease test and determining specific immunoglobulins

of classes M, A and G to *H. pylori* CagA protein in blood serum according to the generally accepted method.

Quantitative determination of plasma selenium was performed using inductively coupled plasma mass spectrometry (MS-ICP) with a spectrometer Optima 2000 DV (Perkin Elmer, USA). Blood sampling was carried out in a procedure room from the cubital vein in the morning on an empty stomach in a volume of at least 5 ml in a standard glass tube without the use of a coagulation activator. After centrifugation, the plasma was transferred to test tubes and stored at a temperature of -70 °C until analysis. The concentration of chemical elements was estimated in µg/l.

The study was conducted on the basis of the Gastroenterology Department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital during 2020–2022, following the main provisions of the GCR (1996), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research, and after signing informed consent by parents and patients. Ethics committee approval was received for this study.

Statistical Package software, version 10 (USA), was used for data analysis. Student's t test and Wilcoxon rank sum test were used to assess statistical differences between means and to compare continuous variables. Statistical significance was defined as a value of  $p < 0.05$ .

## Results

The distribution of children by age, sex, nosology depending on the *H. pylori* presence is presented in Table 1.

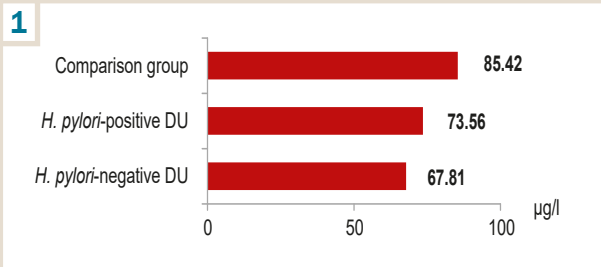
The mean level of plasma selenium in children with inflammatory and destructive diseases of the upper gastrointestinal tract was  $73.12 \pm 9.45$  µg/l, in children of the comparison group –  $85.42 \pm 9.44$  µg/l ( $p > 0.05$ ). We have not found sex and age differences in plasma selenium levels. The lowest level of plasma selenium was registered in children with *H. pylori*-negative DU ( $67.81 \pm 2.67$  µg/l), while in children with *H. pylori*-associated DU, its level was higher,  $73.56 \pm 2.34$  µg/l ( $p < 0.05$ ), however, it did not reach the level in children of the comparison group (Fig. 1).

A similar direction of changes in the plasma selenium concentration was observed in children with CGD (Fig. 2): higher levels of selenium were recorded in children with *H. pylori*-positive CGD compared to those in *H. pylori*-negative CGD ( $75.61 \pm 2.48$  µg/l and  $70.99 \pm 2.31$  µg/l, respectively,  $p < 0.05$ ).

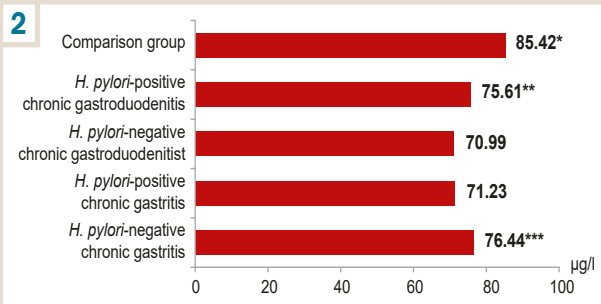
It is worth noting that the plasma selenium concentration in children with chronic inflammatory-destructive pathology of the upper gastrointestinal tract depended on the functional state of the stomach, in particular, the acid-producing function. Thus, in children with preserved acid-producing function of the stomach, the concentration of selenium was close to the level in children of the comparison group, while the level of selenium was lower with an increase in the stomach acid secretion (Fig. 3).

## Discussion

*H. pylori* remains a major public health problem worldwide [29]. Currently, the selenium involvement in the regulation of cellular enzymatic processes, metabolism of nucleic acids, proteins, hormones and vitamins is being

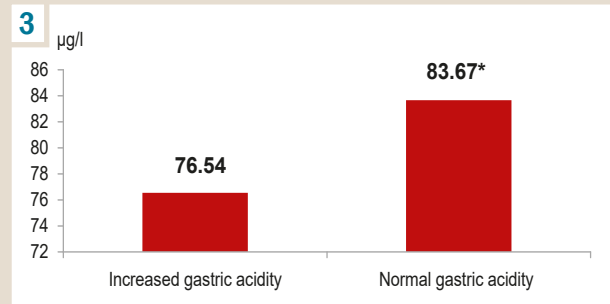


**Fig. 1.** Levels of plasma selenium in children with DU depending on the presence of *H. pylori*.



**Fig. 2.** Plasma selenium concentration in children with chronic gastritis and chronic gastroduodenitis depending on the presence of *H. pylori* infection. \*: significant difference between indicators in children of the comparison group and the main group; \*\*: significant difference between indicators in children with *H. pylori*-positive chronic gastroduodenitis and *H. pylori*-negative gastroduodenitis; \*\*\*: significant difference between indicators in children with *H. pylori*-positive chronic gastritis and *H. pylori*-negative gastritis ( $p < 0.05$ ).

**Fig. 3.** Plasma selenium concentration in children depending on the state of the gastric acid secretion. \*: the difference is significant,  $p < 0.05$ .



**Table 1.** Distribution of children by age, sex, nosology

Indicator	<i>H. pylori</i> (+), n = 68	<i>H. pylori</i> (-), n = 67
Mean age (years)	13.4 ± 1.3	14.1 ± 1.4
Sex		
Boys	36	30
Girls	32	38
CG (n = 55)	28	27
CGD (n = 57)	21	36
DU (n = 23)	19	4

CG: chronic gastritis; CGD: chronic gastroduodenitis; DU: duodenal ulcer.

discussed [30]. It has been demonstrated that selenium is a component of more than 300 enzymes, has a direct physiological effect on cell membranes, changing their permeability or activity of membrane enzymes [31]. Absorption of selenium occurs in the upper part of the small intestine, and mainly in the duodenum, where 40–45 % of the microelement is absorbed. With normal nutrition, primary selenium deficiency is quite rare, since a mixed diet completely covers the need for this element [32]. The antiulcerogenic effect of selenium is noted based on its ability to stabilize lysosome membranes, inhibit free radical oxidation and lipid peroxidation [33–35].

Our study has revealed the decrease in the plasma selenium content in children with chronic destructive-inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract. Similar results were obtained when conducting research among adults with various forms of chronic gastritis. This can be explained by the acute phase of inflammation of the gastric and duodenum mucous membrane, which leads to a decrease in the absorption of selenium. In children with *H. pylori* infection, higher levels of plasma selenium have been detected. By affecting gastric secretions and acidity, *H. pylori* infection affects the digestion and assimilation of nutrients, including essential trace elements, particularly selenium.

Selenium is an important component of antioxidant protection. Selenium deficiency can cause various compli-

cations, such as disorders of the immune response, oxidative stress, malignant tumors and increased susceptibility to infections [36].

Some studies have reported an inverse relationship between the risk of death from gastric cardia cancer and basal serum selenium concentrations [37]. As a component of selenoproteins (mainly selenoproteins S and K), selenium can downregulate inflammatory signaling pathways involved in the pathogenesis of destructive inflammatory diseases, including the production of inflammatory cytokines [38,39]. Deficiency or excess of microelements caused by *H. pylori* infection can be accompanied by various clinical symptoms.

Despite the research on this topic, the possible role of microelements in *H. pylori* infection is still not fully understood. In our region, there were no studies on the effect of *H. pylori* infection on the level of plasma selenium. This is the first such study among children that we know of. There are insufficient data on plasma selenium levels in patients with *H. pylori*-associated CG, CGD, and DU. It is believed that such studies are necessary to determine possible *H. pylori* mechanisms of exposure.

## Conclusions

1. Significantly lower levels of plasma selenium in children with chronic destructive-inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract have been found, which can be explained by the acute phase of inflammation of the mucous membrane of the stomach and duodenum leading to a decrease in selenium absorption.

2. In *H. pylori*-positive children, the level of selenium was significantly higher compared to that in *H. pylori*-negative children indicating the possible role of selenium in the pathogenesis and further progression of *H. pylori*-associated diseases.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 26.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 08.03.2023

**Information about the authors:**

Sorokman T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7615-3466](https://orcid.org/0000-0001-7615-3466)

Sokolnyk I. S., 5<sup>th</sup> year student of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7632-885X](https://orcid.org/0000-0002-7632-885X)

**Відомості про авторів:**

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сокольнік І. С., студентка V курсу, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**References**

- [1] Georgopoulos, S. D., Michopoulos, S., Rokkas, T., Apostolopoulos, P., Giamarellos, E., Kamberoglou, D., Mentis, A., & Triantafyllou, K. (2020). Hellenic consensus on *Helicobacter pylori* infection. *Annals of gastroenterology*, 33(2), 105-124. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0446>
- [2] Sabbagh, P., Javanian, M., Koppolu, V., Vasigala, V. R., & Ebrahimipour, S. (2019). *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 38(6), 1035-1045. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5>
- [3] Okuda, M., Lin, Y., & Kikuchi, S. (2019). *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Advances in experimental medicine and biology*, 1149, 107-120. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9611-1\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9611-1_10)
- [4] Weigt, J., Malfertheiner, P., Canbay, A., Haybaeck, J., Bird-Lieberman, E., & Link, A. (2020). Blue Light Imaging and Linked Color Imaging for the Characterization of Mucosal Changes in Chronic Gastritis: A Clinicians View and Brief Technical Report. *Digestive diseases*, 38(1), 9-14. <https://doi.org/10.1159/000501265>
- [5] Cai, Q., Shi, P., Yuan, Y., Peng, J., Ou, X., Zhou, W., Li, J., Su, T., Lin, L., Cai, S., He, Y., & Xu, J. (2021). Inflammation-Associated Senescence Promotes *Helicobacter pylori*-Induced Atrophic Gastritis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 11(3), 857-880. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.10.015>
- [6] Tang, L., Tang, B., Lei, Y., Yang, M., Wang, S., Hu, S., Xie, Z., Liu, Y., Vlodavsky, I., & Yang, S. (2021). *Helicobacter pylori*-Induced Heparanase Promotes *H. pylori* Colonization and Gastritis. *Frontiers in immunology*, 12, 675747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675747>
- [7] Dhar, P., Ng, G. Z., & Sutton, P. (2016). How host regulation of *Helicobacter pylori*-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 311(3), G514-G520. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00146.2016>
- [8] Zamani, M., Ebrahimitabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(7), 868-876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>
- [9] Reshetnyak, V. I., & Reshetnyak, T. M. (2017). Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World journal of gastroenterology*, 23(27), 4867-4878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4867>
- [10] Rosu, O. M., Gimiga, N., Stefanescu, G., Anton, C., Paduraru, G., Tataranu, E., Balan, G. G., & Diaconescu, S. (2022). *Helicobacter pylori* Infection in a Pediatric Population from Romania: Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features and Treatment Compliance. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2432. <https://doi.org/10.3390/jcm11092432>
- [11] Shi, H., Li, Y., Dong, C., Si, G., Xu, Y., Peng, M., & Li, Y. (2022). *Helicobacter pylori* infection and the progression of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 27(1), e12865. <https://doi.org/10.1111/hel.12865>
- [12] Borka Balas, R., Meli, L. E., & Märginean, C. O. (2022). Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1359. <https://doi.org/10.3390/children9091359>
- [13] Märginean, C. D., Märginean, C. O., & Meli, L. E. (2022). *Helicobacter pylori*-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1352. <https://doi.org/10.3390/children9091352>
- [14] Yu, J. H., Zhao, Y., Wang, X. F., & Xu, Y. C. (2022). Evaluation of Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibodies for the Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Different Populations. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(5), 1214. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051214>
- [15] Suzuki, S., Esaki, M., Kusano, C., Ikehara, H., & Gotoda, T. (2019). Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance?. *World journal of gastroenterology*, 25(16), 1907-1912. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1907>
- [16] Calado, C. R. C. (2022). Antigenic and conserved peptides from diverse *Helicobacter pylori* antigens. *Biotechnology letters*, 44(3), 535-545. <https://doi.org/10.1007/s10529-022-03238-x>
- [17] Galoş, F., Boboc, C., Ieşanu, M. I., Anghel, M., Ioan, A., Iana, E., Coşoreanu, M. T., & Boboc, A. A. (2023). Antibiotic Resistance and Therapeutic Efficacy of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients-A Tertiary Center Experience. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(1), 146. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010146>
- [18] Xu, C., Wu, Y., & Xu, S. (2022). Association between *Helicobacter pylori* infection and growth outcomes in children: A meta-analysis. *Helicobacter*, 27(1), e12861. <https://doi.org/10.1111/hel.12861>
- [19] Ebrahimi, Z., Masoodi, M., Aslani, Z., Naghshi, S., Khalighi Sikaroudi, M., & Shidfar, F. (2022). Association between dietary antioxidant index and risk of *Helicobacter pylori* infection among adults: a case-control study. *BMC gastroenterology*, 22(1), 413. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02488-3>
- [20] Aslan, A., Karapinar, H. S., Kilicel, F., Boyacıoğlu, T., Pekin, C., Toprak, Ş. S., Cihan, M., & Yilmaz, B. S. (2023). Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 75, 127108. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127108>
- [21] Weissshof, R., & Chermesh, I. (2015). Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 18(6), 576-581. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000226>
- [22] Ehrlich, S., Mark, A. G., Rinawi, F., Shamir, R., & Assa, A. (2020). Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrition in clinical practice*, 35(2), 315-322. <https://doi.org/10.1002/ncp.10373>
- [23] Han, Y. M., Yoon, H., Lim, S., Sung, M. K., Shin, C. M., Park, Y. S., Kim, N., Lee, D. H., & Kim, J. S. (2017). Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut and liver*, 11(3), 363-369. <https://doi.org/10.5009/gnl16333>
- [24] Wu, Z., Pan, D., Jiang, M., Sang, L., & Chang, B. (2021). Selenium-Enriched *Lactobacillus acidophilus* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Chronic Colitis in Mice by Regulating Inflammatory Cytokines and Intestinal Microbiota. *Frontiers in medicine*, 8, 716816. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.716816>
- [25] Mojadadi, A., Au, A., Salah, W., Witting, P., & Ahmad, G. (2021). Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*, 13(9), 3256. <https://doi.org/10.3390/nu13093256>
- [26] Kieliszek, M., & Bano, I. (2022). Selenium as an important factor in various disease states – a review. *EXCLI journal*, 21, 948-966. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5137>
- [27] Pecoraro, B. M., Leal, D. F., Frias-De-Diego, A., Browning, M., Odle, J., & Crisci, E. (2022). The health benefits of selenium in food animals: a review. *Journal of animal science and biotechnology*, 13(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00706-2>
- [28] Ministry of Health of Ukraine. (2013, January 29). *Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoruvanniami orhaniv travlennia*. : Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.01.2013 No. 59 [On approval of unified clinical protocols for medical care for children with diseases of the digestive organs (No. 59)]. [https://zakononline.com.ua/documents/show/117384\\_678244](https://zakononline.com.ua/documents/show/117384_678244)
- [29] Waskito, L. A., & Yamaoka, Y. (2019). The Story of *Helicobacter pylori*: Depicting Human Migrations from the Phylogeography. *Advances in experimental medicine and biology*, 1149, 1-16. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9611-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9611-1_1)
- [30] Morán-Serradilla, C., Angulo-Elizari, E., Henriquez-Figueroa, A., Sanmartín, C., Sharma, A. K., & Plano, D. (2022). Seleno-Metabolites and Their Precursors: A New Dawn for Several Illnesses?. *Metabolites*, 12(9), 874. <https://doi.org/10.3390/metabo12090874>
- [31] Kieliszek, M. (2019). Selenium-Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(7), 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [32] Rayman, M. P. (2020). Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens, Greece)*, 19(1), 9-14. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00125-5>
- [33] Liu, H., Xiao, C., Qiu, T., Deng, J., Cheng, H., Cong, X., Cheng, S., Rao, S., & Zhang, Y. (2022). Selenium Regulates Antioxidant, Photosynthesis, and Cell Permeability in Plants under Various Abiotic Stresses: A Review. *Plants (Basel, Switzerland)*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.3390/plants12010044>

- [34] Tinggi, U., & Perkins, A. V. (2022). Selenium Status: Its Interactions with Dietary Mercury Exposure and Implications in Human Health. *Nutrients*, 14(24), 5308. <https://doi.org/10.3390/nu14245308>
- [35] Sumner, S. E., Markley, R. L., & Kirimanjeshwara, G. S. (2019). Role of Selenoproteins in Bacterial Pathogenesis. *Biological trace element research*, 192(1), 69-82. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01877-2>
- [36] Tsuji, P. A., Santesmasses, D., Lee, B. J., Gladyshev, V. N., & Hatfield, D. L. (2021). Historical Roles of Selenium and Selenoproteins in Health and Development: The Good, the Bad and the Ugly. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 5. <https://doi.org/10.3390/ijms23010005>
- [37] Safar zad, M., Besharat, S., Salimi, S., Azarhoush, R., Behnampour, N., & Josphaghani, H. R. (2019). Association between selenium, cadmium, and arsenic levels and genetic polymorphisms in DNA repair genes (XRCC5, XRCC6) in gastric cancerous and non-cancerous tissue. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 55, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.06.003>
- [38] Kudva, A. K., Shay, A. E., & Prabhu, K. S. (2015). Selenium and inflammatory bowel disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 309(2), G71-G77. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00379.2014>
- [39] Ustündağ, Y., Boyacıoğlu, S., Haberal, A., Demirhan, B., & Bilezikçi, B. (2001). Plasma and gastric tissue selenium levels in patients with Helicobacter pylori infection. *Journal of clinical gastroenterology*, 32(5), 405-408. <https://doi.org/10.1097/00004836-200105000-00009>



## Radical surgery for non-neoplastic colonic diseases

V. M. Melnyk \*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

**Aim.** To improve the results of surgical treatment for patients with non-neoplastic colonic diseases by optimizing the choice of radical surgery extent.

**Materials and methods.** The study material was the analysis of radical surgical interventions performed in 87 patients with non-neoplastic colonic diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis, chronic colonic and coloproctogenic stasis, diverticular colon disease. The age of the operated patients was 20–72 years. There were 49 (56.3 %) men and 38 (43.7 %) women. The criteria for choosing the radical surgery extent for these diseases were defined and substantiated.

**Results.** There were 3 postoperative mortalities (3.4 %) among patients operated on absolute indications for acute complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. Recurrences of ulcerative colitis, Crohn's disease and familial adenomatous polyposis occurred in 16 (18.4 %) operated patients in the area of the retained rectal stump and terminal ileum. Malignant transformation of the rectal stump occurred in 5 (5.7 %) patients with these recurrences. The extent of radical surgery in non-neoplastic colonic diseases depended on the diagnosis of the underlying disease, the presence of complications, the depth of wall lesions and the extent of the pathological process, the risk of recurrence in the anatomical parts of the small and large intestine.

**Conclusions.** Deciding on the extent of the radical stage of surgical intervention depended on the diagnosis, features of the clinical course of non-neoplastic colorectal diseases, recurrences, the general condition of a patient, the pathological process extent and severity. Performing the optimal extent of radical surgery for non-neoplastic colonic diseases helped reduce the number of recurrences in the terminal part of the small intestine to 4 (4.6 %), in the area of the rectal stump to 7 (8.1 %), improved functional outcomes and quality of life in 76 (87.3 %) operated patients.

### Key words:

colon, ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis, surgical treatment.

Zaporozhye medical journal  
2023; 25(3), 225-229

### \*E-mail:

qwersad.v@ukr.net

## Радикальні операції при непухлинних захворюваннях товстої кишки

В. М. Мельник

**Мета роботи** – покращити результати хірургічного лікування хворих на непухлинні захворювання товстої кишки шляхом оптимізації вибору обсягу радикального оперативного втручання.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати радикальних оперативних втручань, що виконані в 87 хворих (49 (56,3 %) чоловіків, 38 (43,7 %) жінок) із непухлинними захворюваннями товстої кишки: неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона, родинним аденоматозним поліпозом, хронічним кологенним і колопроктогенним стазом, дивертикулярною хворобою товстої кишки. Вік прооперованих пацієнтів – від 20 до 72 років. Визначили й обґрунтували критерії вибору обсягу радикальних операцій при названих захворюваннях.

**Результати.** Серед пацієнтів, оперованих за абсолютними показаннями з приводу гострих ускладнень виразкового коліту та хвороби Крона, післяопераційна летальність становила 3,4 % (3 випадки). У 16 (18,4 %) оперованих у ділянці куки прямої кишки та в термінальній ділянці клубової кишки виникли рецидиви виразкового коліту, хвороби Крона, родинного аденоматозного поліпозу. У 5 (5,7 %) пацієнтів на фоні цих рецидивів виникла малігнізація в куці прямої кишки. Обсяг радикального оперативного втручання при непухлинних захворюваннях товстої кишки залежав від діагнозу основного захворювання, наявності ускладнень, глибини ураження стінки та поширеності патологічного процесу, ризику виникнення рецидивів в анатомічних відділах тонкої та товстої кишки.

**Висновки.** Вибір обсягу радикального етапу хірургічного втручання залежить від діагнозу, особливостей клінічного перебігу непухлинних захворювань товстої кишки, виникнення рецидивів, загального стану пацієнта, поширеності та ступеня вираженості патологічного процесу. Виконання радикального хірургічного втручання з приводу непухлинних захворювань товстої кишки в оптимальному обсязі сприяло зменшенню кількості рецидивів у термінальній ділянці тонкої кишки до 4 (4,6 %) випадків, у ділянці куки прямої кишки – до 7 (8,1 %), покращенню функціональних результатів та якості життя у 76 (87,3 %) оперованих хворих.

### Ключові слова:

товста кишка, виразковий коліт, хвороба Крона, родинний аденоматозний поліпоз, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 225-229

The radical stage of surgical interventions for non-neoplastic colonic diseases, which include ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis, chronic colonic or coloproctogenic stasis, diverticular colon disease, plays an extremely important role. A specified radical stage is important due to the fact that its insufficient extent poses a risk of the disease recurrence, thus, significantly negatively affects the functional outcomes of surgical treatment, social and occupational rehabilitation [1–3].

An unreasonable increase in the extent of radical surgical interventions leads to significant technical difficulties or makes it impossible to perform restorative or reconstructive-restorative stages of surgical interventions, causes the occurrence of pathological syndromes that significantly disrupt the functions of intestinal digestion, absorption, and anal continence [1,4,5]. Unlike colon cancer, with clearly defined oncological standards of radical surgical operations depending on the localization and stage of tumor development, in

case of non-neoplastic diseases, the issues of radicalism arise, especially in certain pathological conditions such as Crohn's disease of the colon, remain poorly specified and, therefore, debatable in some way [6,7].

Taking into account the technical difficulties of performing radical operations, mainly in case of acute complications of non-neoplastic diseases of the large intestine, particularly, peritonitis, toxic dilatation of the large intestine, or bleeding into the intestinal canal lumen, these operations require compliance with certain tactical provisions aimed at a lower extent at ensuring radicalism and, mostly, to reduce the frequency of postoperative complications, provide conditions and opportunities for the subsequent reconstructive and restorative stage of surgical interventions [1,4,7].

For these reasons, choosing a radical stage of surgical intervention for non-neoplastic diseases of the large intestine is a rather relevant issue of modern coloproctology, which requires specification and justification.

## Aim

To improve the results of surgical treatment of patients with non-neoplastic colonic diseases by optimizing the choice of radical surgery extent.

## Materials and methods

During the period from 2013 to 2022, 87 patients, 49 (56.3 %) men, 38 (43.7 %) women, were operated on non-neoplastic colonic diseases in the Coloproctology Center of Ukraine. The age of the operated patients was 20–72 years. Surgery for ulcerative colitis was performed in 21 (24.1 %) patients, Crohn's disease – 18 (20.6 %), familial adenomatous polyposis – 9 (10.3 %), decompensated chronic colonic stasis – 16 (18.4 %), coloproctogenic stasis – 8 (9.2 %), diverticular colon disease – 15 (17.2 %). Lesions through the entire colon were found in 29 (33.4 %) patients with ulcerative colitis, familial adenomatous polyposis, Crohn's disease. In case of diverticular colon disease, total lesions occurred only in 2 (2.3 %) patients, subtotal distal lesions – in 6 (6.9 %), descending and sigmoid colon lesions – in 7 (8.1 %). Right-sided lesions in Crohn's disease, in particular, of the ileum with a length of 15–70 cm, the cecum and ascending colon, were observed in 8 (9.2 %) patients.

Complications of the underlying disease were diagnosed in 34 (39.1 %) patients, of which acute complications – in 13 (14.1 %), chronic complications – in 21 (24.1 %). Among the common acute complications was peritonitis as a result of the colonic wall perforation, which was found in 6 (6.9 %) patients, in 4 of them – diverticular disease of the descending and sigmoid colon, in 2 – ulcerative colitis. Toxic dilatation of the colon occurred in 3 (3.4 %) patients with ulcerative colitis, bleeding into the colonic lumen – in 2 (2.3 %) patients with Crohn's disease. Also, 2 (2.3 %) patients with Crohn's disease developed multiple abscess cavities of external rectal fistulas that opened into the perineum. Acute complications with right-sided localization of Crohn's disease of the colon and terminal area of the ileum were not observed. Among chronic complications, 8 (9.2 %) patients were diagnosed with strictures of the cecum, cecum and a portion of the ascending colon, the terminal part of the

ileum, and 3 (3.4 %) – of the descending and sigmoid colon. Internal fistulas occurred in 8 (9.2 %) patients, of which interintestinal fistulas – in 6, intestinal-bladder fistulas – in 2. Two complications, in particular, strictures and internal fistulas, were observed in 3 patients. Paracolic inflammatory infiltrates of the left colon occurred in 5 (5.7 %) patients with diverticular colon disease. In recurrences of the underlying disease at the late postoperative period, 5 (5.7 %) patients were diagnosed with malignancy in the rectal stump area after the radical stage of surgical intervention.

Associated diseases were diagnosed in 24 (27.4 %) patients, namely, hypertensive disease – in 7, coronary heart disease – in 5, obesity – in 4, diabetes – in 3, duodenal peptic ulcer – in 3, superficial varicose veins of the lower extremities – in 2.

According to absolute indications, 34 (39.1 %) patients were operated on. Among them, acute complications of the underlying disease – 13 (14.1 %), chronic complications – 21 (24.1 %). 53 (60.9 %) patients were operated on according to relative indications, mainly due to a long-term aggressive course of the disease, hormone-dependent and hormone-resistant forms of ulcerative colitis and Crohn's disease, severe degree (D III) of colonic mucosa dysplasia.

The radical stage of surgical intervention consisted in performing a colectomy of the ultralow anterior rectum resection, mucosectomy – in 14 (16.1 %) patients, colectomy of the ultralow anterior rectum resection, mucosectomy, resection of the terminal part of the ileum – in 12 (13.8 %), colectomy – in 8 (9.2 %), colectomy with rectal resection – in 7 (8.1 %), residual colectomy – in 3 (3.4 %), residual colectomy and rectal resection – in 2 (2.3 %), colectomy and rectal extirpation also in 2 (2.3 %), subtotal distal colon resection in – 17 (19.5 %), subtotal distal colon resection and rectal resection – in 4 (4.6 %), left-sided hemicolectomy – in 10 (11.5 %), resection of the ileocecal junction – in 8 (9.2 %). Among the indicated radical surgical interventions, 13 (14.1 %) patients with acute complications underwent an obstructive type of radical operations. Among them, colectomy with resection of the rectum, formation of a rectal stump and ileostomy – for patients with acute complications of ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis with significant metabolic disorders that could not be corrected by infusion therapy. In case of peritonitis caused by perforation of left-sided colonic diverticula, a left-sided hemicolectomy was performed. Colectomy and rectal extirpation were performed for patients with Crohn's disease involving the entire colon with rectal fistulas and multiple abscesses in the lumen of these fistulas.

Later, in 12–18 months, the radical stage of surgery was completed by performing extirpation of the rectal stump, mainly from the perineal access, in 2 (2.3 %) patients due to the underlying disease progression in the rectal stump after colectomy or colectomy with the closure type of rectal resection in the rectal sphincter destruction. 7 (8.1 %) patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and familial adenomatous polyposis did not have signs of inflammation or mucosal polyps in the area of the rectal stump, and there was a satisfactory function of the rectal sphincters. In these patients, the rectal stump was not removed, but an ileorectal anastomosis was formed with an appropriate small intestinal reservoir structure.

The rationale for preserving the rectal stump during this secondary reconstructive and restorative surgery was based on the relevant provisions of the III Congress of Coloproctologists of Ukraine, set out in the resolution of this Congress. The main requirement for the rectal stump preservation was the absence of pathological process signs there. The radical stage of surgical intervention was completed with ultra-low rectal stump resection, mucosectomy of the surgical anal canal with subsequent formation of ileo-endoanal anastomosis and pelvic small intestinal reservoir in 4 (4.6 %) patients with a slightly pronounced inflammatory process of the rectal stump mucous membrane of the I-II degree of activity in ulcerative colitis, I-II degree of inflammatory process severity in Crohn's disease, existing rectal stump polyps and no signs of malignancy of these polyps in familial adenomatous polyposis.

Performing mucosectomy as a component of the radical stage of surgical treatment for colectomy and ultralow anterior resection of the rectum required a differentiated approach depending on the pathological process features of the lower ampullary part of the rectal mucous membrane. Preference was given to mucosectomy – the removal of only the surgical anal canal mucous membrane, limited proximally to the upper edge of the deep portion of the external rectal sphincter, distally – to the level of the dentate line. Indications for mucosectomy were the first-degree activity of the inflammatory process in ulcerative colitis and the first-degree severity of pathological changes in Crohn's disease, as well as familial adenomatous polyposis, i. e. conditions in which only the mucous membrane of the surgical anal canal was affected. In case of more pronounced pathological changes in the lower ampullary part of the rectum, in particular, damage not only to the mucous membrane, but also to the submucosa, which corresponded to the II-III degree of the inflammatory process activity in ulcerative colitis and the II-III severity degree of the pathological process in Crohn's disease, in order to ensure sufficient radicalism, a more traumatic mucosubmucosectomy was constrainedly performed – removal of the mucous membrane and submucosa. The traumatic nature of mucosubmucosectomy is due to a significant risk of damage to the internal anal sphincter, which subsequently leads to scarring of this sphincter and anal incontinence.

Segmental resections of the intestinal canal were performed in case of complicated course of Crohn's disease. Among these complications, stricture of the terminal part of the ileum, cecum and partially ascending colon, internal interintestinal, entero-bladder fistulas were the most frequent. 8 (9.2 %) patients were operated on for the listed complications. They underwent resection of the ileocecal transition and wedge-shaped removal of the intestinal canal walls with fistula openings: the duodenum in 3 patients and the sigmoid colon in 3 patients, and the bladder wall was resected in another 2 patients. With stricture of the descending colon and sigmoid colon, 3 (3.4 %) patients underwent left-sided hemicolectomy.

Indications for surgical treatment of colonic or coloproctogenic stasis were the stage of subcompensation of the disease after prolonged, more than 6 months, ineffective conservative treatment, as well as the stage of decompensation. Such complications of this disease as perforation of the intestinal wall, coprostasis, chronic decompensated colon obstruction, were not observed.

The choice of the radical stage extent of the surgical intervention in colonic and coloproctogenic stasis depended on the functional state features of the large intestine anatomical sections. Considering the prevalence of these lesions, the following radical operations were performed: subtotal distal colon resection, subtotal distal colon resection and rectal resection, colectomy, colectomy with rectal resection. A significant range of these radical operations was caused by a justified attempt to save the anatomical sections of the colon with preserved peristaltic and propulsive capacity to improve the function of intestinal digestion and absorption and, thus, reduce the severity of the post-colectomy syndrome.

It should be noted that 3 (3.4 %) patients with colonic stasis and 2 (2.3 %) patients with coloproctogenic stasis were referred from other medical institutions right after insufficiently radical surgical treatment. Three of them underwent left-sided hemicolectomy at their place of residence, and 2 – resection of the sigmoid colon. In the late postoperative period, these patients had signs of colonic and coloproctogenic stasis as an impossibility of defecating, a significantly delayed transit time of the barium sulfate mixture through the anatomical sections of the colon after the radical stage of surgical interventions. After further examination and diagnostic clarification of the disease, residual surgical interventions were performed: colectomy – in 3 cases, colectomy with resection of the rectum – in 2 cases. The extent of the indicated operations corresponded to the pathological process prevalence in the colon, which significantly improved the function of defecation.

Urgent surgical interventions for diverticular disease were performed for 4 (4.6 %) patients with widespread peritonitis due to perforation of diverticula of the descending and sigmoid colon. Obstructive left-sided hemicolectomy was performed for these patients, and a monotransvesostomy was formed. Planned surgical interventions for diverticular disease of the colon were performed for 11 (12.6 %) patients. Of them, 5 (5.7 %) had inflammatory paracolic infiltrates refractory to conservative therapy, and 6 (6.9 %) had significant risk for recurrence of bleeding into the colonic lumen, as mentioned patients experienced two or three cases of conservatively stopped bleeding in the past. In 3 (3.4 %) patients with lesions of the descending and sigmoid colon, left-sided hemicolectomy was performed, in 6 (6.9 %) – with lesions of the sigmoid, descending and transverse colon – subtotal distal resection of the colon. Colectomy was performed in 2 (2.3 %) patients with lesions of the cecum and all anatomical sections of the colon.

In case of acute complications and significant metabolic disorders absence, radical surgical interventions were completed performing primary reconstructive operations by forming appropriate interintestinal anastomoses.

## Results

Early postoperative complications caused by the radical stage of surgical interventions, in particular, intra-abdominal bleeding, iatrogenic damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space organs did not occur. Postoperative mortality was 3 (3.4 %), exclusively among patients operated on absolute indications for acute complications of ulcerative colitis and Crohn's disease.

These patients were hospitalized and operated on for emergency reasons. Two of them were hospitalized for widespread purulent fecal peritonitis associated with aggressive ulcerative colitis and Crohn's disease due to intestinal perforation. These patients underwent obstructive colectomy and ileostomy formation. With regard to progressive peritonitis, according to the existing indications, one of them underwent a series of planned sanitation relaparotomies, and the vacuum assisted closure technique (VAC-therapy) was used for others. These surgical interventions, antibiotic therapy, and multicomponent infusion therapy, in accordance with generally accepted standards, did not lead to the recovery of these patients. Despite a significant reduction in the peritoneal inflammation, deaths occurred due to progressive multiorgan failure. The death of a patient operated on for toxic colonic dilatation in severe ulcerative colitis was due to multiple organ failure caused by severe metabolic disorders associated with intoxication and the inability to compensate for them.

Recurrences of the underlying diseases occurred in 17 (19.4 %) operated patients within 1 to 5 years.

After obstructive colectomy with rectal resection and secondary reconstructive surgery, 7 (8.1 %) patients had recurrences of diseases in the retained rectal stump area 1–2 years after. Recurrence in Crohn's disease of the colon occurred in 3 (3.4 %) patients, ulcerative colitis – in 2 (2.3 %), accompanied by an anti-relapse treatment according to generally accepted standards, as well as familial adenomatous polyposis – in 2 (2.3 %) patients.

In addition, amidst these recurrences, 5 (5.7 %) patients developed malignancy later: 1 patient had recurrent ulcerative colitis, 2 patients – Crohn's disease of the colon, and 2 had familial adenomatous polyposis. These patients underwent rectal stump extirpation, formation of a permanent ileostomy. Disease recurrences in the terminal area of the ileum occurred in 4 patients, of these, Crohn's disease – in 2, ascending ileitis – in 1, single adenomatous polyps in the terminal area of the ileum – in 1 patient. In these patients, the terminal area of the ileum was not removed during the radical stage of surgery procedures. They were operated on in the period before the using tactics that involved an extension of radical surgical interventions by removing the terminal part of the ileum during colectomy, ultralow anterior resection of the rectum, and mucosectomy of the surgical anal canal. Patients with recurrent Crohn's disease and ascending ileitis underwent conservative treatment according to generally accepted standards, including anti-relapse therapy, with positive results. The patient with adenomatous polyps in the terminal area of the ileum underwent endoscopic polypectomy. All these patients were under constant monitoring in order to timely diagnose the disease recurrences and control the effectiveness of anti-relapse therapy.

## Discussion

Limitation of the radical surgery extent in patients with acute complications of non-neoplastic diseases of the colon, in particular ulcerative colitis, Crohn's disease of the colon with entire damage, severe clinical course of familial adenomatous polyposis, as well as a refusal to perform the primary reconstructive and restorative stage of surgical intervention was determined by significant metabolic disorders, existing

multiple organ failure, the risk of postoperative complications that posed a threat to their lives.

Radical surgical interventions in patients operated on a planned basis according to absolute indications for familial adenomatous polyposis as an obligatory precancerous condition, chronic complications of ulcerative colitis, Crohn's disease of the colon with entire damage, or operated according to relative indications, had certain features, which consisted in performing the radical stage in accordance with generally accepted international standards, in the extent of colectomy, ultralow anterior resection of the rectum, mucosectomy of the surgical anal canal. According to the majority of authors, this operation is sufficiently radical for the specified diseases, as it involves the removal of all anatomical sections of the large intestine, as well as the mucous membrane of the surgical anal canal, affected by the pathological process. The definite scope of the radical operation also appealing because it ensures the rectal sphincter preservation, and therefore the anal sphincteric function, as well as the possibility of performing the reconstructive and restorative stage of the surgical intervention. However, in the surgical treatment of patients with ulcerative colitis, Crohn's disease affecting entirely the large intestine, familial adenomatous polyposis, in addition to colectomy, ultralow anterior resection of the rectum, mucosectomy of the surgical anal canal, resection of the terminal area of the ileum with a length of at least 15 cm was performed. Volume extension of the radical stage of surgical intervention due to the resection of the terminal part of the ileum was due to a significant recurrence risk of the above-mentioned diseases in it. The risk of recurrence in the terminal area of the ileum was due to the following pathological conditions: ascending ileitis in ulcerative colitis, damage to the terminal area of the ileum in Crohn's disease of the colon, as well as in familial adenomatous polyposis often manifesting in the postoperative period. That is why we consider the resection of the terminal part of the ileum as an important and sufficiently justified measure to prevent recurrence during the surgical treatment of the above-mentioned diseases.

These observations regarding recurrences of ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis in the terminal area of the ileum, and rectal stump retained after the radical stage of surgical intervention, cases of malignancy in the rectal stump, indicate insufficient radicality of colectomy and ultralow resection of the rectum with mucosectomy and, especially, colectomy with rectal resection, in the mentioned non-neoplastic intestinal diseases. Based on our data, we believe colectomy, ultralow resection of the rectum, mucosectomy with resection of the terminal part of the ileum at least 15 cm in length a sufficiently radical operation for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis and even more radical for patients with entirely affected large intestine in Crohn's disease. The distinctive feature of this operation is not only the anatomical parts of the colon and its strictures removal, but also the mucous membrane of the surgical anal canal affected by the pathological process, as well as the terminal part of the ileum, where recurrences of the above-mentioned diseases are most likely to occur.

Insufficient radicalism of surgical interventions was the main reason for unsatisfactory functional outcomes of surgical treatment of colonic and coloproctogenic stasis.

Based on the obtained data, it should be noted that surgical interventions in chronic colonic and coloproctogenic stasis should be sufficiently radical depending on the characteristics of the damage to the large intestinal anatomical parts. Performing any segmental resections of the large intestine in the specified pathological conditions is considered contraindicated, as they do not ensure the removal of the affected areas of the large intestine and favorable functional outcomes.

In patients operated on for diverticular disease, the radical stage extent of surgical intervention consisted in removing the part of the large intestine affected by diverticula. Cases of the disease recurrence in these patients were not observed in the retained anatomical intestinal sections indicating the choice validity and sufficient radicalism of the performed operations.

Thus, the radical stage of surgical intervention is an important and responsible measure of surgical treatment for patients with non-neoplastic colonic diseases. The choice of this stage extent depended on the underlying disease diagnosis, the characteristics of its clinical course, in particular, the presence of acute or chronic complications, the depth of the pathological process in the intestinal wall and its prevalence in anatomical parts, as well as the characteristics of the disease recurrences. Performing the optimal extent of the radical stage of surgical intervention contributed to a significant reduction in recurrences of non-neoplastic colonic diseases to 11 (12.7 %) and improved quality of life in 76 (87.3 %) operated patients. We consider the main tasks of radical surgery to be the pathological process elimination, disease recurrence prevention, maximum preservation of the intestinal canal and rectal sphincters to ensure the possibility of performing restorative and reconstructive-restorative stages of surgical interventions.

## Conclusions

1. The choice of the radical stage extent in surgical interventions depended on the diagnosis, clinical course features of non-neoplastic colorectal diseases, recurrence, general condition of a patient, prevalence and severity of the pathological process.

2. Performing the optimal extent of radical surgery for non-neoplastic colonic diseases helped to reduce the number of recurrences in the terminal part of the small intestine to 4 (4.6 %), in the area of the rectal stump to 7 (8.1 %), and improved functional outcomes and quality of life in 76 (87.3 %) operated patients.

**The prospects of further research**, in the opinion of the author, are in the development and implementation of organ-preserving radical surgical interventions for non-neoplastic diseases of the large intestine.

## Acknowledgements

The author expresses his sincere gratitude to the staff of the Department of Surgery No. 1 of the Bogomolets National Medical University and the staff of the Coloproctology Center of Ukraine for their help in carrying out this work, as well as the editorial staff of Zaporozhye medical journal for the possibility of publication.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 01.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 20.03.2023

## Information about the author:

Melnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4788-546X](https://orcid.org/0000-0003-4788-546X)

## Відомості про автора:

Мельник В. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## References

- [1] Poida, A. I., & Melnik, V. M. (2014). *Vosstanovitelnye i rekonstruktivno-vosstanovitelnye operatsii na tolstoi kishke* [Restorative and reconstructive-restorative operations on the large intestine]. Kiev: Izdatelskii tsentr "Imidzh Ukrainy" [in Russian].
- [2] Uzzan, M., Cosnes, J., Amiot, A., Gornet, J. M., Seksik, P., Cotte, E., Tiret, E., Panis, Y., & Treton, X. (2017). Long-term Follow-up After Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A GETAID/GETAID Chirurgie Multicenter Retrospective Cohort of 343 Patients. *Annals of surgery*, 266(6), 1029-1034. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002022>
- [3] Jonker, J. E., Hofker, H. S., Trzpis, M., & Broens, P. M. A. (2020). Fecal continence outcomes are associated with the type, height, and stage procedure of ileal pouch-anal anastomosis. *International journal of colorectal disease*, 35(9), 1749-1757. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03626-7>
- [4] Kayal, M., Plietz, M., Rizvi, A., Radcliffe, M., Riggs, A., Yzet, C., Tixier, E., Trivedi, P., Ungaro, R. C., Khaitov, S., Sylla, P., Greenstein, A., Frederic Colombel, J., & Dubinsky, M. C. (2020). Inflammatory Pouch Conditions Are Common After Ileal Pouch Anal Anastomosis in Ulcerative Colitis Patients. *Inflammatory bowel diseases*, 26(7), 1079-1086. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz227>
- [5] Wei, D. (2017). Progress in surgical treatment of slow transit constipation. *World Chinese Journal of Digestology*, 25(16), 1438-1445. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1438>
- [6] Barnes, E. L., Kochar, B., Jessup, H. R., & Herfarth, H. H. (2019). The Incidence and Definition of Crohn's Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 25(9), 1474-1480. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz005>
- [7] Lopez, N. E., Zaghyian, K., & Fleshner, P. (2019). Is There a Role for Ileal Pouch Anal Anastomosis in Crohn's Disease?. *Clinics in colon and rectal surgery*, 32(4), 280-290. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683917>

# Місце fast-track технологій у пацієнтів із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа

Б. І. Слонецький <sup>1,A,C,F</sup>, І. В. Вербицький <sup>\*2,B,C,D</sup>, В. О. Коцюбенко <sup>1,B,D,F</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

## Ключові слова:

грижа живота, fast-track технології, лапароскопічні операції.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 230-234

## \*E-mail:

ukr.podol@gmail.com

**Мета роботи** – обґрунтувати можливості та проаналізувати результати застосування fast-track технологій у пацієнтів із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа.

**Матеріали та методи.** Робота ґрунтується на аналізі результатів хірургічного лікування 691 пацієнта з защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа. Хворих поділили на 2 групи залежно від особливостей діагностико-лікувальної тактики, а також на 2 підгрупи залежно від локалізації защемлених гриж. У пацієнтів 2 групи, на відміну від хворих 1 групи, дотримувалися такої діагностичної тактики: обов'язкове, але обґрунтоване лапароскопічне інтраабдомінальне оцінювання стану защемленого органа; фізико-хімічне інтраопераційне оцінювання стану грижової води; інтраопераційне інструментальне оцінювання стану защемленого органа. Лікувальна тактика передбачала обов'язкове застосування комплексної програми fast-track, розширення показань до застосування лапароскопічних операцій. Клініко-діагностичний алгоритм включав лабораторні, інструментальні та біохімічні методи дослідження.

**Результати.** Встановили, що запропонована діагностико-лікувальна тактика в пацієнтів із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа в 2 групі, на відміну хворих 1 групи, дала змогу збільшити кількість лапароскопічних операцій на 51,15 %, а також збільшити кількість оперативних втручань із застосуванням fast-track технологій на 51,21 %. Згідно з оцінюванням характеру та особливостей післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien-Dindo, це супроводжувалось зменшенням ускладнень з 83 (24,56 %) у пацієнтів 1 групи до 39 (11,05 %) у хворих 2 групи. Крім того, у пацієнтів 2 групи, на відміну від хворих 1 групи, встановили зменшення вираженості гострого болю в ранньому післяопераційному періоді та хронічного болю за шкалою sf-IPQ у пізньому післяопераційному періоді.

**Висновки.** Розширення показань до застосування fast-track технологій у хворих із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа 2 групи дало змогу їх здійснити у 238 (67,23%) випадках, а в 1 групі їх застосували лише у 54 (16,02%) хворих. Запропонована діагностико-лікувальна тактика в пацієнтів 2 групи з защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа, на відміну від пацієнтів 1 групи, сприяла збільшенню в них кількості виконаних лапароскопічних операцій (з 16,27 % до 67,42 %), це супроводжувалось зменшенням післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien-Dindo з 24,56 % до 11,05 % випадків.

## Key words:

abdominal hernia, fast-track technology, laparoscopic surgery.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 230-234

## The place of fast-track technologies in patients with strangulated abdominal hernias without hollow organ resection

B. I. Slonetskyi, I. V. Verbytskyi, V. O. Kotsiubenko

**The aim** of the study is to substantiate the possibilities and analyze the results of fast-track technologies in patients with strangulated abdominal hernias without hollow organ resection.

**Materials and methods.** The work was based on the result analysis of surgical treatment for 691 patients with strangulated abdominal hernias without resection of a hollow organ, who were divided into 2 groups depending on the specifics of diagnostic and therapeutic tactics, and into 2 subgroups depending on the localization of strangulated hernias. For patients of group 2, in contrast to group 1, the following diagnostic tactics: mandatory and justified laparoscopic intra-abdominal assessment of the strangulated organ condition; mandatory physicochemical intraoperative assessment of the hernial fluid condition; mandatory intraoperative instrumental assessment of the strangulated organ condition; as well as the therapeutic tactics: mandatory use of a comprehensive fast-track program; expansion of indications for laparoscopic surgery were used. The clinical and diagnostic algorithms included laboratory, instrumental and biochemical methods of examination.

**Results.** It has been found that the proposed diagnostic and therapeutic tactics in group 2 patients with strangulated abdominal hernias without hollow organ resection, in contrast to group 1 patients, allowed to increase the number of laparoscopic operations by 51.15 % as well as the number of surgical interventions using fast-track technology by 51.21 %. This was accompanied by a decrease in complications according to the Clavien-Dindo scale from 83 (24.56 %) in group 1 patients to 39 (11.05 %) in group 2 patients. In addition, in group 2 patients, in contrast to group 1, a decrease in the acute pain severity in the early postoperative period and chronic pain according to the sf-IPQ in the late postoperative period has been revealed.

**Conclusions.** The indication expansion for fast-track technologies in group 2 patients with strangulated abdominal hernias without hollow organ resection has allowed using these procedures in 238 (67.23 %) cases, while there were only 54 (16.02 %) such cases in group 1 patients. The proposed diagnostic and therapeutic tactics in group 2 patients with strangulated abdominal hernias without hollow organ resection, in contrast to group 1 patients, have enabled an increase in the number of laparoscopic operations from 16.27 % in group 1 patients to 67.42 % in group 2, which was accompanied by a decrease in postoperative complications according to the Clavien-Dindo scale from 24.56 % to 11.05 %.

Аналіз відомостей фахової літератури щодо діагностико-лікувальної тактики защемлених гриж живота, незважаючи на істотні набутки та науковий прогрес у напрямі ургентної абдомінальної хірургії, залишається предметом дискусій [1,2]. Це пов'язано з низкою проблем: соціальних, медичних, тактико-стратегічних, а нерідко і причинно-наслідкових, що залежать від конкретних умов надання невідкладної ургентної допомоги [3,4].

З одного боку, суттєві здобутки планової герніохірургії стимулюють до пошуку нових напрямів щодо можливого впровадження їх пріоритетів в ургентну хірургію защемлених гриж живота, з іншого боку, низка факторів, обставин, особливості перебігу захворювання потребують патогенетичного обґрунтування кожного аспекту під час вдосконалення діагностики, лікування та виконання невідкладного хірургічного втручання [5,6].

Fast-track технології впроваджені передусім під час планового лікування хірургічних захворювань, застосування цієї технології в ургентних умовах, зокрема в пацієнтів із защемленими грижами живота, є предметом дискусії, адже індивідуальні особливості перебігу защемлених гриж живота, умови та статус медичного закладу, рівень і досвід хірургічної клініки, а нерідко й можливості цілодобового та повноцінного здійснення на найвищому рівні невідкладного втручання стають підставою до змін окремих складових fast-track технології [7,8].

## Мета роботи

Обґрунтувати можливості та проаналізувати результати застосування fast-track технологій у пацієнтів із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа.

## Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати хірургічного лікування 691 пацієнта з защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа, які госпіталізовані ургентно та перебували на лікуванні в хірургічних клініках КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» з 2015 до 2021 року. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від особливостей діагностико-лікувальної тактики. У першу групу (порівняння) залучили 338 пацієнтів, котрих залежно від виду защемленої грижі поділили на 1-А підгрупу (238 хворих із защемленою грижею пахвинно-стегнової ділянки) та 1-Б підгрупу (100 хворих із защемленими вентральними грижами). У другій групі (основній) – 353 пацієнти, котрих також залежно від виду защемленої грижі поділили на 2-А підгрупу (233 особи з защемленою грижею пахвинно-стегнової ділянки) та 2-Б підгрупу (120 хворих із защемленими вентральними грижами).

У пацієнтів 2 групи дотримувалися такої діагностичної тактики:

1. обов'язкова, але обґрунтована необхідність лапароскопічної діагностики органів черевної порожнини й інтраабдомінальне оцінювання стану защемленого в ділянці грижі органа (крім можливих негативних ризиків за пріоритетно розробленою шкалою прогнозування лапароскопічних втручання);

2. обов'язкове інтраопераційне оцінювання грижової води за допомогою проби Рівальта, реакції Морица, етанолової проби;

3. обов'язкове інтраопераційне (інтраабдомінальне лапароскопічне чи відкрите) інструментальне оцінювання стану защемленого органа.

Відрізнялася також лікувальна тактика, що передбачала обов'язкове застосування комплексної програми fast-track (крім об'єктивних протипоказань) і розширення показань до застосування лапароскопічних втручання.

Під час роботи дотримувалися морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України. Клініко-діагностичний алгоритм передбачав застосування лабораторних, інструментальних і біохімічних методів дослідження.

Статистично результати опрацювали, застосувавши методи варіаційної статистики та програмне забезпечення Microsoft Office Professional 2013, Libre Office Calc на базі Microsoft Windows 10 Pro.

## Результати

Згідно з даними наукової літератури [9,10], мультидисциплінарний метод прискореного відновлення вперше описано в 1997 році, його запропоновано застосовувати лише під час планових операцій. В основі концепції – два терміни: «швидкий шлях в хірургії» (fast-track surgery – FTS) та «прискорене відновлення після хірургічних операцій» (enhanced recovery after surgery – ERAS) [11].

Розвиток нових технологій і їх впровадження в ургентну абдомінальну хірургію, а саме програми fast-track, обґрунтували необхідність перегляду окремих принципів і підходів у пацієнтів із защемленими грижами живота (ЗГЖ). Відомі принципи, за даними фахової літератури [12,13], стосуються всіх трьох етапів періопераційного лікування хворого. Втім, у нашому дослідженні в пацієнтів 2 групи (на відміну від 1 групи) застосовували такі компоненти комплексної програми fast-track:

- інформування пацієнта;
- відмова від механічного очищення товстого кишечника;
- відмова від премедикації опіоїдними анальгетиками;
- призначення пробіотиків перед операцією;
- використання регіонарної анестезії та анальгетиків короткої дії;
- контроль і рестрикція інфузії колоїдних і кристалоїдних розчинів до і під час операції;
- мініінвазивні оперативні доступи;
- запобігання гіпотермії під час і після операції;
- призначення високих концентрацій кисню до операції;
- максимальне зменшення використання опіоїдних анальгетиків;
- відмова від рутинної установки в черевну порожнину дренажів;
- обґрунтоване видалення сечового, центрального венозного та епідурального катетерів, дренажів;
- призначення прокінетиків у післяопераційному періоді;

**Таблиця 1.** Вид та обсяг хірургічних втручань у пацієнтів із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа

Хірургічне втручання	Підгрупи хворих	
	1-А підгрупа	2-А підгрупа
Защемлені грижі пахвинно-стегнової ділянки		
Лапароскопічна алогерніопластика TAPP (+ резекція чепця)	48 (22 + {26})	192 (150 + {42})
Герніотомія, алогерніопластика (за Ліхтенштейном), (+ резекція чепця)	127 (120 + {7})	20 (8+{12})
Герніотомія, аутогерніопластика, (+ резекція чепця)	57 (7 + {50})	20 (7+{13})
Лапаротомія, герніотомія, аутогерніопластика, (+ резекція чепця)	6 (2 + {4})	1 ({1})
Защемлені вентральні грижі	1-Б підгрупа	2-Б підгрупа
Лапароскопічна алогерніопластика	6	33
Лапароскопічна дислокація органів, алогерніопластика, резекція чепця, фундоплікація (защемлена грижа СОД)	–	2
Лапароскопічна дислокація органів, аутогерніопластика, резекція чепця, фундоплікація (защемлена грижа СОД)	–	7
Лапароскопічна аутогерніопластика	1	4
Лапаротомна алогерніопластика onlay, (+ резекція чепця)	16 (14 + {2})	8 (6 + {2})
Лапаротомна алогерніопластика sublay, (+ резекція чепця)	26 (23 + {3})	58 (40 + {18})
Лапаротомна алогерніопластика inlay, (+ резекція чепця)	4 (4)	2 (1 + {1})
Лапаротомна аутогерніопластика, (+ резекція чепця)	38 (29 + {9})	4 (2 + {2})
Лапаротомна аутогерніопластика + резекція чепця, фундоплікація (защемлена грижа СОД)	9	–
Лапаротомна + ауторафія + резекція чепця	–	2
Загалом	338	353

{Кількість випадків із резекцією органа}.

**Таблиця 2.** Результати застосування шкали ВАШ у пацієнтів із ЗГЖ без резекції порожнистого органа (бали)

Стан хворого	Термін після операції (доби)	1-А підгрупа	2-А підгрупа	1-Б підгрупа	2-Б підгрупа
У спокої	6 год	7,82 ± 0,54	6,52 ± 0,57 p*	8,67 ± 0,77	7,53 ± 0,39 p1*
	18	7,24 ± 0,56	5,53 ± 0,46 p*	8,37 ± 0,63	7,56 ± 0,62 p1**
	36	4,57 ± 0,38	2,61 ± 0,24 p**	7,34 ± 0,59	6,64 ± 0,44 p1*
	48	3,39 ± 0,38	1,43 ± 0,15 p**	6,98 ± 0,54	6,12 ± 0,53 p1*
	72	2,24 ± 0,14	1,14 ± 0,36 p*	6,34 ± 0,57	5,22 ± 0,51 p1**
При покашлюванні	6 год	8,63 ± 0,64	7,14 ± 0,64 p*	9,18 ± 0,82	7,82 ± 0,56 p1**
	18	8,35 ± 0,66	6,42 ± 0,56 p**	9,26 ± 0,53	7,93 ± 0,66 p1*
	36	5,92 ± 0,51	3,18 ± 0,31 p**	7,94 ± 0,52	7,44 ± 0,48
	72	3,55 ± 0,31	1,62 ± 0,33 p**	6,84 ± 0,49	6,32 ± 0,56

\*: p < 0,05; \*\*: p < 0,01; p: вірогідність порівняно з даними 1-А підгрупи; p1: вірогідність порівняно з даними 1-Б підгрупи.

- призначення раннього післяопераційного ентельного харчування;
- рання активізація пацієнта;
- відмова від необґрунтованих гемотрансфузій.

Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів із ЗГЖ без резекції порожнистого органа показав істотні розбіжності, що пов'язані з різною міжгруповою тактикою, щодо обсягу та виду хірургічних втручань (табл. 1).

У пацієнтів 1-А підгрупи з защемленими грижами пахвинно-стегнової ділянки віддавали перевагу алогерніопластиці за Ліхтенштейном – 127 хворих (7 випадків із резекцією чепця), лапароскопічне TAPP втручання виконали у 48 пацієнтів (26 випадків із резекцією чепця). Крім того, у 63 оперованих (12 осіб із защемленою стегновою грижею) застосували аутогерніопластику. При защемленій вентральній грижі лише у 6 пацієнтів 1-Б підгрупи виконали лапароскопічну алогерніопластику, ще в 1 хворого – лапароскопічну аутогерніопластику. Алогерніопластику здійснили 46 хворим: у 26 випадках застосовували методику sublay, у 17 – onlay, у 4 пацієнтів – inlay. Аутогерніопластика застосована в 38 пацієнтів (9 випадків із резекцією чепця). Якщо виявляли защемлену грижу стравохідного отвору діафрагми (в 9 пацієнтів), аутогерніопластику та фундоплікацію здійснювали лише через лапаротомний доступ.

Удосконалення діагностико-лікувальної тактики у пацієнтів 2-А підгрупи сприяло суттєвому збільшенню лапароскопічних хірургічних втручань порівняно з 1-А підгрупою. В 192 хворих 2-А підгрупи (42 випадки з резекцією чепця) з защемленою грижею пахвинно-стегнової ділянки застосовано методику TAPP, лише у 20 пацієнтів, які мали протипоказання до лапароскопічних втручань, виконали алогерніопластику за Ліхтенштейном, у 21 випадку з об'єктивних причин здійснили аутогерніопластику.

У хворих 2-Б підгрупи із защемленою вентральною грижею також за обґрунтованої можливості розширювали показання до застосування лапароскопічних операцій, що виконали 46 пацієнтам: 35 хворим – лапароскопічну алогерніопластику (2 випадки з резекцією чепця), 9 оперованим із защемленою грижею стравохідного отвору діафрагми здійснили лапароскопічну герніопластику з адекватною транспозицією защемлених органів, у 4 випадках під час лапароскопічного втручання виконали аутогерніопластику, оскільки виявили невеликий грижовий дефект черевної стінки. У 68 хворих із защемленими вентральними грижами використали алогерніопластику, перевагу віддавали методиці sublay (58 пацієнтів), але особливості клінічної ситуації стала підставою до застосування у 8 випадках методики onlay, у 2 – inlay. У 6 хворих 2-Б підгрупи з защемленою вентральною грижею застосували аутогерніопластику, оскільки виявили об'єктивні протипоказання.

Результати зіставлення наслідків хірургічного лікування пацієнтів 1 і 2 груп показали: fast-track технологія застосована лише у 48 (20,25 %) хворих 1-А підгрупи з защемленими грижами пахвинно-стегнової ділянки та 6 (6,00 %) пацієнтів 1-Б підгрупи з защемленими вентральними грижами. Дотримання пріоритетної діагностико-лікувальної тактики дало змогу застосувати fast-track технологію в 192 (82,05 %) пацієнтів 2-А підгрупи з защемленими грижами пахвинно-стегнової ділянки та у 46 (38,33 %) хворих 2-Б підгрупи з защемленими вентральними грижами.

Застосування у пацієнтів 2 групи програми fast-track сприяло зменшенню больового синдрому в післяопераційному періоді (табл. 2). Це виявили, зіставивши результати оцінювання стану пацієнтів обох груп за шкалою ВАШ у спокої. Аналіз результатів динамічного моніторингу протягом перших 4 діб показав: у пацієнтів



1-А підгрупи з защемленою грижею пахвинно-стегнової ділянки через 6 годин після хірургічного втручання стан у спокої за шкалою ВАШ відповідав  $7,82 \pm 0,54$  бала, а в пацієнтів 2-А підгрупи –  $6,52 \pm 0,57$  бала. Аналогічну тенденцію спостерігали і для пацієнтів 1-Б та 2-Б підгруп із защемленими вентральними грижами.

Аналіз наведених у таблиці 2 даних щодо зіставлення больової реакції в різних підгрупах і при різній локалізації защемлених вентральних гриж без резекції порожнистого органа свідчить про зменшення больової реакції за шкалою ВАШ у спокої саме в пацієнтів 2 групи протягом щонайменше чотирьох діб спостереження в післяопераційному періоді. Це підтверджує ефективність селективного застосування у них лікувальної тактики, а саме програми fast-track.

## Обговорення

У клінічній практиці, за відомостями фахової літератури [14,15], для оцінювання результатів хірургічного лікування пацієнтів із різною ургентною патологією застосовують аналіз післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien-Dindo (2004). Результати оцінювання за цією шкалою наведено у таблиці 3. У пацієнтів 1-А підгрупи з защемленими грижами пахвинно-стегнової ділянки ускладнення I ступеня діагностували в 8 випадках, II ступеня – у 3, III ступеня – у 18, IV ступеня – в 14, V ступеня – в 8 випадках. Загалом виявили 51 (21,52 %) ускладнень. Перебіг післяопераційного періоду в пацієнтів 1-Б підгрупи з защемленими вентральними грижами супроводжувався ускладненнями I ступеня в 3 хворих, II ступеня – в 1, III ступеня – у 17, IV ступеня – в 5 хворих, V ступеня – у 6 випадках. Загальна кількість ускладнень – 32 (32 %).

У хворих із защемленими грижами пахвинно-стегнової ділянки 2-А підгрупи ускладнення I ступеня виявили в 5 випадках, II ступеня – в 1, IV ступеня – в 14, V ступеня – в 4 хворих; загальна кількість – 24 (10,26 %). У пацієнтів 2-Б підгрупи із защемленими вентральними грижами в післяопераційному періоді ускладнення I та II ступенів виявили в 4 випадках, IV ступеня – у 8, V ступеня – в 3 випадках. Загальна кількість ускладнень в післяопераційному періоді – 15 (12,5 %).

Аналіз віддалених результатів оцінювання хронічного болю в пацієнтів, які оперовані з приводу ЗГЖ без резекції порожнистого органа, за шкалою sf-IPQ показав істотні розбіжності між 1 та 2 групою (табл. 4). Так, у пацієнтів 1-А підгрупи, оперованих із приводу защемленої грижі пахвинно-стегнової ділянки, хронічний біль за шкалою sf-IPQ через 3 місяці становив  $1,07 \pm 0,11$  бала, через 6 місяців  $0,73 \pm 0,08$  бала, через 12 місяців –  $0,34 \pm 0,03$  бала. У хворих 2-А підгрупи з такою самою локалізацією защемлених гриж визначили вірогідно кращі результати, адже через 3 місяці хронічний біль характеризувався лише  $0,62 \pm 0,09$  бала, через 6 місяців –  $0,41 \pm 0,14$  бала, через 1 рік –  $0,11 \pm 0,07$  бала.

Оцінювання післяопераційної реабілітації пацієнтів 1-Б підгрупи, котрі оперовані з приводу защемлених вентральних гриж, за шкалою sf-IPQ показало: хронічний біль через 3 місяці характеризувався  $2,09 \pm 0,17$  бала, через 6 місяців –  $1,54 \pm 0,12$  бала, через 12 місяців –  $0,69 \pm 0,08$  бала. Різниця статистично вірогідна

**Таблиця 3.** Характер та особливості післяопераційних ускладнень у пацієнтів, оперованих із приводу ЗГЖ без резекції порожнистого органа, за шкалою Clavien-Dindo

Ступені	1-А підгрупа	2-А підгрупа	1-Б підгрупа	2-Б підгрупа
I	8	5	3	3
II	3	1	1	1
III-A	9	-	6	-
III-B	9	-	11	-
IV-A	9	10	3	5
IV-B	5	4	2	3
V	8	4	6	3
Загалом	51	24	32	15
%	21,52	10,26	32	12,5

**Таблиця 4.** Оцінювання хронічного болю в післяопераційному періоді в пацієнтів, оперованих з приводу ЗГЖ без резекції порожнистого органа, за шкалою sf-IPQ

Термін після операції, місяці	1-А підгрупа	2-А підгрупа	1-Б підгрупа	2-Б підгрупа
3	$1,07 \pm 0,11$	$0,62 \pm 0,09$ p**	$2,09 \pm 0,17$	$1,24 \pm 0,16$ p1*
6	$0,73 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,14$ p*	$1,54 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,06$ p1**
12	$0,34 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,07$ p*	$0,69 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,04$ p1**

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; p: вірогідність порівняно з даними 1-А підгрупи; p1: вірогідність порівняно з даними 1-Б підгрупи.

порівняно з параметрами пацієнтів 2-Б підгрупи, у яких хронічний біль через 3 місяці становив  $1,24 \pm 0,16$  бала, через 6 місяців –  $0,75 \pm 0,06$  бала, через 12 місяців –  $0,32 \pm 0,04$  бала.

## Висновки

1. Розширення показань до застосування fast-track технологій у хворих із защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа 2 групи дало змогу їх здійснити у 238 (67,23%) випадках, а в 1 групі їх застосували лише у 54 (16,02%) хворих.

2. Запропонована діагностико-лікувальна тактика в пацієнтів 2 групи з защемленими грижами живота без резекції порожнистого органа, на відміну від пацієнтів 1 групи, сприяла збільшенню в них кількості виконаних лапароскопічних операцій (з 16,27 % до 67,42 %), це супроводжувалося зменшенням післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien-Dindo з 24,56 % до 11,05 % випадків.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у оцінюванні можливості застосування різних синтетичних алотрансплантатів у невідкладній герніохірургії, а також розробленні нових підходів до періопераційного лікування пацієнтів із защемленими грижами живота.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Розробка та вдосконалення діагностико-лікувальної тактики у хворих з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, що ускладнилися перитонітом», держреєстрація № 0118U001029 (2018–2021).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 31.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2023

#### Відомості про авторів:

Слонєцький Б. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2049-5894](https://orcid.org/0000-0002-2049-5894)

Вербицький І. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3388-5012](https://orcid.org/0000-0003-3388-5012)

Коцюбенко В. О., аспірант каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0009-0008-5050-3825](https://orcid.org/0009-0008-5050-3825)

#### Information about the authors:

Slonetskyi B. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Verbitskyi I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kotsiubenko V. O., MD, Postgraduate student of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

#### References

- [1] Kennedy, C. A., Shipway, D., & Barry, K. (2022). Frailty and emergency abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 20(6), e307-e314. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.11.009>
- [2] Nan, Y., Zhang, Z., Zhang, J., Jiang, B., Zhu, Y., & Zhang, L. (2022). Role of CT Images in the Diagnosis of Common Acute Abdominal Diseases in General Surgery. *Journal of healthcare engineering*, 2022, 5732357. <https://doi.org/10.1155/2022/5732357>
- [3] Anastasiu, M., Şurlin, V., & Beuran, M. (2021). The Management of the Open Abdomen – A Literature Review. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 116(6), 645-656. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.6.645>
- [4] Goldstone, R. N., & Steinhagen, R. M. (2019). Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease. *The Surgical clinics of North America*, 99(6), 1141-1150. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.007>
- [5] Parker, S. G., Mallett, S., Quinn, L., Wood, C. P. J., Boulton, R. W., Jamshaid, S., Erotocritou, M., Gowda, S., Collier, W., Plumb, A. A. O., Windsor, A. C. J., Archer, L., & Halligan, S. (2021). Identifying predictors of ventral hernia recurrence: systematic review and meta-analysis. *BJS open*, 5(2), zraa071. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa071>
- [6] Bermdsen, M. R., Gudbjartsson, T., & Bermdsen, F. H. (2019). Inguinal hernia – review. *Laeknabladid*, 105(9), 385-391. <https://doi.org/10.17992/lbj.2019.09.247>
- [7] Huang, T., Wang, J., Chen, Y., Ye, Z., Fang, Y., & Xia, Y. (2022). Knowledge, attitude and application towards fast track surgery among operating room paramedics: a cross-sectional study. *BMC health services research*, 22(1), 1401. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08817-2>
- [8] van Beekum, C., Stoffels, B., von Websky, M., Ritz, J. P., Stinner, B., Post, S., Schwenk, W., Kalff, J. C., & Vilz, T. O. (2020). Implementierung eines Fast-Track-Programmes: Herausforderungen und Lösungsansätze [Implementation of a fast track program: Challenges and solution approaches]. *Der Chirurg: Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 91(2), 143-149. [in German]. <https://doi.org/10.1007/s00104-019-1009-y>
- [9] Kleinschmidt S. (2023). Auf der "Schnellspur" zu verbesserter Erholung und Rehabilitation nach operativen Eingriffen: Update zu „Fast-track“-Konzepten in der operativen Medizin [In the "fast lane" to improved recovery and rehabilitation after surgical interventions: Update on fast-track concepts in operative medicine]. *Die Anaesthesiologie*, 72(2), 79-80. <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01236-2>
- [10] Schäfer, S. T., & Andres, C. (2023). Update zu „Fast-track“-Konzepten in der operativen Medizin: Verbessertes Outcome und höhere Patientenzufriedenheit durch interdisziplinäre, multimodale Behandlungsansätze [Update on fast-track concepts in operative medicine: Improved outcome and higher patient satisfaction through interdisciplinary multimodal treatment concepts]. *Die Anaesthesiologie*, 72(2), 81-88. <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01234-4>
- [11] Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia*, 78(5), 606-617. <https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
- [12] Kehlet, H. (2011). Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's archives of surgery*, 396(5), 585-590. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0790-y>
- [13] Gillis, C., Ljungqvist, O., & Carli, F. (2022). Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review. *British journal of anaesthesia*, 128(3), 434-448. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.12.007>
- [14] Khan, M. T., Akhtar, T., Yasin, M. A., Chaudhary, N. A., Sadiq, A., & Tameez Ud Din, A. (2021). A survey of perioperative complications with Clavien-Dindo classification: A cross-sectional study. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 71(2(A)), 572-574. <https://doi.org/10.47391/JPMA.418>
- [15] Bolliger, M., Kroehnert, J. A., Molineux, F., Kandioler, D., Schindl, M., & Riss, P. (2018). Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *European surgery: ACA: Acta chirurgica Austriaca*, 50(6), 256-261. <https://doi.org/10.1007/s10353-018-0551-z>

## Визначення показань до раннього хірургічного лікування хворих із розривом аневризм передньої сполучної артерії

I. O. Шкіль <sup>1</sup>, V. I. Смолянка <sup>2</sup>, K. Yu. Дейніченко <sup>3</sup>

<sup>1</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна, <sup>2</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна, <sup>3</sup>КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

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

**Мета роботи** – проаналізувати та визначити оптимальні показання до мікрохірургічних оперативних втручань у найкоротші терміни після виникнення субарахноїдального крововиливу для запобігання повторному розриву аневризм передньої сполучної артерії (ПСА) та крововиливів із них.

**Матеріали та методи.** Здійснили дослідження за участю 280 пацієнтів з аневризмами судин головного мозку, у 98 (40 %) хворих (48 чоловіків і 50 жінок) діагностували аневризми ПСА; їх залучили в основну групу пацієнтів. Вік пацієнтів з аневризмами ПСА – від 20 до 72 років (середній вік –  $47,8 \pm 11,0$  року). Верифікацію аневризм здійснили за допомогою комп'ютерної томографії судин голови та шиї (комп'ютерний томограф Toshiba «Astelion», 2016 року випуску, № 4CC162106), селективної церебральної ангіографії (ангіографічна установка General Energy Optima IGS 330, 2019 року випуску, № 80071260314) та МРТ ангіографії судин головного мозку (i\_Open 0,36 T, 2005 року випуску, № Toc102633006). Церебральну гемодинаміку дослідили методом транскраніальної доплерографії (ультразвукова діагностична система «Philips HD7», 2014 року випуску, № 69935).

**Результати.** У перші три доби після виникнення субарахноїдального крововиливу в стаціонар надійшли 18 (18 %) пацієнтів із розірваними аневризмами цієї локалізації, протягом 4–8 доби – 62 (62 %), 9–14 доби – 12 (12 %), пізніше ніж 14 доба – 6 (6 %) хворих. Мікрохірургічне кліпування аневризм ПСА здійснили всім 98 пацієнтам. У двох пацієнтів через виражений набряк головного мозку оперативне втручання закінчилося декомпресивною трепанацією черепа. Результати хірургічного лікування оцінювали за шкалою наслідків Ренкіна під час виписки зі стаціонара. Результати оцінювання: у 65 (65 %) пацієнтів – хороший; у 18 (18 %) – помірна інвалідизація; у 4 (4 %) – істотна інвалідизація. Померли 11 (11 %) пацієнтів.

**Висновки.** Результати лікування хворих із розривом аневризм ПСА вірогідно залежали від факторів, що підвищують ризик повторного розриву: наявності внутрішньомозкової гематоми значного об'єму, індекс аневризми понад 2, багатокамерна аневризма.

### Ключові слова:

розрив аневризм ПСА, набряк мозку, внутрішньомозкова гематома, мікрохірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 235-240

\*E-mail: shkil\_08@ukr.net

## Determination of indications for early surgical treatment in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms

I. O. Schkil, V. I. Smolanka, K. Yu. Deinichenko

**Aim.** To analyze and determine the optimal indications for microsurgical operative interventions in the shortest possible time from the subarachnoid hemorrhage onset to prevent anterior communicating artery (AcomA) aneurysm re-rupture and bleeding.

**Materials and methods.** 280 patients with brain aneurysms were examined at the Uzhhorod Regional Center of Neurosurgery and Neurology and the City Hospital of Urgent and Emergency Medical Care under Zaporizhzhia City Council. Among them, 98 patients (48 males and 50 females) were diagnosed with AcomA aneurysms. The age of patients with AcomA aneurysms was from 20 to 72 years (mean age  $47.8 \pm 11.0$  years). Aneurysms were verified using head and neck computed tomography angiography (a Toshiba Astelion scanner, 2016, No. 4CC162106), selective cerebral angiography (an angiography system General Energy Optima IGS 330, 2019, No. 80071260314), and brain magnetic resonance angiography (an i\_Open 0,36 T magnetic resonance tomograph, 2005, No. Toc102633006). Cerebral hemodynamics was assessed using transcranial dopplerography ("Philips HD7" ultrasound diagnostic system, 2014, No. 69935).

**Results.** In the first three days after the onset of subarachnoid hemorrhage, 18 (18 %) patients were admitted with ruptured aneurysms of this location, 62 (62 %) within 4–8 days, 12 (12 %) patients within 9–14 days, later than 14 days – 6 (6 %). All 98 patients underwent microsurgical clipping of AcomA aneurysms. Due to severe cerebral edema, decompressive craniectomy was performed in two patients. The results of surgical treatment were evaluated according to the modified Rankin scale at the time of hospital discharge and were as follows: in 65 (65 %) patients – good; in 18 (18 %) – moderate disability; in 4 (4 %) – serious disability. 11 (11 %) patients died.

**Conclusions.** The treatment outcomes in patients with ruptured AcomA aneurysms were significantly dependent on factors related to increased risk of re-rupture: the presence of large-sized intracerebral hematoma, the aneurysm index exceeding 2, and multi-chamber aneurysm.

### Key words:

AcomA aneurysm, cerebral aneurysm, brain swelling, intracerebral hematoma, microsurgical treatment.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 235-240

Патогенез внутрішньочерепних аневризм вичерпно не вивчений і є предметом досліджень, що продовжуються. Поширеність аневризм головного мозку становить 0,2–7,0 % у популяції [1]. Завдяки доступності сучасних методів діагностики все частіше виявляють нерозірвані

аневризми. Розташування аневризм уздовж різних внутрішньочерепних артерій нерівномірне; це, імовірно, пов'язано з місцевою гемодинамікою кровотоку. Переважна більшість аневризм (85–95 %) локалізуються в передній частині церебрального артеріального кола.

Найбільшу кількість становлять аневризми передньої сполучної артерії (30–35 %), аневризми середньої церебральної артерії – майже 20 %, далі – аневризми внутрішньої сонної артерії [2].

Передня сполучна артерія (ПСА) – одне з найпоширеніших місць для такого типу судинних дефектів, що, як правило, є ураженнями, які клінічно не виявляються, здебільшого їх діагностують за субарахноїдальним крововиливом (майже 40 % випадків) [3].

Зважаючи на це, актуальним залишається визначення показань до раннього хірургічного лікування хворих із розривом аневризм ПСА.

## Мета роботи

Проаналізувати та визначити оптимальні показання до мікрохірургічних оперативних втручань у найкоротші терміни після виникнення субарахноїдального крововиливу для запобігання повторному розриву ПСА та крововиливів із них.

## Матеріали і методи дослідження

Протягом 2008–2019 років в Ужгородському обласному центрі нейрохірургії та неврології та у КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя) обстежили 280 пацієнтів з аневризмами судин головного мозку. У 98 (40 %) хворих (48 чоловіків і 50 жінок) діагностували аневризми ПСА. Вік пацієнтів з аневризмами ПСА – від 20 до 72 років (середній вік –  $47,8 \pm 11,0$  року). Хворих прооперували з приводу і розірваних аневризм ПСА в гострий і холодний періоди крововиливу, і нерозірваних аневризм цієї локалізації.

Усім пацієнтам із субарахноїдальним крововиливом, причиною якого був розрив аневризм ПСА, згідно з клінічними протоколами надання невідкладної медичної допомоги хворим з геморагічним інсультом виконали комп'ютерну томографію головного мозку (комп'ютерний томограф Toshiba «Astelion», 2016 року випуску, № 4СС162106). На знімках визначали вираженість субарахноїдального крововиливу, об'єм внутрішньомозкової інсульто-гематоми, зону перифокального набряку, наявність оклюзійної гідроцефалії.

Локалізацію аневризми визначали за даними комп'ютерної ангіографії (КТА), МР-ангіографії та/або церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА). Під час комп'ютерної ангіографії використовували йодовмісний контрастний засіб томогексол 350 (містить 350 мг/мл йоду) в разовій дозі 75–10 мл. КТ-ангіографію судин голови і шиї виконали 80 (82 %) пацієнтам, іншим здійснили МР-ангіографію. Крім КТ-ангіографії 32 (32,6 %) хворим виконали ЦСА для визначення тактики хірургічного втручання, уточнення локалізації мішкоподібної аневризми, спрямованості й ширини її шийки, а також діагностики ангіоспазму. Для оцінювання тяжкості крововиливу й імовірності виникнення вазоспазму застосували шкалу Fisher (1980) [4].

Більшість пацієнтів із розривом аневризм ПСА під час госпіталізації, за даними комп'ютерної томографії, мали середній або тяжкий ступінь субарахноїдального крововиливу (шкала Fisher II–IV). Зазначимо, що результати КТ головного мозку не завжди відповідали загаль-

ному клінічному стану пацієнтів на час госпіталізації. Наприклад, під час оцінювання первинної КТ головного мозку за шкалою Fisher встановили IV бали, але пацієнт мав лише загальномоозкові симптоми (головний біль, нудоту, блювання, запаморочення, світлобоязнь), а в разі оцінки за шкалою Fisher II у пацієнтів часто визначали виражені розлади свідомості.

Селективну ангіографію судин головного мозку за методом Сельдингера виконали 48 пацієнтам під час надходження на ангіографі General Energy під місцевим знеболенням. Протипоказання до ангіографічного обстеження – тяжкий стан пацієнтів із розладами дихання і гемодинаміки. В разі вираженого психомоторного збудження призначали внутрішньовенну седацію.

Під час досліджень та аналізу ангіограм оцінювали такі параметри: форма та розмір аневризми, наявність шийки та місце її відходження від материнської судини, спрямованість купола аневризми від ПСА, кількість камер аневризми, наявність і вираженість ангіоспазму, розміщення аневризми на сегментах А1 або А2, А3, «індекс аневризми» – відношення двох перпендикулярних максимальних розмірів (рис. 1).

Важливу роль для визначення тактики лікування та планування мікрохірургічного втручання, встановлення термінів втручання відіграло оцінювання ангіоспазму за результатами ангіографії. Наявність і вираженість ангіоспазму оцінювали на ділянках А1, А2 ПМА, СМА і ВСА з обох боків. Ангіоспазм вважали вираженим, якщо його виявляли у трьох і більше сегментах.

Дослідження церебральної гемодинаміки виконали 79 пацієнтам методом транскраніальної доплерографії приладом Philips HD7. Для локації церебральних артерій застосували датчик з частотою 2 МГц і стандартну методику з використанням темпорального вікна. Під час виконання транскраніальної доплерографії (ТКДГ) магістральних артерій голови та шиї, інтерпретації її результатів керувалися методологічним принципом, що запропонований Ю. М. Нікітіним (1989); оцінювали наявність, ступінь і поширеність ЦВС. Порівнювали лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) в артеріях основи мозку здорових осіб різних вікових груп за класифікатором П. Шотекова (1989) з такою в пацієнтів, розраховували індекс Ліндегарда (ІЛ).

Результати мікрохірургічного лікування оцінювали за шкалою наслідків Глазо під час виписки зі стаціонара (Glasgow Outcome Scale) [5], що визначає якість життя пацієнта після субарахноїдального крововиливу та оперативного лікування. Оцінювання враховує соціальну активність і залишкові психічні, неврологічні розлади.

Статистично результати опрацювали за допомогою статистичної програми R, версія 4.0.0, що поширюється за вільною ліцензією GNU General Public License 3, а також програми Microsoft Office Excel 2007.

## Результати

Під час аналізу результатів мікрохірургічного лікування розірваних аневризм ПСА встановили, що відтерміновані операції мали сприятливіші наслідки, ніж хірургічні втручання, здійснені в перші дні від дебюту кровотечі з аневризми. Це зумовлено регресом спазму церебральних артерій, зменшенням набряку головного мозку в

періоді перед операцією. Також мікрохірургічні маніпуляції на менш набряклому мозку більш м'які, тракція частин головного мозку при доступі до аневризми ПСА незначна, що не спричиняло розвиток значної кількості постопераційних ішемічних пошкоджень. Однак тактика вичікування при мікрохірургічному лікуванні призводила до збільшення ризику повторних кровотеч з аневризми, що спостерігали в 15 % пацієнтів.

Повторний розрив аневризми ПСА був одним із найбільш значущих негативних факторів, що впливали на результати лікування. Після повторного розриву стан пацієнтів ставав тяжчим через поширення ангіоспазму, збільшення розмірів внутрішньомозкових гематом і дислокації серединних структур, а також внаслідок більших внутрішньощуночкових крововиливів. Тому доцільно визначити хворих із високим ризиком виникнення повторного розриву аневризм ПСА, яким слід здійснювати мікрохірургічні оперативні втручання в короткі терміни після субарахноїдального крововиливу. У зв'язку з цим проаналізували основні фактори ризику повторного розриву аневризм ПСА та крововиливів із них.

Ризик повторного розриву аневризм ПСА не залежав від статі пацієнтів, тобто аневризми повторно виникали з майже однаковою частотою в чоловіків і жінок ( $\chi^2 = 0$ ,  $p = 1$ ). Повторний розрив зафіксували в 15 (15 %) пацієнтів: у 7 (14 %) чоловіків і 8 (16 %) жінок; уникнули повторного розриву аневризми 41 (86 %) чоловік і 42 (84 %) жінки, загалом 83 (85 %) пацієнти.

Ризик повторного розриву аневризм ПСА не пов'язаний також із віком пацієнтів. З-поміж трьох пацієнтів вікової групи 20–30 років в 1 (33 %) випадку зафіксовано повторний розрив аневризми, у 2 (67 %) його не було. З 12 пацієнтів вікової групи 31–40 років повторний розрив аневризми діагностували в 2 (17 %) випадках, у 10 (83 %) розриву не було. У віковій групі 41–50 років було 32 хворих, у 4 (13 %) із них виявили повторний розрив, у 28 (87 %) – не зафіксовано. Вікова група 51–60 років складалася з 37 пацієнтів, із них у 5 (14 %) був повторний розрив аневризми, у 32 (86 %) – не було. Серед 14 пацієнтів, вік яких становив понад 60 років, у 3 (21 %) осіб трапився повторний розрив аневризми, і в 11 (79 %) випадках – ні. Загалом у 85 % пацієнтів не було повторного розриву, у 15 % такі випадки зафіксували.

У результаті дослідження зробили висновок, що такі характеристики, як вік і стать не впливали на частоту повторних крововиливів з аневризм ПСА. Тому демографічні особливості пацієнтів не слід враховувати під час оцінювання показань до раннього мікрохірургічного втручання з приводу закриття МА.

За допомогою ангіографії, яку виконали пацієнтам під час надходження на стаціонарне лікування, вивчили зв'язок між частотою повторних розривів і такими характеристиками: кількість камер, розмір, наявність шийки аневризми, спрямованість куполу аневризми та її індекс.

Встановили достовірну залежність між повторним розривом аневризми та кількістю її камер ( $\chi^2 = 12,72$ ,  $p = 0,00036$ ). Повторні розриви багатокamerних аневризм відбувались у 4,2 раза частіше, ніж однокамерних. Так, з-поміж 79 випадків однокамерних аневризм повторний розрив відбувся у 7 (10 %) пацієнтів, не зафіксовано – у 72 (90 %). При багатокamerних аневризмах, що

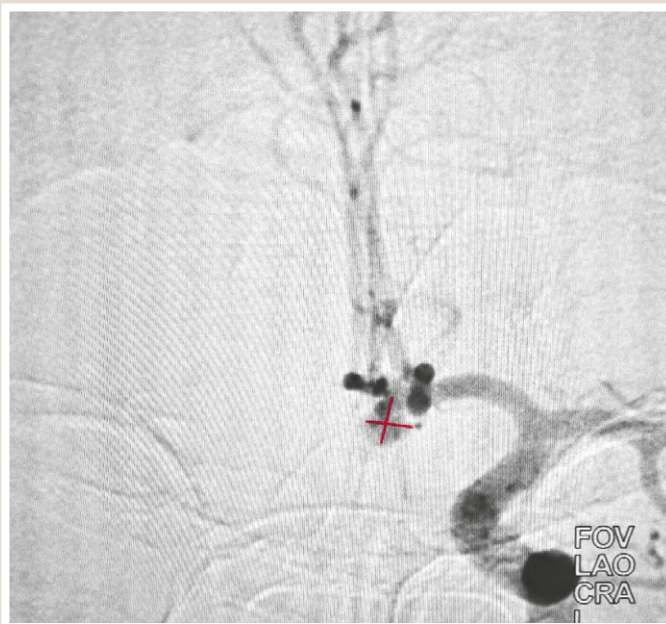


Рис. 1. Дигітальна субтракційна ангіографія. Пряма проекція. Мішкоподібна аневризма ПСА. Два максимальних перпендикулярних розміри аневризми позначено червоними лініями.

діагностовані в 19 пацієнтів, у 8 (42 %) випадках відбувся повторний розрив, у 11 (58 %) – ні.

Частота повторних крововиливів з аневризми ПСА не залежала від розмірів. Повторні розриви великих і гігантських аневризм відбувались з однаковою частотою ( $\chi^2 = 0,002$ ,  $p = 0,969$ ).

Аневризми розміром менше ніж 15 мм виявили в 82 пацієнтів, із них у 12 (15 %) трапився повторний розрив, у 70 (85 %) випадках його не виявили. У 16 пацієнтів діагностували аневризми розміром  $\geq 15$  мм, серед них у 3 (18 %) хворих відбулися повторні розриви, у 13 (82 %) – ні.

Аневризми без шийки децю частіше виникали, ніж ті аневризми, в яких була виражена шийка, проте достовірного зв'язку між цими характеристиками не виявлено ( $\chi^2 = 0,42$ ,  $p = 0,517$ ). Аневризми з шийкою мали 75 пацієнтів, у 10 (14 %) із них відбувся повторний розрив, у 65 (86 %) його не діагностували. Разом із тим, серед 23 хворих, у котрих виявлено аневризми без шийки, у 18 (78 %) діагностовано повторний розрив, тільки у 5 (22 %) його не зафіксували.

Напрямок куполу аневризми, розміщеної на ПСА, не впливав на частоту повторних крововиливів ( $\chi^2 = 0,47$ ,  $p = 0,976$ ) (рис. 2).

Виявили статистично значущу залежність імовірності виникнення повторного крововиливу від індексу аневризми ( $\chi^2 = 1,55$ ,  $p = 0,0214$ ). Встановлено, що аневризми ПСА з індексом  $\geq 2$  частіше розривалися, ніж аневризми з меншим індексом. Якщо індекс аневризми становив  $< 2$ , що встановили у 67 хворих, повторний крововилив виник лише у 4 (6 %) випадках, а 63 (94 %) пацієнти не мали повторного крововиливу. З-поміж 31 хворого з індексом аневризми  $> 2$  у 5 (33 %) випадках виник повторний крововилив, у 26 (78 %) – ні.

Отже, частота розриву аневризм з індексом  $\geq 2$  у 5,5 раза вища, ніж аневризм з меншим індексом.

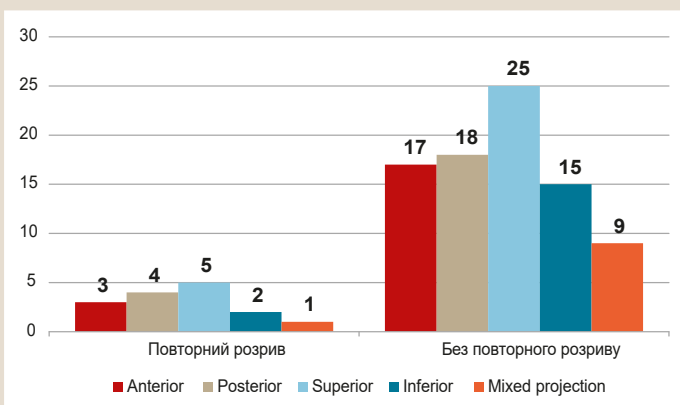


Рис. 2. Залежність виникнення повторного крововиливу від напрямку куполу аневризми ПСА.

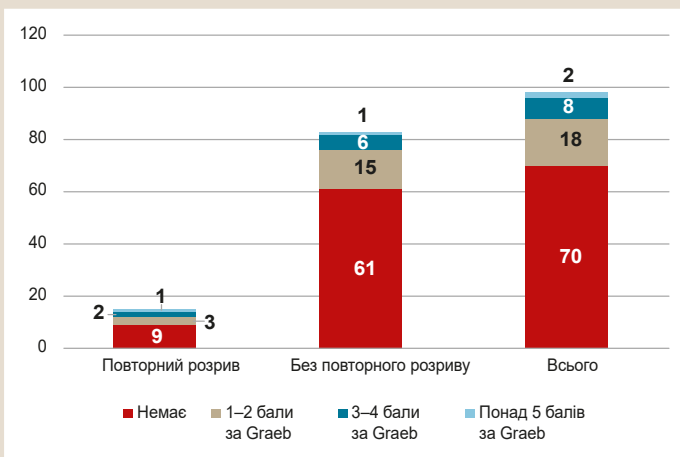


Рис. 3. Залежність повторного крововиливу від наявності і вираженості внутрішньоплощочкового крововиливу.

Таблиця 1. Залежність виникнення повторного крововиливу від поширеності ангіоспазму (за даними ангіографії)

Повторний розрив	Ангіоспазм			Кількість хворих
	Немає	Непоширений	Поширений	
Є	3 (14 %)	4 (22 %)	3 (38 %)	10 (21 %)
Немає	19 (86 %)	14 (78 %)	5 (62 %)	38 (79 %)
Загалом	22 (100 %)	18 (100 %)	8 (100 %)	48 (100 %)*

\*: кількість пацієнтів, яким здійснена церебральна ангіографія; аналіз таблиці зв'язаний за критерієм  $\chi^2$  та  $p$ .

Таблиця 2. Залежність виникнення повторного крововиливу від поширеності ангіоспазму (за даними ТҚДГ)

Повторний розрив	Ангіоспазм			Кількість хворих
	Немає	Непоширений	Поширений	
Є	4 (12 %)	5 (18 %)	4 (24 %)	12 (15 %)
Немає	30 (88 %)	23 (82 %)	13 (76 %)	67 (85 %)
Загалом	34 (100 %)	28 (100 %)	17 (100 %)	79 (100 %)*

\*: кількість пацієнтів, яким здійснили ТҚДГ; аналіз таблиці зв'язаний за критерієм  $\chi^2$  і  $p$ .

Під час роботи вивчили залежність частоти виникнення повторного крововиливу у хворих без внутрішньомозкової гематоми (ВМГ) і з такою різних розмірів. Зробили висновок, що чим більший об'єм гематоми, тим вища ймовірність повторного розриву аневризми ( $\chi^2 = 6,24$ ,  $p = 0,0441$ ).

3-поміж пацієнтів, яких обстежили, 68 осіб не мали внутрішньомозкової гематоми, у 26 випадках зафіксували ВМГ розміром 1–20 см<sup>3</sup>, ще 4 хворих мали гематоми більшого розміру. 3-поміж пацієнтів, котрі не мали ВМГ, лише у 7 (10 %) виник повторний розрив аневризми, у 61 (90 %) його не було. З 26 хворих, у котрих ВМГ мала розмір від 1 до 20 см<sup>3</sup>, у 6 (23 %) випадках виник повторний розрив, а у 2 (77 %) – ні. У 2 (50 %) пацієнтів із внутрішньомозковими гематомами розміром понад 20 см<sup>3</sup> виник повторний розрив, ще у 2 (50 %) не зафіксований.

Отже, наявність ВМГ об'ємом понад 20 см<sup>3</sup> збільшує ризик повторного розриву аневризми ПСА у 7 разів (із 7 % до 50 %).

Не виявили статистично значущу залежність між ризиком повторного крововиливу та наявністю, вираженістю внутрішньоплощочкового крововиливу ( $\chi^2 = 2,79$ ,  $p = 0,426$ ) (рис. 3).

Не встановили також статистично вірогідну залежність між ризиком повторного крововиливу та наявністю, вираженістю ангіоспазму ( $\chi^2 = 2,06$ ,  $p = 0,357$ ). Втім, аневризми ПСА з поширеним ангіоспазмом, за даними ангіографії, більш схильні до повторного розриву, ніж у пацієнтів без ангіоспазму (табл. 1).

Наявність і вираженість ангіоспазму при розривах аневризм ПСА дещо підвищували ризик повторного виникнення крововиливу. Проте не виявили статистично достовірну різницю між групами пацієнтів із вираженим ангіоспазмом та без нього ( $\chi^2 = 2,06$ ,  $p = 0,357$ ) (табл. 2).

Ґрунтуючись на результатах власного спостереження, зробили висновок, що ризик виникнення повторних крововиливів внаслідок розриву аневризм ПСА значно залежав від таких факторів: індекс аневризми  $\geq 2$ , багатокамерність аневризми, наявність ВМГ об'ємом понад 20 см<sup>3</sup>.

Фактори оцінювали на основі аналізу даних таблиць зв'язаності за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та за значеннями статистичної вірогідності  $p$ .

Розробили спосіб визначення клінічного прогнозу повторного розриву мішкоподібних аневризм ПСА, за яким пропонуємо оцінювати статистично значущі фактори ризику за допомогою певної кількості балів:

- індекс аневризми: до 1 – 0 балів; від 1 до 2 – 1 бал; понад 2 – 2 бали;
- кількість камер аневризми: однокамерна – 0 балів; багатокамерна – 2 бали;
- наявність та об'єм ВМГ: немає гематоми – 0 балів; об'єм гематоми менше ніж 20 см<sup>3</sup> – 1 бал; об'єм гематоми понад 20 см<sup>3</sup> – 2 бали.

Надалі хворих оцінюють за шестибальною шкалою, за якою 0 асоціюється з максимально позитивним результатом, а 6 – різко негативним результатом.

В усіх пацієнтів у післяопераційному періоді обрахували кількість балів. Повторні розриви аневризм діагностували у 15 (15 %) випадках. Ризик повторних крововиливів підвищувався зі збільшенням кількості балів за параметрами, що наведені. У хворих із сумою балів  $\geq 3$  ризик повторного розриву становив 4 %, і це значно менше, ніж у хворих із сумою балів 4 і більше, в котрих ризик повторного крововиливу з аневризми комплексу ПСА становив 46 % (табл. 3).

Виявили, що ризик повторного розриву аневризми зростає зі збільшенням тривалості доопераційного періоду. Тому розрахували середні терміни операцій в обох групах хворих. У пацієнтів із високим і низьким ризиком повторного розриву медіана розподілу термінів до операції становила 10 і 8 діб відповідно. Ці дві когорти хворих вірогідно не відрізнялися за тривалістю доопераційного періоду за критерієм Манна–Вітні. Отже, часовий фактор не впливає на визначення ступеня ризику. Враховуючи цю шкалу, можна визначити хворих із високим ризиком повторних розривів аневризм ПСА, яких необхідно оперувати в перші 4 доби після крововиливу. Шкала для визначення ризику виникнення повторного крововиливу внаслідок розриву аневризми ПСА наведена в таблиці 4.

## Обговорення

З удосконаленням методів дослідження, збільшенням доступності комп'ютерної томографії та ангіографії оцінювання морфологічних ознак аневризми передньої сполучної артерії стає більш поширеним. Визначення специфічних факторів, що пов'язані з розривом, дає вкрай необхідні настанови щодо лікування нерозірваних внутрішньочерепних аневризм.

Морфологічні фактори включають, але не обмежуються розміром аневризми, кількістю, формою, напрямом купола, співвідношенням шийки та купола, а також аневризми та судин, що оточують. Попередні дослідження дали суперечливі результати щодо морфологічних параметрів [6]. Показано, що ні ендоваскулярне, ні хірургічне лікування не можуть повністю усунути ризик рецидиву аневризми. Крім того, деякі аневризми не можуть бути безпечно повністю виключені через анатомію судин / дисплазію та наявність розгалужених, перфорантних артерій [7].

Прогнозування ризику розриву аневризм ПСА залишається складним. На думку деяких дослідників, морфологія аневризми, включаючи її розмір, співвідношення сторін, кути потоку та проєкцію аневризми, пов'язані з розривом аневризми ПСА. Однак ці результати є суперечливими, ймовірно, через специфічні визначення характеристик, різні методи візуалізації та недостатність розміру вибірки. Всебічне оцінювання морфологічних параметрів, що пов'язані з розривом аневризми ПСА, обмежене [8].

Під час дослідження, що здійснили, припустили: найсильнішими предикторами розриву ПСА є співвідношення розмірів, напрям купола та фенестрація. Ці фактори в багатьох дослідженнях визначають як передбачувальні для ймовірного розриву [9–12]. Тому, на нашу думку, саме їх слід ретельно вивчати, обираючи оптимальний час для здійснення хірургічного лікування ПСА.

## Висновки

Показаннями до раннього хірургічного лікування хворих із розривом аневризм ПСА для запобігання повторному розриву є:

– багатокамерність аневризми – раннє лікування показане хворим із аневризмою, що має кілька камер чи дивертикули;

**Таблиця 3.** Залежність повторного крововиливу від оцінки пацієнтів за шкалою, що розробили

Кількість балів	Кількість пацієнтів	Кількість розривів
0–3	72	3 (4 %)
≥4	26	12 (46 %)
Загалом	98	15 (15 %)

Аналіз таблиці зв'язаний за критерієм  $\chi^2 = 22,84$ ,  $p < 0,00001$ .

**Таблиця 4.** Шкала для визначення ризику повторного крововиливу у хворих з аневризмами ПСА

Фактори ризику	Бали
Індекс аневризми до 1	0
Індекс аневризми 1–2	1
Індекс аневризми більше ніж 2	2
Однокамерна аневризма	0
Багатокамерна аневризма	2
Немає гематоми	0
Внутрішньомозкова гематома об'ємом <20 см <sup>3</sup>	1
Внутрішньомозкова гематома об'ємом >20 см <sup>3</sup>	2

**0–2 бали:** низький ризик повторного розриву аневризми; **3–4 бали:** середній ризик повторного розриву аневризми; **5–6 балів:** високий ризик повторного розриву аневризми.

– індекс аневризми ПСА – його значення понад 2 істотно підвищує імовірність повторного розриву;

– наявність гематоми об'ємом більше ніж 20 см<sup>3</sup> є загрозливим фактором перебігу аневризматичної хвороби головного мозку.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні методів прогнозування ризику розриву аневризми ПСА за допомогою багатоваріантних моделей, що враховують різні фактори ризику, як-от вік, стать, розмір аневризми, інші медичні та генетичні характеристики.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.05.2023

Прийнято до друку / Accepted: 07.05.2023

## Відомості про авторів:

Шкіль І. О., лікар-нейрохірург вищої категорії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0009-0004-9979-1152](https://orcid.org/0009-0004-9979-1152)

Смоланка В. І., д-р мед. наук, професор, ректор ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7296-8297](https://orcid.org/0000-0001-7296-8297)

Дейніченко К. Ю., лікар-нейрохірург, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.

## Information about the authors:

Shkil I. O., MD, Neurosurgeon of Higher Attestation Category, Municipal Non-Commercial enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

Smolanka V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of the State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Deinichenko K. Yu., MD, Neurosurgeon, Municipal Non-Commercial Enterprise "City Hospital of Urgent and Emergency Medical Care" of Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

## References

- [1] Greenberg, M. S. (2019). *Handbook of Neurosurgery*. Thieme Medical Publishers Inc.
- [2] Świętnicki, W., Radomiak-Zaluska, A., Heleniak, M., & Komuński, P. (2019). Factors determining the best surgical exposure and safe clip positioning in surgical treatment of anterior communicating artery (ACoM) aneurysms – particular significance of ACoM complex rotation in the axial plane. *Polski przegląd chirurgiczny*, 91(6), 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5285>
- [3] Ronkainen, A., Miettinen, H., Karkola, K., Papinaho, S., Vanninen, R., Puranen, M., & Hernesniemi, J. (1998). Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*, 29(2), 359-362. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.2.359>
- [4] Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>
- [5] Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905), 480-484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
- [6] Cai, W., Hu, C., Gong, J., & Lan, Q. (2018). Anterior Communicating Artery Aneurysm Morphology and the Risk of Rupture. *World neurosurgery*, 109, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.118>
- [7] Brown, M. A., Parish, J., Guandique, C. F., Payner, T. D., Horner, T., Leipzig, T., Rupani, K. V., Kim, R., Bohnstedt, B. N., & Cohen-Gadol, A. A. (2017). A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. *Journal of neurosurgery*, 126(3), 819-824. <https://doi.org/10.3171/2016.2.JNS152059>
- [8] Chen, Y., Xing, H., Lin, B., Zhou, J., Ding, S., Wan, J., Yang, Y., Pan, Y., & Zhao, B. (2020). Morphological risk model assessing anterior communicating artery aneurysm rupture: Development and validation. *Clinical neurology and neurosurgery*, 197, 106158. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106158>
- [9] Chen, J., Li, M., Zhu, X., Chen, Y., Zhang, C., Shi, W., Chen, Q., & Wang, Y. (2020). Anterior Communicating Artery Aneurysms: Anatomical Considerations and Microsurgical Strategies. *Frontiers in neurology*, 11, 1020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01020>
- [10] Detmer, F. J., Chung, B. J., Jimenez, C., Hamzei-Sichani, F., Kallmes, D., Putman, C., & Cebal, J. R. (2019). Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology*, 61(3), 275-284. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2135-9>
- [11] Goertz, L., Hamisch, C., Telentschak, S., Kabbasch, C., von Spreckelsen, N., Stavrinou, P., Timmer, M., Goldbrunner, R., Brinker, G., & Krischek, B. (2018). Impact of Aneurysm Shape on Intraoperative Rupture During Clipping of Ruptured Intracranial Aneurysms. *World neurosurgery*, 118, e806-e812. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.058>
- [12] Ito, Y., Yamamoto, T., Ikeda, G., Tsuruta, W., Uemura, K., Komatsu, Y., & Matsumura, A. (2017). Early retreatment after surgical clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Acta neurochirurgica*, 159(9), 1627-1632. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3245-6>



# Morphometric indicators of wound bone tissue condition after surgical treatment of spontaneous periodontitis accompanied by different functional state of organism reactivity

Yu. Yu. Yarov \*

Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

In periodontal surgery, advanced technologies such as the use of platelet-enriched plasma, the technique of directed tissue regeneration, applying various osteoplastic materials are widely spread. Despite the undoubted achievements, there is a risk of postoperative complications.

**The aim** of the work was to study the intensity and duration of the wound healing phases after surgical treatment of spontaneous periodontitis accompanied by normo-, hyper- or hyporeactivity of the body by bone morphometry.

**Materials and methods.** Wistar rats were selected for the study – 90 nonlinear white adult male rats weighing  $270 \pm 58$  grams, aged 11–12 months with spontaneous periodontitis. The animals were divided into three equal groups depending on the condition of their organism reactivity. All the animals underwent surgery on the periodontium: one half of the animals in each of the three groups underwent flap operations, the other – flap operations with osteoplasty (Kolapan-L, Hypro-sorb F). The specific weight of microhemocirculatory bed, connective tissue and bone granulation tissue, bone trabeculae, bone marrow cavities, polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, macrophages, plasma cells was studied by a morphometric method.

**Results.** Morphometric study of bone wound preparations from animals with spontaneous periodontitis accompanied by normoreactivity of the body has allowed to identify the following phases of healing during the wound process: degenerative-inflammatory changes (the 10<sup>th</sup> day), an increase in reparative processes (the 20<sup>th</sup> day) and active regeneration (the 30<sup>th</sup> day). In cases of hyper- and hyporeactivity, the intensity and duration of the wound healing phases differed. In case of hyperreaction, the granulocyte-macrophage reaction was more expressed and lasted longer until the 20<sup>th</sup> day, therefore later, only on the 30<sup>th</sup> day, the signs of regeneration could be observed. In case of hyporeaction, the granulocyte reaction appeared later (only on the 20<sup>th</sup> day) and lasted longer, signs of active regeneration were noticed later, on the 30<sup>th</sup> day. The identified patterns occurred regardless of the absence or presence of osteoplastic material in a wound.

**Conclusions.** In case of normoreactivity, the intensity and timing of the wound process phases were optimal. In case of impaired (hyper- and hypo-) reactions, altered intensity of the cellular phase (increased or decreased) and terms (accelerated or slowed down) resulted in delayed bone wound healing, that is, a complicated course was observed. It justifies the feasibility and necessity of developing methods of targeted drug correction for transforming the wound process phases with impaired body reactivity into those that are typical of normoreaction.

## Key words:

reactivity of organism, spontaneous periodontitis, periodontal surgery, bone wound, bone morphology.

Zaporozhye medical journal  
2023; 25(3), 241-247

## \*E-mail:

Kaf.stomatologii2@ukr.net

## Морфометричні показники стану кісткової тканини рани після хірургічного лікування при спонтанному пародонтиті на тлі різного функціонального стану реактивності організму

Ю. Ю. Яров

У пародонтальній хірургії впроваджують передові технології, як-от використання збагаченої тромбоцитами плазми, техніка спрямованої регенерації тканин, використання різних остеопластичних матеріалів. Незважаючи на безсумнівні досягнення, залишається ризик виникнення післяопераційних ускладнень.

**Мета роботи** – вивчити інтенсивність і тривалість фаз перебігу загоєння рани після хірургічного лікування при спонтанному пародонтиті на тлі нормо-, гіпер- і гіпореактивності організму шляхом аналізу морфометрії кісткової тканини.

**Матеріали та методи.** Для дослідження обрали щурів породи Wistar – 90 нелінійних білих статевозрілих самців масою  $270 \pm 58$  г, віком 11–12 місяців зі спонтанним пародонтитом. Тварин поділили на три групи (по 30 особин) залежно від стану реактивності організму. Всім тваринам здійснили хірургічне втручання на пародонті: одній половині тварин кожної з груп виконували клаптеву операцію, іншій – клаптеву операцію з остеопластикою (Колапан-Л, Нурро-сорб F). Морфометричним методом вивчали питому вагу мікрогематоциркуляторного русла, сполучнотканинної та кісткової грануляційної тканини, кісткових балок, кістковомозкових порожнин, поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів, плазмочитів.

**Результати.** Морфометричне дослідження препаратів кісткової рани у тварин зі спонтанним пародонтитом при нормореактивності організму дало змогу визначити фази загоєння під час ранового процесу: дегенеративно-запальних змін (10 доба), наростання репаративних процесів (20 доба) та активної регенерації (30 доба). При гіпер- та гіпореактивності інтенсивність і тривалість фаз загоєння рани відрізнялися. У разі гіперреакції гранулоцитарно-макрофагальна реакція більш виражена, тривала понад 20 діб, і тому пізніше (на 30 добу) з'явилися ознаки регенерації. У разі гіпореакції гранулоцитарна реакція наставала пізніше (на 20 добу) і тривала довше, ознаки активної регенерації з'являлися пізніше – на 30 добу. Ці закономірності спостерігали незалежно від наявності чи відсутності остеопластичного матеріалу в рані.

**Висновки.** При нормореактивності інтенсивність і терміни фаз ранового процесу є оптимальними. При порушеній (гіпер-, гіпо-) реакції визначають зміни інтенсивності клітинної фази (підвищена або знижена) та термінів (прискорені або уповіль-

## Ключові слова:

реактивність організму, спонтанний пародонтит, пародонтальна хірургія, кісткова рана, морфометрія кісткової тканини.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 241-247

нені), що спричиняють відтерміноване загоєння кісткової рани, тобто ускладнений перебіг. Це обґрунтовує доцільність розроблення методів спрямованої медикаментозної корекції з приведенням фаз ранового процесу при порушеній реактивності організму до таких при нормореакції.

According to modern ideas, the treatment of generalized periodontitis is based on the principles of an integrated approach, which includes the use of therapeutic, surgical, orthopedic, orthodontic, physiotherapy interventions, general and local medications [1–5]. For treatment of generalized periodontitis of II, III degree of severity, surgical methods are the main ones [6].

Periodontal surgery has an etiotropic and symptomatic focus and aims at stopping the further development of the inflammatory-destructive process and restoring the periodontal structure and function. Data on the use of various osteoplastic materials and techniques of targeted tissue regeneration are highlighted. It has been proved that the use of platelet-enriched fibrin in the complex treatment for patients with generalized periodontitis of II–III degrees improved the postoperative course and stimulated regenerative processes [7].

Various osteoplastic materials have been widely used in periodontal surgery: synthetic calcium-phosphate, autogenous bone grafts, allogeneic bone, combined plastic materials, membranes for targeted bone regeneration, bioactive agents – bone growth factors, xenotransplants. The use of osteoplastic materials optimizes the conditions for the alveolar process bone tissue restoration, preventing epithelial vegetation of the gingival margin deep towards the apical part of the tooth root [8,9]. Positive results and high efficiency of periodontal surgical treatment consisting in stabilization of the process at the stage of severe tissue destruction, have been achieved not only due to the surgery, but also largely depended on heredity and consistency between physicians of all specialties involved in the treatment of patients, as well as on a course of medical correction, volume and tactics of surgery and postoperative rehabilitation measures [10–12].

However, there is always the risk of postoperative complications [13,14]. This called for further research in this direction with the aim of finding ways to optimize the interventions undertaken by increasing efficiency of pathogenetically targeted drug therapy. It has been proven that the state of body reactivity determines an outcome of post-myocardial infarction healing. In hyper- and hyporeactivity, healing after myocardial infarction is complicated by the damaged zone state (phases of cellular reactions are disturbed) and delayed. In case of normoreaction, the course of myocardial infarction is uncomplicated and characterized by adequate phases of the wound process and normal healing time [15]. Therefore, it is promising to use the principle of optimal management in the drug therapy of patients with generalized periodontitis, namely, an effect on complicated forms in order to bring the disease course closer to uncomplicated one.

### Aim

The aim of this study was to examine the intensity and duration of the wound healing phases in the alveolar bone after surgical treatment with or without osteoplasty in case of spontaneous periodontitis accompanied by normo-, hyper-

or hyporeactivity of the body by morphometric assessment of the correlation between tissues, bone trabeculae, bone marrow cavities, polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, macrophages and plasma cells.

### Materials and methods

Wistar rats – 90 nonlinear white adult male rats weighing  $270 \pm 58$  grams, aged 11–12 months, with spontaneous periodontitis were selected as experimental animals for this morphological study. The animals were kept in standard vivarium conditions. The choice of the study object was attributable to traditional laboratory animals (rats) with bone tissue similar to human bone tissue. The animals were divided into three equal groups depending on the condition of organism reactivity. In the first group, drugs that disrupt the organism reactivity were not used (normoreactivity of the organism). In this case, “placebo” animals were injected with saline. In the second group, immunostimulant pyrogenal at a dose of  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  was injected intramuscularly to the animals, in that way, the condition of organism hyperreactivity was simulated. The animals of the third group received immunosuppressant azathioprine at a dose of  $1.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  enterally according to the scheme (the condition of organism hyporeactivity was simulated). The drugs were administered for a month – for the first 7 days daily, then – every 4 days. The choice of a body reactivity model was determined by the fact that, according to the author, the characteristic changes in the reactivity state were confirmed by the dynamics of adrenocorticotrophic hormone, adrenaline, cortisol contents and index of blood leukocyte shift [15]. The periodontal tissues condition was evaluated according to generally accepted clinical indicators and periodontal indices. After modeling the organism reactivity, all the animals with spontaneous periodontitis underwent careful instrumental removal of soft and hard supragingival and subgingival dental deposits, drug treatment by irrigating the oral cavity with “Parodontax” rinse. Then, all the animals were subjected to a surgery on the periodontium: one half of the animals in each of the three groups underwent flap surgery according to Cieszyn-Widman-Neumann, the other – flap surgery with osteoplasty. Colapan-L and Hypro-sorb F were used as osteoplastic materials. Colapan-L is a drug for bone regeneration consisting of artificial hydroxyapatite, collagen and lincomycin. Hypro-sorb F is an absorbable bilayer collagen membrane made of highly purified collagen (99.9 %).

For the morphological study, the area of the alveolar bone adjacent to a surgical wound was used. Extraction of animal bone fragments was performed after sequential withdrawal of 5 animals of each group from the experiment by overdose of inhaled narcotic analgesic on the 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> day. Bone tissue was fixed for 24 hours in 10 % buffered formalin solution (pH 7.0). Then, it was decalcified in EDTA solution in a thermostat at  $56 \text{ }^\circ\text{C}$  for 5 days. Decalcified bone was embedded in paraffin at a temperature not exceeding  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ . The sections were prepared with a rotary microtome Microm HM325 (Carl Zeiss, Germany) and

**Table 1.** Morphometric parameters of bone tissue after surgical treatment without osteoplasty in cases of body normo-, hyper- and hyporeactivity, M ± SE

Groups	Day	Specific weight (%)					
		MHCB	CTBGT	BT	BMC	PMNLs	L, M, P
Normoreaction	10	9.52 ± 1.03	12.59 ± 2.23	2.07 ± 0.64	0.50 ± 0.12	39.16 ± 3.02	35.49 ± 3.01
	20	12.95 ± 1.80	19.47 ± 3.15	16.01 ± 2.23	4.50 ± 1.42	17.03 ± 1.63	19.04 ± 1.01
	30	5.06 ± 0.54	30.46 ± 4.82	32.63 ± 2.26	10.89 ± 1.00	12.96 ± 1.01	17.54 ± 1.04
Hyperreaction	10	3.36 ± 0.65	3.58 ± 0.44*	0.82 ± 0.63	0.36 ± 0.02	48.23 ± 3.34*	43.65 ± 4.05*
	20	7.12 ± 1.08*	15.22 ± 2.88	5.67 ± 0.66*	1.98 ± 0.14*	37.34 ± 3.08*	32.67 ± 2.86*
	30	11.86 ± 1.86*	24.32 ± 3.45*	15.65 ± 2.08*	4.63 ± 0.46*	17.86 ± 1.64*	25.68 ± 1.34*
Hyporeaction	10	3.12 ± 1.43*	3.28 ± 0.38*	0.74 ± 0.54*	0.32 ± 0.08	25.64 ± 1.34*	22.45 ± 1.08*
	20	6.09 ± 1.03*	12.34 ± 1.68*	4.21 ± 0.32*	0.98 ± 0.09*	27.71 ± 1.42*	28.23 ± 1.75*
	30	11.44 ± 1.34*	20.87 ± 2.61*	14.65 ± 1.96*	3.78 ± 0.67*	19.34 ± 1.12*	22.45 ± 1.67*

\*: p < 0.05 in relation to the corresponding values in case of body normoreactivity.

placed on slides SuperFrost (Menzel, Germany) and stained with hematoxylin-eosin according to standard methods. The studies of the drugs were performed in transmitted light with the help of a microscope "Axiostar" (Carl Zeiss, Germany). The morphometric method was used to detect specific weight of microhemocirculatory bed (MHCB), connective tissue and bone granulation tissue (CTBGT), bone trabeculae (BT), bone marrow cavities (BMC), polymorphonuclear leukocytes (PMNLs), plasma cells (P). Measurements were performed by the Glagolev point-count method using an eyepiece measuring grid in 35 fields of view at a step of 30 μm. The experimental studies took into account the recommendations given in the Regulation "General Ethical Principles of Animal Experimentation", approved by the First National Congress on Bioethics on September 20, 2001 (Kyiv, Ukraine) and the regulations of "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985). Morphometric studies were carried out at Donetsk National Medical University, Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Histology.

The obtained digital data were processed by variational statistical methods of analysis using standard Microsoft Excel software IBM PC. For each sample population of observations (n), the arithmetic mean (M), standard error of the mean (SE), standard deviation (SD), 95 % confidence interval of the true mean was calculated using the Student's t-test.

## Results

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgical treatment without osteoplasty in animals with spontaneous periodontitis and normoreactivity are presented in *Table 1*. As can be seen from this table, an active degenerative-inflammatory reaction could be observed for the first 10 days in the bone wound, which was characterized by a large number of cells (in total, a proportion of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was almost 75 %) in the specimens.

Elements of the MHCB and CTBGT had 3.4 times less specific weight. BT (2.07 ± 3.14 %) and BTCs (0.50 ± 0.12 %) were revealed in limited numbers. On the 20<sup>th</sup> day, the correlation between morphometric parameters was changed: a percentage of cells was 2.01 times lower, MHCB and CTBGT were 1.36 and 1.55 times (p < 0.05) higher, respectively. In addition, there was an increase in the

number of BT (7.73 times, p < 0.05) and BTCs (9.00 times, p < 0.05) in the specimens. This morphological picture indicated the beginning of active regenerative process development in the bone wound. On the 30<sup>th</sup> day of observation, the predominant morphometric parameters in the bone wound were CTBGT, BT and BTCs (their proportion in relation to the number was 73.98 %) indicating an active course of the healing process. Thus, morphometric examination of bone wound specimens after surgical treatment without osteoplasty from animals with spontaneous periodontitis and body normoreactivity allowed to identify the following periods of cellular reactions during the wound process: the period of degenerative-inflammatory changes (the 10<sup>th</sup> day), the period of reparative processes (the 20<sup>th</sup> day) and the period of active regeneration (the 30<sup>th</sup> day).

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgical treatment with osteoplasty ("Colapan" with osteoconductive properties was used as an osteoplastic material for half of the animals, "Hypro-sorb F" including osteoinductor was used for the other half) in animals with spontaneous periodontitis accompanied by body normoreactivity are shown in *Table 2*. During that initial ten-day period, there was an active degenerative-inflammatory reaction, which was characterized by a large number of cells in the specimens (the total percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was almost 61 %). A proportion of the MHCB and CTBGT elements was 2.23 times less (p < 0.05). BT (6.41 ± 1.56 %) and BTCs (2.70 ± 0.60 %) were less numerous. However, one should pay attention to their significantly higher number than after surgery without osteoplasty, 3.09 and 5.4 times (p < 0.05), respectively.

On the 20<sup>th</sup> day, the correlation between morphometric parameters was changed: the total proportion of cells was 1.96 times decreased, MHCB and CTBGT were increased by 1.17 and 1.76 times, respectively (p < 0.05). At the same time, their significant increase by 1.29 and 1.18 times, respectively, compared with those after surgical treatment without osteoplasty, drew the attention. This morphological picture indicated a more pronounced beginning of active regenerative process development in the bone wound with osteoplastic material. On the 30<sup>th</sup> day of observation, the predominant morphometric parameters in the bone wound were CTBGT, BT and BMCs (their percentage in relation to the number was 80.46 %, which was 6.48 % more than the value without osteoplasty) indicating an active course of the healing process. Thus, morphometric study of bone

**Table 2.** Morphometric parameters of bone tissue after surgical treatment with osteoplasty in cases of body normo-, hyper- and hyporeactivity, M ± SE

Groups	Day	Specific weight (%)					
		MHCB	CTBGT	BT	BMC	PMNL	L, M, P
Normoreaction	10	6.12 ± 1.01	21.15 ± 4.00	6.41 ± 1.56	2.70 ± 0.60	31.09 ± 4.74	29.86 ± 3.30
	20	7.18 ± 1.24	37.38 ± 5.60	20.78 ± 2.06	5.32 ± 0.73	14.31 ± 4.29	16.71 ± 2.35
	30	2.32 ± 0.51	30.32 ± 3.24	35.82 ± 3.47	14.32 ± 3.27	2.38 ± 1.07	14.32 ± 1.36
Hyperreaction	10	4.72 ± 0.65*	5.12 ± 0.82*	1.44 ± 0.63*	0.96 ± 0.34*	49.97 ± 5.08*	44.46 ± 4.88*
	20	5.85 ± 1.11	16.12 ± 2.72*	5.98 ± 0.68*	2.01 ± 0.20*	39.03 ± 3.16*	33.31 ± 3.03*
	30	12.08 ± 1.88*	25.54 ± 3.52	16.85 ± 2.10*	4.95 ± 0.47*	18.06 ± 1.70*	26.42 ± 1.38*
Hyporeaction	10	3.82 ± 1.45	6.92 ± 0.43 *	1.28 ± 0.62*	0.68 ± 0.10*	27.74 ± 1.40	24.85 ± 1.10
	20	6.99 ± 1.08	18.02 ± 1.78 *	8.54 ± 0.92*	2.04 ± 0.12*	30.01 ± 1.51*	29.11 ± 1.82*
	30	8.11 ± 1.00*	26.72 ± 2.93	24.02 ± 2.06*	6.23 ± 0.99*	11.93 ± 1.10*	12.22 ± 1.08*

\*: p < 0.05 in relation to the corresponding values in case of body normoreactivity.

wound specimens after surgical treatment with osteoplasty from animals with spontaneous periodontitis accompanied by body normoreactivity showed that the use of osteoplastic material contributed to more active development of reparative processes in the wound, acting as a local stimulator. The wound process phases remained the same as those without using the osteoplastic material.

A synthesis of the results obtained has shown that the intensity and timing of the wound healing phases were a consequence of the normoreactive response to damage with the synchronization of necrotic and reparative processes. This, ultimately, provided conditions for normal uncomplicated osteoregeneration of the alveolar bone, as evidenced by morphometric studies on the proportion of MHCB, CTBGT, BT and BMCs, polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, macrophages and plasma cells.

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgery without osteoplasty in animals with spontaneous periodontitis accompanied by body hyperreactivity are demonstrated in *Table 1*. During the first 10 days, there was a pronounced degenerative-inflammatory reaction, characterized by a significant predominance of large cells, the percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was almost 91.88 %, which was 1.22 times more than the corresponding value in cases of normoreaction, p < 0.05). All the other morphometric parameters were observed in the specimens only. On the 20<sup>th</sup> day, despite a slight decrease, there was a high specific weight of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells. There was a significant increase in MHCB, CTBGT in the specimens compared to those on day 10. It should be taken into consideration that the content of these morphometric parameters in this period was significantly 1.82 and 1.28 times (p < 0.05) lower, respectively, than those of normoreactivity. This morphological picture indicated a more pronounced and prolonged inflammatory stage of bone wound healing in case of body hyperreactivity. On the 30<sup>th</sup> day of observation, the correlation between inflammatory and regenerative elements was equalized due to a significant decrease in the percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages, plasma cells and an increase in the amount of MHCB, CTBGT as well as a number of BN and BMCs. It is important that the number of BT and BMCs was significantly smaller compared to that of normoreactivity, 2.08 and 2.35 times less (p < 0.05), respectively, characterizing only the beginning of the healing process. Thus, morphometric examination of bone wound specimens after surgical treatment without osteoplasty in animals with spontaneous

periodontitis accompanied by body hyperreactivity was delayed because the cellular inflammatory response was significantly more pronounced and lasted longer, the signs of active osteoregeneration were observed later.

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgical treatment using osteoplastic material "Kolapan" with osteoconductive properties in animals with spontaneous periodontitis accompanied by body hyperreactivity are shown in *Table 2*. During the first 10 days, there was a pronounced degenerative-inflammatory reaction which was characterized by a large number of cells (in total, the percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was almost 94.46 %, which was 1.55 times more than the corresponding value in case of normoreaction, p < 0.05 and compared with the values after surgical treatment without osteoplasty, p > 0.05). All the other morphometric parameters were observed in the specimens in limited quantities. On the 20<sup>th</sup> day, despite a slight decrease, there was a high specific content of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells. There was a significant increase in the proportion of MHCB and CTBGT in the specimens in comparison with that on day 10. It should be noted that these morphometric parameters in this period were 1.23 and 2.32 times significantly lower, respectively, than those of normoreactivity and after surgical treatment without osteoplasty (p > 0.05). The presented morphological picture showed a more pronounced and prolonged inflammatory stage of bone wound healing accompanied by body hyperreactivity, regardless of the absence or presence of osteoplastic material in the wound. On day 30 of the observation, the correlation between inflammatory and regenerative elements was equalized due to a significant decrease in the percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages, plasma cells and an increase in MHCB, CTBGT, BT and BMCs. Importantly, the BT and BMC contents were significantly 2.12 and 2.89 times less (p < 0.05), respectively, compared to that of normoreactivity indicating only the beginning of bone wound healing. Therefore, morphometric examination of bone wound specimens after surgical treatment with osteoplasty from animals with spontaneous periodontitis was accompanied by body hyperreactivity and delayed because the cellular inflammatory response was pronounced and lasted longer, but later on, there were signs of active osteoregeneration. This morphological picture occurred regardless of the osteoplastic material absence or presence in the wound.

Thus, the study on morphometric parameters of bone tissue after surgery in animals with spontaneous

periodontitis and body hyperreactivity allowed to identify the same periods of osteoregeneration as in the case of normoreaction. However, the intensity and duration of the wound healing phases differed from those, which were typical for body normoreactivity: granulocyte-macrophage reaction was more pronounced and lasted longer until the 20<sup>th</sup> day, so the signs of regeneration were later, only on the 30<sup>th</sup> day. It demonstrated that postoperative wound healing in animals with increased body reactivity was complicated, as evidenced by morphometric studies of the correlation between MHCb, CTbGT, BT and BMCs, lymphocysts and PMNLs.

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgical treatment without osteoplasty in animals with spontaneous periodontitis accompanied by body hyporeactivity are demonstrated in *Table 1*. During the first 10 days, there was a weak degenerative-inflammatory reaction, characterized by significantly lower number of macrophages and plasma cells in the specimens, in comparison with that of normoreactivity (the total number of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was 1.55 times less than the corresponding value typical for normoreaction,  $p < 0.05$ ). All the other morphometric parameters were observed in the specimens in limited numbers. On day 20, despite a slight increase, there were relatively low proportions of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells in comparison with their maximum values in case of normoreactivity. There was a significant increase in MHCb, CTbGT in the specimens as compared to the 10<sup>th</sup> day. It is necessary to consider that the contents of these morphometric parameters in this period were significantly 2.12 and 1.58 times ( $p < 0.05$ ) lower, respectively, than those of normoreactivity. This morphological picture displayed a less pronounced and prolonged inflammatory stage of bone wound healing accompanied by body hyporeactivity. On observational day 30, the correlation between inflammatory and regenerative elements was equalized due to a significant decrease in the percentage of PMNLs, lymphocytes, macrophages, plasma cells and an increase in the number of MHCb, CTbGT, BN and BMCs. It is noteworthy that the numbers of BT and BMCs were significantly 2.22 and 2.88 times less ( $p < 0.05$ ) lower, respectively, compared to those of normoreactivity, characterizing only the beginning of healing processes development. So, morphometric study of bone wound specimens from animals with spontaneous periodontitis accompanied by body hyporeactivity has shown a delayed bone wound healing because the inflammatory cell response occurred later and lasted longer, therefore, the signs of active osteoregeneration were observed later.

The results of the study on reparative processes in the bone wound after surgical treatment with osteoplasty in animals with spontaneous periodontitis accompanied by hyporeactivity are shown in *Table 2*. During the first 10 days, there was a relatively less pronounced degenerative-inflammatory reaction, which was characterized by a lower number of macrophages and plasma cells in the specimens compared with that of normoreactivity (the total portion of PMNLs, lymphocytes, macrophages and plasma cells was 1.16 times less than the corresponding value in normoreaction,  $p > 0.05$ ). At the same time, a more expressed cellular reaction was noticeable in the wound after using osteoplas-

tic inducer material in comparison with that without using osteoplasty. All the other morphometric parameters were observed in the specimens to a small extent. On day 20, the cellular morphological picture in the wound with osteoplastic material corresponded to that typical for normoreaction on the 10<sup>th</sup> day, namely, there was an active degenerative-inflammatory reaction, which was characterized by a large number of cells in the specimens, macrophages and plasma cells accounted for almost 60 %. There was a significant increase in the proportion of MHCb, CTbGT, BN and BMCs ( $p < 0.05$ ) in the specimens compared with that on day 10. Although it is worth noting that the content of these morphometric parameters in this period was significantly lower than that of normoreactivity ( $p < 0.05$ ). This morphological picture indicated a less pronounced and prolonged inflammatory stage of bone wound healing in body hyporeactivity compared to that of normoreaction. However, the inflammatory cellular response after using osteoplastic inducer material was more active in comparison with that after surgical treatment without using osteoplastic material. On the observational day 30, the correlation between morphometric parameters was changed: the percentage of cells was 2.45 times decreased, MHCb and CTbGT – 1.16 and 1.48 times increased ( $p < 0.05$ ), respectively. In addition, there was an increase in the content of BT (2.81 times,  $p < 0.05$ ) and BMCs (3.05 times,  $p < 0.05$ ) in the specimens. This morphological picture showed a more active development of regenerative processes in the bone wound after surgical treatment using osteoplastic material with a regeneration inducer in comparison with that without osteoplasty. Though it is worth noting that the speed of regenerative reactions was still lower than that of normoreactivity, which required an additional drug correction.

Thus, the study on morphometric parameters of bone tissue after surgical treatment in animals with spontaneous periodontitis with body hyporeactivity has allowed to identify the same periods of osteoregeneration as with normo- and hyperreaction. However, the intensity and duration of the bone wound healing phases differed from those of body normoreactivity: granulocyte reaction occurred later (only on the 20<sup>th</sup> day) and lasted longer, signs of active regeneration appeared later, on the 30<sup>th</sup> day. This indicates that postoperative wound healing in animals with body hyperreactivity was complicated as evidenced by morphometric studies on the proportion of MHCb, CTbGT, BT and BMCs, lymphocysts and PMNLs.

## Discussion

Previous studies have shown the dependence of the wound healing process on the condition of organism reactivity. It has been proven that the wound healing process during myocardial infarction was determined by the organism reactivity status, namely, the state of the damaged area and the healing time. When an organism is normoreactive, the intensity and duration of wound healing phases provided conditions for normal, uncomplicated healing after myocardial infarction. When the body reactivity was impaired, post-infarction healing was delayed with a violation of phases, which was determined morphologically, that is, it was complicated. It has been proposed to apply the principle of optimal management, in particular, effects of drug therapy

on complicated forms, in order to bring the disease course closer to uncomplicated one based on the state damage zones, regulatory systems, and phases of development. It requires study on the specifics of the wound process course in inflammatory-destructive periodontal disease with different body reactivity [15].

Today, the issue of the body reactivity influence on wound healing processes in generalized parodontitis remains unstudied. At the same time, we have chosen a specific task to study the features of osteoregeneration after flap surgery without osteoplasty and with the use of osteoplastic material from animals with spontaneous periodontitis with organism normo-, hyper- and hyporeactivity. The different nature (intensity, timing) of osteoregeneration in the alveolar bone, determined through the analysis of morphometric parameters of bone tissue in case of normal and impaired body reactivity, allowed to identify the dependence of wound healing on the initial response to damage. In case of normoreaction, the intensity and timing of the wound process phases were optimal due to providing adequate, uncomplicated wound healing. In case of impaired (hyper- and hypo-) reaction, altered intensity of a cellular phase (increased or decreased) and terms (accelerated or slowed down) resulted in delayed bone wound healing, and as the result, a complicated course was observed. The revealed patterns have proven the necessity to develop methods of the targeted medical correction which would be able to shorten the phases of wound process in case of impaired organism reactivity and make them similar to those that are typical of normoreaction.

## Conclusions

1. In case of organism normoreactivity, the following stages of osteoregeneration after surgical treatment both without osteoplasty and with the use of osteoplastic material have been revealed: degenerative-inflammatory changes (the 10<sup>th</sup> day), activation of reparative processes (the 20<sup>th</sup> day) and active regeneration (the 30<sup>th</sup> day). The intensity and duration of the wound healing phases provided conditions for normal uncomplicated osteoregeneration of the alveolar bone, which was confirmed by morphometric studies on the correlation between microhemocirculatory bed, connective tissue and bone granulation tissue, bone trabeculae, polymorphonuclear leukocytes, lymphocytes, macrophages, plasma cells.

2. The intensity and duration of the wound healing phases in cases of hyper- and hyporeaction differed from those typical for organism normoreactivity. In case of hyper-reaction, the granulocyte-macrophage reaction was more expressed and lasted longer until the 20<sup>th</sup> day, therefore later, only on the 30<sup>th</sup> day, there were signs of regeneration. In case of hyporeaction, the granulocyte reaction occurred later (only on the 20<sup>th</sup> day) and lasted longer, signs of active regeneration were seen later, on the 30<sup>th</sup> day.

3. Osteoregeneration of alveolar bone in animals with impaired (hyper- and hypo-) organism reactivity was delayed in comparison with that of normoreaction, so it was complicated. The identified patterns occurred regardless of the absence or presence of osteoplastic material in the wound.

4. It is important to choose a targeted drug correction that capable of transforming phases of osteoregeneration

after surgical treatment for inflammatory-destructive process in the periodontium with impaired body reactivity into those that are typical for normoreaction, since it provides uncomplicated healing of bone wounds.

## Funding

The study was conducted as a part of the initiative research of the National Development and Reform Commission "To develop differential medical support in the complex treatment of generalized periodontitis on the background of different reactivity of the organism", state registration No. 0122U000247 (2022–2025).

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

Надійшла до редакції / Received: 11.01.2023  
Після доопрацювання / Revised: 28.02.2023  
Прийнято до друку / Accepted: 08.03.2023

## Information about the author:

Yarov Yu. Yu., MD, PhD, Head of the Department of Internship for Doctors-Dentists, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-2867-9866](https://orcid.org/0000-0002-2867-9866)

## Відомості про автора:

Яров Ю. Ю., д-р філософії, зав. каф. інтернатури лікарів-стоматологів, Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна.

## References

- [1] Biloklytska, G., Reshetniak, O., & Gorgol, K. (2017). Klinichna efektyvnist stomatolohichnoho NBF Gingival Gel pry likuvanni patsientiv iz zapalnymy zakhvoriuvanniamy parodontu [Clinical effectiveness of dental NBF Gingival Gel in the treatment of patients with inflammatory periodontal diseases]. *Sovremennaya stomatologiya*, (1), 23-29. [in Ukrainian].
- [2] Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7-23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
- [3] Burgonskyi, V., & Mykolaichuk, S. (2018). Suchasni mozhyvosti zastosuvannya lazernykh tekhnolohii u likuvanni heneralizovanykh zakhvoriuvan parodonta: vyklyky, perspektyvy, perevahy. Ohliad [Actual means of using laser technologies in treatment of generalized periodontal diseases : causes, prospects, advantages (review)]. *Suchasna stomatolohiia*, (5), 20-23. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2018-5-20>
- [4] Kirschneck, C., Küchler, E. C., Wolf, M., Spanier, G., Proff, P., & Schröder, A. (2019). Effects of the Highly COX-2-Selective Analgesic NSAID Etoricoxib on Human Periodontal Ligament Fibroblasts during Compressive Orthodontic Mechanical Strain. *Mediators of inflammation*, 2019, 2514956. <https://doi.org/10.1155/2019/2514956>
- [5] Shnyder, S., Gromov, O., Ashraf, D., & Gromova, A. (2016). Vyvchennia biomekhanichnykh pokaznykiv opornykh zubiv pry zminakh u tkanyakh parodontu za dopomohoiu kompiuternoho modelivannia [The study of the biomechanical performance of abutment teeth with changes in periodontal tissues by means of computer simulation]. *Sovremennaya stomatologiya*, (3), 36-41. [in Ukrainian].
- [6] Shevchenko, V. K., Melnik, V. L., Kostyrenko, O. P., & Silenko, Y. I. (2021). Morfolohichne obruntuvannia efektyvnosti fotodynamichnoi terapii v kompleksnomu likuvanni khronichnoho heneralizovanoho parodontytu [Morphological foundation of the effectiveness of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (2), 331-336. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-331-336>
- [7] Tokar, O. M., Vatamaniuk, N. V., Kilmukhametova, Yu. Kh., Ostafichuk, M. O., & Abramchuk, I. I. (2019). Otsinka efektyvnosti vykorystannia zbahachenoi trombotsytamy plazmy u kompleksnii terapii heneralizovanoho parodontytu u patsientiv zi shkidlyvoiu zvychkoiu palinnia [Evaluation of the effectiveness of the use of platelet-enriched plasma in the complex therapy of generalized periodontitis in patients with bad smoking habit]. *Novyny stomatolohii*, (3), 34-39. [in Ukrainian].

- [8] Rozhko, N., Ilkiv, M., & Gereliuk, V. (2020). Efektyvnist vykorystannia fibrynu, zbahachenoho trombocytamy, ta hidroksyapatytu "Kerhap" u kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontyta II-III stupenia [Application efficiency of platelet enriched fibrin and hydroxyapatite Kergap in complex treatment of II–III degree generalized periodontitis]. *Suchasna stomatohiia*, (2), 34-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-34>
- [9] Popovich, I. Yu., Petrushanko, T. A. (2020). Mozhlyvosti likuvannia patsientiv iz khronichnym generalizovanim parodontytom [Possibilities for treating patients with chronic generalized periodontitis]. *Visnyk stomatohii*, 36(2), 27-33. [in Ukrainian].
- [10] Biloklytska, G., & Gorgol, K. (2020). Novyi protokol dispanserizatsii lits molodogo vozrasta (18-25 let) s zabolevaniyami tkanei parodonta, osnovannyi na molekulyarno-geneticheskom profile [New dispensary observation protocol of young people (18-25 years old) with periodontal tissue diseases, based on molecular-genetic profile]. *Suchasna stomatohiia*, (1), 12-17. [in Russian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1>
- [11] Shyrikhanova, I. Yu., Honta, Z. M., & Nemes, O. M. (2019). Modeli likuvannia ta alternatyvni skhemy vedennia parodontolohichnykh khvorykh [Models of treatment and alternative schemes of periodontal patients]. *Novyny stomatohii*, (3), 12-18. [in Ukrainian].
- [12] Mazur, I., & Slobodyannik, M. (2017). Sistemnye antibakterialnye preparaty v parodontologii [Systemic antibiotics in periodontology]. *Sovremennaya stomatologiya*, (1), 18-22. [in Russian].
- [13] Antonenko, M. Y., Zelinska, N. A., Znachkova, O. A., Melnichuk, T. A., & Syroyishko, M. V. (2016). Optyimizatsiia peredoperatsiinoi pidhotovky v kompleksnomu likuvanni khvorykh na heneralizovanyi parodontyt [Optimization of Preoperative Preparation in Complex Treatment of Generalized Periodontitis]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, (2), 8-11. [in Ukrainian].
- [14] Pashaev, A. Ch., Hasanov, V. M., Huseynova, S. T., Kerimii, N. K., Alakbarova, Kh. A., & Qasanova, V. A. (2020). Analiz faktorov riska vospalitelnykh zabolevanij parodonta [Analysis of risk factors for the development of inflammatory periodontal diseases]. *Suchasna stomatohiia*, (1), 39-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-39>
- [15] Sokrut, V. N. (1992). *Formy reaktivnosti organizma i zashchivlenie infarkta miokarda*. (Dis. d-r med. nauk) [Forms of body reactivity and healing of myocardial infarction (Doctoral dissertation)]. Donetskii gosudarstvennyi meditsinskii institut, Donetsk [in Russian].

# Показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів

К. І. Давиденко <sup>ID</sup><sup>B,C</sup>, Д. В. Мальцев <sup>ID</sup><sup>C,D</sup>, Л. В. Натрус <sup>ID</sup><sup>\*A,F,E</sup>

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

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

## Ключові слова:

дефіцит IgE,  
дефіцит NKT-  
клітин, рецидив,  
імунологічні тести,  
імунодефіцит.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 248-254

## \*E-mail:

[Lnatrus777@gmail.com](mailto:Lnatrus777@gmail.com)

Неспецифічні запальні хвороби жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) – важлива проблема сучасної гінекології через високу частоту в популяції, схильність до частих рецидивів і численні випадки резистентності до рекомендованих протимікробних і протизапальних ліків.

**Мета роботи** – вивчити показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів для пошуку біомаркерів рецидивувань і вдосконалення потенційних терапевтичних підходів профілактики рецидивів.

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне одноцентрове контрольоване нерандомізоване клінічне дослідження за участю 98 жінок: 80 пацієнок із НЗЗЖСО, у яких рецидиви захворювання виникали протягом року (1, 2–3, 4 і більше разів на рік) і 18 осіб (контрольна група) відповідного віку без НЗЗЖСО. Всім обстеженим виконали імунограму та гемограму стандартними методами. Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23.

**Результати.** Середня сироваткова концентрація IgE в пацієнок із частими рецидивами втричі нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок з одним рецидивом; у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнок із рецидивами, що виникали з середньою частотою; у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у контролі. У жінок із частими рецидивами середня відносна кількість NKT-клітин у крові в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнок з одним рецидивом; у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в осіб із середньою частотою рецидивів; втричі ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у жінок контрольної групи.

**Висновки.** Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЗЖСО – чинники, що зумовлюють більшу частоту загострень хвороби протягом року. Розроблення й клінічна апробація імунотерапевтичних підходів для компенсації дефіцитів IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЗЖСО сприятиме встановленню імунного контролю над запальним процесом, підвищить ефективність антимікробного лікування і спричинить зменшення частоти рецидивів.

## Key words:

deficiency IgE,  
deficiency NKT  
cells, relapse,  
immunologic tests,  
immunodeficiency.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25(3), 248-254

## Indicators of immune status in women with different recurrence rates of nonspecific inflammatory diseases of the genital organs

K. I. Davydenko, D. V. Maltsev, L. V. Natrus

Non-specific inflammatory diseases of the female genital organs (NIDFGO) are an important problem of modern gynecology due to their high frequency in the population, the tendency to frequent recurrences, and many cases of resistance to recommended antimicrobial and anti-inflammatory drugs.

**Aim:** to study indicators of immune status in women with different recurrence rates of NIDFGO and biomarkers of recurrences to improve potential therapeutic approaches and prevent recurrences in the further.

**Materials and methods.** A prospective single-center controlled non-randomized clinical study was conducted with the participation of 98 adult women. Out of them, 80 patients with NIDFGO had one-year recurrence rate of 1, 2–3, 4 or more events, and 18 age-matched women without NIDFGO were assigned to the control group. Immunogram and hemogram were performed for all study participants using standardized methods. Statistical analysis of the results was performed using IBM SPSS 23 statistical package software.

**Results.** The mean serum concentration of IgE in patients with frequent relapses was 3 times ( $p < 0.05$ ) lower than that in women with only one recurrence, 2.6 times ( $p < 0.05$ ) lower than that in patients with medium recurrence rate, and 3.4 times ( $p < 0.05$ ) less than in the control. In women with frequent recurrences, the mean relative number of blood NKT cells was 3.5 times ( $p < 0.05$ ) less than that in patients with only one recurrence, 2.3 times ( $p < 0.05$ ) less than that in persons with medium recurrence rate, and 3 times ( $p < 0.05$ ) less as compared to women of the control group.

**Conclusions.** Selective deficiencies of IgE and NKT cells in women with NIDFGO are factors that lead to a higher frequency of disease exacerbations per year. The development and clinical approval of immunotherapeutic approaches to compensate for deficiencies of IgE and NKT cells in women with NIDFGO will contribute to the imposition of immune control over the inflammatory process, increase the effectiveness of antimicrobial treatment, resulting in a decrease in the recurrence rate.

Неспецифічні запальні хвороби жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) – важлива проблема сучасної гінекології через високу частоту виникнення в популяції, схильність до частих рецидивів і непоодинокі випадки резистентності до рекомендованих протимікробних і протизапальних

ліків. Розв'язання цієї проблеми дасть змогу не тільки покращити якість життя і зменшити кількість пов'язаних ускладнень у пацієнтів із частими рецидивами хвороби, але й матиме виразні позитивні соціальні наслідки внаслідок зменшення фінансових та організаційних



витрат суспільства та держави, що пов'язані з наданням медичної допомоги і тимчасовою непрацездатністю хворого під час рецидиву [1].

Рутинне використання рекомендованих антимікробних і протизапальних ліків у пацієнтів із частими рецидивами здебільшого сприяє усуненню клінічних проявів загострення, проте суттєво не впливає на частоту загострень у пацієнок із несприятливим перебігом хвороби. Часте застосування антимікробних ліків при непоодиноких загостреннях призводить до формування резистентних штамів мікроорганізмів і збільшення випадків побічних ефектів від призначених хіміопрепаратів, але не модифікує перебіг хвороби і не покращує її прогноз.

Отже, актуальним є з'ясування патогенезу часто рецидивування НЗЗЖСО для розроблення схем найефективніших терапевтичних втручань. Відомо, що перебіг хронічних запальних захворювань визначається не тільки властивостями мікроорганізмів, але й станом імунорезистентності організму-хазяїна. Вважаємо, що вивчення імунного статусу дасть змогу пояснити відмінності частоти рецидивів хвороби у різних пацієнок та відкрити перспективи дії нових терапевтичних втручань, зокрема шляхом посилення імунорезистентності.

За результатами попереднього контрольованого клінічного дослідження, в жінок із НЗЗЖСО визначили стан імуноскомпрометованості, оскільки діагностували мінорні імунodefіцити з ураженням різних ланок імунної системи, переважно виявляли вибіркові дефіцити молекули IgE (56 %) та природних кілерних Т-лімфоцитів, або НКТ-клітин (65 % випадків) [2]. Починаючи з системного огляду Pate et al. і донині, підтверджено: ці імунні дисфункції часто виявляють у людській популяції, вони стають причиною різних інфекційних, імунозапальних, алергічних, аутоімунних та онкологічних уражень [3,4]. Наявність імунodefіцитів можна пояснити феноменом зниження імунорезистентності слизових оболонок, несприятливий, часто рецидивний перебіг НЗЗЖСО, що спричинені умовнопатогенною та опортуністичною мікрофлорою. Тому важливим вважаємо вивчення впливу наявності імунodefіциту на частоту загострень запального процесу в статевих органах і пов'язану з цим кількість звернень за медичною допомогою. Як нульову гіпотезу визначили, що дефіцит імунних чинників асоційований із більшою частотою загострень НЗЗЖСО через послаблення імунного нагляду за мікроорганізмами. Результати дослідження обґрунтують доцільність імунологічного обстеження в цих пацієнтів і напрями адресної імунотерапії для компенсації імунodefіциту, зменшення частоти рецидивів інфекцій.

## Мета роботи

Вивчити показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів для пошуку біомаркерів рецидивувань і вдосконалення потенційних терапевтичних підходів профілактики рецидивів.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне одноцентрове контрольоване нерандомізоване клінічне дослідження, під час якого

обстежили 98 жінок віком 29 (19; 67) років (Me (max; min)). Ці жінки залучені в досліджувану групу (ДГ). Протягом 2 років (з 2020 до 2021 рр.) пацієнтки зверталися за медичною допомогою в жіночу консультацію Подільського району (м. Київ) з приводу НЗЗЖСО, що часто рецидивують: вульвовагінітів, вагінітів і цервіцитів.

Критерії залучення в дослідження – відсутність позитивної відповіді на стандартне протизапальне лікування або короткостроковий ефект, після чого наставав рецидив захворювання протягом 3 міс. або раніше. Участь жінок у дослідженні погоджена шляхом підписання інформованої згоди, форма якої та біоетичні аспекти дослідження погоджені комісією з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 140 від 21.12.2020 р.). Критерії виключення – наявність пухлинних процесів, тяжкої хронічної екстрагенітальної патології та дисбалансу гормонів щитоподібної залози.

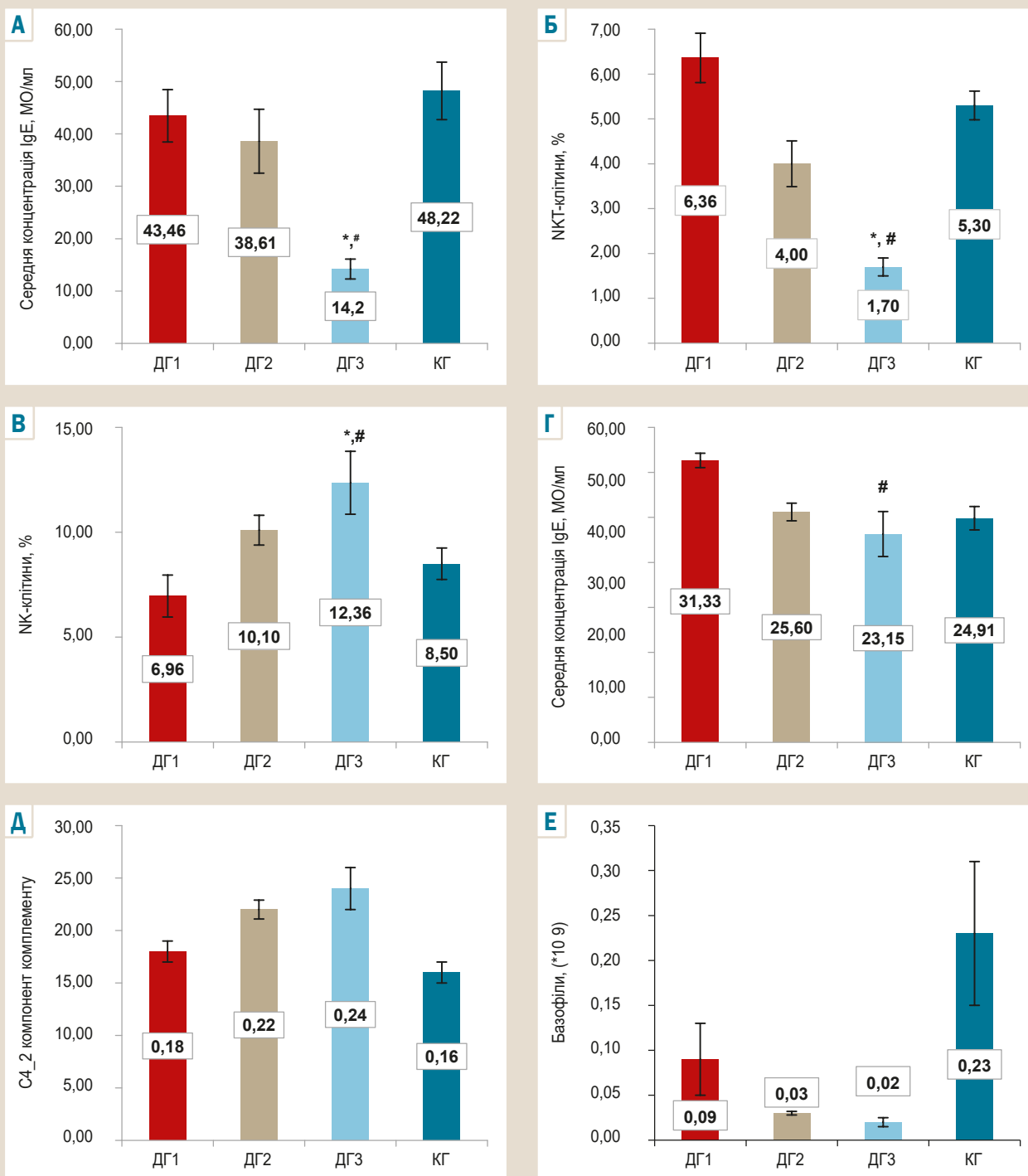
Усім учасницям дослідження здійснили стандартне гінекологічне обстеження та лабораторний скринінг. За результатами бактеріоскопічного, бактеріологічного, цитологічного та ПЛР-дослідження виключили специфічні інфекції, зокрема ті, що передаються статевим шляхом, а також діагностовано локальне запалення з наявністю умовнопатогенної мікрофлори. Для перевірки нульової гіпотези пацієнок ДГ поділили на 3 підгрупи залежно від частоти рецидивів хвороби протягом 1 року. У першу підгрупу (ДГ1) увійшли пацієнтки (віком 32,5 (18,0; 45,0) року) з одним рецидивом неспецифічного запального інфекційного процесу в статевих шляхах за рік (n = 18); у другу підгрупу (ДГ2) – жінки (віком 32,0 (19,0; 67,0) року) з 2–3 такими рецидивами (n = 38); у третю підгрупу (ДГ3) – хворі (віком 24,0 (19,0; 44,0) року) з частими рецидивами, зокрема 4 і більше на рік (n = 24).

До контрольної групи увійшли жінки (n = 18) віком 29,0 (21,0; 51,0) років, які не мали скарг, за результатами гінекологічного огляду, на час залучення в дослідження були практично здорові, але звернулися до лікаря для профілактичного огляду.

Усі учасниці дослідження надали письмову інформовану згоду на участь.

Для виконання гемограми й імунограми в пацієнок брали венозну кров у 2 пробірки: одна – об'ємом 1,0 мл з ЕДТА, друга – об'ємом 3–4 мл з активатором згортання. Лабораторні дослідження виконали в лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця на гематологічному аналізаторі «MicroCC-60» (Китай) та проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США). Деякі показники імунограми визначили в лабораторії Сінево (згідно з договором) електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas 6000/Cobas e411 (Швейцарія) з використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) та забезпеченням повної стандартизації дослідження.

Порівняли середні концентрації та кількість імунних чинників у крові пацієнок підгруп ДГ між собою та з відповідними параметрами обстежених КГ. Показники імунограми аналізували в кожному окремому випадку, і вихід показника на межі, що визначені як референтні для кожного вимірювання, оцінювали як порушення імунної системи. Референтними вважали межі, що схвалені та



**Рис. 1.** Відмінності показників імунограми: сироваткової концентрації молекули IgE (А), кількості НКТ-клітин (Б), НК-клітин (В) цитотоксичних CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів (Г) у крові, сироваткова концентрація С4<sub>2</sub> компонента комплементу (А) й абсолютна кількість базофілів (Е) у крові пацієнтів із різною кількістю рецидивів захворювання та контрольної групи.

\*: відмінність із відповідним показником контрольної групи,  $p < 0,05$ , #: відмінність між групами з різною кількістю рецидивів,  $p < 0,05$ .

рекомендовані для названого методу та реактивів, а також підтверджені когортним визначенням (не менше ніж 20) у лабораторії на контингенті відносно здорових осіб.

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних значень у вибірці на відповідність закону Гауса здійснили за допомогою

критерію Шапіро–Вілка. Для порівняння параметрів, що не відповідали нормальному закону, у групах спостереження виконали ранговий однофакторний аналіз за критерієм Крускала–Волліса, для попарного порівняння застосували критерій Данна або Манна–Вітні з поправкою Бонфероні. Результати наведено як  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє значення,  $\sigma$  – стандартне відхилення,

оскільки розподіл даних відповідав нормальному закону. Для інтервального оцінювання середнього розраховали значення 95 % довірчого інтервалу (на діаграмах). Відмінності у групах наведено як  $p$  із зазначенням рівня значущості.

## Результати

Аналіз даних, що одержали в групах спостереження, показав (рис. 1): у пацієток із частими рецидивами НЗЗЖСО (ДГ3) встановили вірогідно нижчу середню сироваткову концентрацію молекули IgE та кількість природних кілерних Т-лімфоцитів (natural killer T-cells, NKT-cells) у крові, ніж у жінок із підгруп ДГ1 і ДГ2, а також порівняно зі здоровими обстеженими КГ.

Так, середня концентрація молекули IgE в сироватці крові (рис. 1А) в пацієток ДГ3 становила 14,02 МО/мл, що відповідає клінічним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту молекули IgE ( $N = 30-100$  МО/мл). Концентрація IgE в пацієток ДГ3 втричі ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у жінок ДГ1, в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у хворих ДГ2, в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у КГ.

Середня відносна кількість NKT-клітин у крові (рис. 1Б) в пацієток ДГ3 становила 1,78 %, це майже вдвічі менше за нижню межу норми ( $N = 3-8$  %) і відповідає клінічним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту NKT-клітин. Цей показник у жінок ДГ3 у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж у пацієток ДГ1, втричі ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж у жінок КГ, у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в обстежених ДГ2. Зазначимо, що, за нашими спостереженнями, у пацієток ДГ1 середня відносна кількість NKT-клітин у крові виявилася вірогідно більшою, ніж у КГ.

Вірогідні відмінності виявили щодо вмісту NK-клітин (рис. 1В). У пацієток ДГ1 визначили зниження цього типу лімфоцитів на 18 % щодо КГ, але в жінок ДГ2 виявили підвищення вмісту NK-клітин на 18 % ( $p < 0,05$ ) щодо показника КГ, у групі ДГ3 – на 45 % ( $p < 0,05$ ).

У крові пацієток ДГ1 виявили достовірне (на 25 %,  $p < 0,05$ ) збільшення кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів щодо показника КГ (рис. 1Г), а також підвищення щодо параметрів ДГ2 і ДГ3.

При збільшенні частоти рецидивів НЗЗЖСО спостерігали поступове підвищення в крові (рис. 1Д) концентрації С4<sub>2</sub> компонента системи комплементу. Показники вірогідно відрізнялися в пацієток ДГ2 і ДГ3, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно перевищуючи значення КГ.

Рецидиви НЗЗЖСО супроводжувалися суттєвим зменшенням базофілів у периферичній крові в пацієток ДГ (рис. 1Е). За результатами абсолютного підрахунку цих клітин, у жінок ДГ1 кількість цих клітин зменшена в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) щодо контролю. Збільшення частоти рецидивів у групі ДГ2 і ДГ3 відбувалося на тлі зменшення кількості базофілів у 7,6 раза ( $p < 0,05$ ) та 10,0 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Щодо інших досліджених лабораторних показників імунного статусу (табл. 1), як і індикаторів загального аналізу крові, не виявили вірогідні відмінності за середніми сироватковими концентраціями та кількістю імунних чинників під час зіставлення показників підгруп у межах ДГ, а також порівняння ДГ і КГ ( $p \geq 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Показники імунограми в пацієток із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО і жінок контрольної групи

Показник, одиниці вимірювання	ДГ1, n = 18	ДГ2, n = 38	ДГ3, n = 24	КГ, n = 18
WBC, $\times 10^9$	6,90 $\pm$ 0,54	6,70 $\pm$ 0,36	5,90 $\pm$ 0,31	6,40 $\pm$ 0,31
Нейтрофіли, $\times 10^9$	3,20 $\pm$ 0,38	3,90 $\pm$ 0,26	3,00 $\pm$ 0,22	3,23 $\pm$ 0,28
Лімфоцити, $\times 10^9$	2,50 $\pm$ 0,21	2,40 $\pm$ 0,13	2,40 $\pm$ 0,16	2,50 $\pm$ 0,16
Моноцити, $\times 10^9$	0,50 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,02
Еозинофіли, $\times 10^9$	0,25 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,01
IgA, г/л	1,25 $\pm$ 0,09	1,88 $\pm$ 0,10	1,95 $\pm$ 0,22	1,95 $\pm$ 0,22
IgM, г/л	1,63 $\pm$ 0,12	1,46 $\pm$ 0,10	1,66 $\pm$ 0,22	1,70 $\pm$ 0,17
IgG, г/л	11,20 $\pm$ 0,41	11,33 $\pm$ 0,34	11,32 $\pm$ 0,48	10,26 $\pm$ 0,48
С3 компонент	1,08 $\pm$ 0,10	0,98 $\pm$ 0,03	0,92 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,02
Т-лімфоцити, %	78,52 $\pm$ 2,40	75,12 $\pm$ 1,3	74,21 $\pm$ 1,86	76,04 $\pm$ 2,40
Т-хелпери, %	44,92 $\pm$ 1,50	45,0 $\pm$ 1,09	47,08 $\pm$ 2,60	46,15 $\pm$ 2,20
Імунорегуляторний індекс	1,70 $\pm$ 0,13	1,90 $\pm$ 0,08	2,10 $\pm$ 0,32	2,00 $\pm$ 0,11
В-лімфоцити, %	11,10 $\pm$ 0,76	9,99 $\pm$ 0,53	10,10 $\pm$ 1,04	11,05 $\pm$ 0,40
Макрофаги	7,70 $\pm$ 0,35	9,10 $\pm$ 0,36	8,50 $\pm$ 0,47	8,60 $\pm$ 0,37
ЗПА	99,58 $\pm$ 0,90	99,30 $\pm$ 0,10	98,99 $\pm$ 0,28	99,37 $\pm$ 0,12
НСТ спонтан	110,5 $\pm$ 1,8	105,9 $\pm$ 1,5	106,1 $\pm$ 2,7	110,2 $\pm$ 2,3
НСТ індуков	234,0 $\pm$ 7,0	239,8 $\pm$ 8,5	228,5 $\pm$ 14,4	247,4 $\pm$ 12,9
Фагоцитарний індекс	2,15 $\pm$ 0,11	2,21 $\pm$ 0,06	2,14 $\pm$ 0,81	2,21 $\pm$ 0,13

**НСТ-тест:** тест відновлення нітросинього тетразолію; **ЗА:** загальний лейкоцитарний антиген; для всіх параметрів  $p \geq 0,05$ .

## Обговорення

Суттєве зниження сироваткової концентрації IgE в пацієток із частими рецидивами НЗЗЖСО підтверджує нульову гіпотезу про захисну роль молекул IgE у статевому тракті, зумовлює негативний вплив вибіркового дефіциту IgE на перебіг цієї запальної хвороби. Результати, що одержали щодо NKT-клітин, відповідають таким щодо дефіциту молекули IgE. Так, вибіркового дефіциту NKT-лімфоцитів виявився не тільки типовою ознакою пацієнтів із частими епізодами НЗЗЖСО, але і чинником, що асоційований із високою частотою загострень, спричиняє тяжкий перебіг запальної хвороби та невдачі антимікробного лікування.

Зі збільшенням частоти рецидивів НЗЗЖСО визначили зростання кількості NK-клітин у крові. В пацієток із середньою та високою частотою рецидивів кількість NK-лімфоцитів виявилася достовірно більшою, ніж у здорових осіб. Вважаємо, що такі результати можна пояснити імунореактивними змінами у відповідь на формування вогнищ хронічної інфекції в статевих шляхах. NK-клітини беруть участь у реакціях спонтанної та антитіло-залежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, виконують функції в імунній відповіді, подібні до таких у NKT-лімфоцитів, але використовують принципово інший механізм розпізнавання клітин-мішеней, що спрямований на антигени іншого типу. Отже, підвищення кількості NK-клітин у крові пацієнтів ДГ, що прогресувало зі збільшенням частоти рецидивів НЗЗЖСО, можна оцінювати як компенсаторну імунну реакцію у відповідь на прогресивне зменшення кількості інших цитотоксичних клітин системи природженого імунітету – NKT-лімфоцитів. Проте така абераційна компенсація не була ефективною, не призводила до усунення або скорочення частоти рецидивів хвороби. Це свідчить про принципову важливість унікального механізму розпізнавання гліколіпідних антигенів, збудників НЗЗЖСО, яким характеризуються саме NKT-, а не NK-клітини.

Збільшення кількості рецидивів захворювання асоціювалося з певним зменшенням кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів у крові (до показників КГ і навіть менше), але показники достовірно відрізнялися в групах із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО. Цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити – імунокомпетентні клітини, що здійснюють специфічне розпізнавання клітин-мішеней, реалізують реакції специфічної імунної цитотоксичності, можуть адекватно компенсувати дефіцит NKT-клітин і навіть реалізувати ефективнішу клітинну імунну відповідь щодо інтрацелюлярних патогенів. Тому в разі належної компенсаторної реакції внаслідок збільшення кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів спостерігали певне скорочення кількості рецидивів у ДГ1. Втім, якщо спостерігали недостатню реалізацію цієї компенсаторної реакції з боку системи адаптивного імунітету, частота рецидивів НЗЗЖСО прогресивно збільшувалася – в пацієнток ДГ2 і ДГ3. Імовірно, дефіцит NKT-клітин залишався належним чином некомпенсованим.

Білки системи комплементу можна визначити як гострофазові протеїни, тому вищу сироваткову концентрацію C4<sub>2</sub> у пацієнток із більшою кількістю рецидивів НЗЗЖСО можна пояснити виразнішим запаленням при частих загостреннях інфекційного процесу в статевих органах. Система комплементу бере участь у знищенні мікробних агентів у слизовій оболонці статевих шляхів при активації за альтернативним, класичним і лектиновим шляхом із руйнуванням мішеней за механізмом осмотичного лізису.

За своїми властивостями IgE реалізує конкурентну до системи комплементу ексудативну імунну реакцію, що спричиняє швидке видалення антигенів із поверхневих шарів слизової оболонки в просвіт статевих шляхів ще до залучення білків системи комплементу. Втім, при дефіциті IgE, який виявили в пацієнток ДГ3, цей ексудативний механізм, імовірно, був недостатньо ефективним, і мікроорганізми безперешкодно здійснювали інвазію в товщу слизової оболонки з наступним залученням альтернативних шляхів комплемент-залежного лізису. Однак таку перебудову імунної реакції не можна вважати прогностично сприятливою, оскільки ширше залучення системи комплементу призводить до сильнішого запалення, а отже виразніших деструктивних процесів у статевих шляхах, ніж IgE-опосередкована імунна ексудативна реакція.

Доволі несподіваним виявилось різке, майже 7–10-разове зниження базофілів і крові пацієнток ДГ2 і ДГ3. Проте феномен анбазофілії, як і анеозинофілії, є класичною ознакою гострого запалення, що виникає внаслідок виділення кортизолу, який, своєю чергою, призводить до лізису цих клітин у крові. Тому логічно, що збільшення частоти запальних епізодів при рецидивуванні НЗЗЖСО має супроводжуватися прогресивним зменшенням кількості базофілів у крові. Вважаємо, що цей лабораторний феномен можна використовувати як скринінгову ознаку для виявлення пацієнтів із частими рецидивами НЗЗЖСО.

Отже, результати дослідження свідчать: у пацієнток із НЗЗЖСО вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин асоційовані з високою частотою рецидивів хвороби. Дефіцит цих імунних чинників призводить до зниження імунорезистентності слизової оболонки статевих

шляхів, створюючи умови для виникнення рецидивних запальних процесів, спричинених умовнопатогенною мікрофлорою.

Відомо, що IgE характеризується специфічним розпізнаванням антигенів мікроорганізмів, що здійснюють інвазію в мукозальну мембрану піхви та шийки матки, активуючи дегрануляцію та секрецію опасистих клітин. Це призводить до місцевої захисної ексудативної реакції, що сприяє видаленню патогену з місця первинного афекту [5–7]. Вважаємо, що у більшості пацієнток ДГ цей універсальний IgE-опосередкований протективний імунний механізм недостатньо реалізований через брак молекул IgE. Це зумовило укорінення інфекційного агента, формування хронічної інфекції в статевих шляхах із тенденцією до рецидивування, формування резистентності до рекомендованих протимікробних ліків. Аналогічні результати отримали E. Magen et al. у контрольованому клінічному дослідженні на прикладі інфекції слизової оболонки шлунка, що спричинена *Helicobacter pylori*. Автори зробили висновок, що ізольований дефіцит IgE асоційований із вищою частотою гастриту та пептичної виразки шлунка, що індуковані *H. pylori* [8].

García Pavón Osorio S. et al. показали: в пацієнтів із вибірковою дефіцитом IgE виникають не тільки рецидивні респіраторні інфекції, але і прояви синдрому хронічної втоми, м'язово-скелетні симптоми, що персистують (артралгія, міалгія, фіброміалгія) [9]. Ґрунтуючись на збірній доказовій базі, рекомендації European Academy of Allergy and Clinical Immunology визначають вибірково дефіцит IgE як біомаркер ризику виникнення злоякісних новоутворень у людей. Це пояснюють критичним послабленням IgE-опосередкованих механізмів протипухлинної імунної відповіді в таких випадках.

Якщо молекули IgE забезпечують кліренс слизових оболонок від екстрацелюлярних мікробів, наприклад *Staphylococcus aureus*, шляхом індукції захисної ексудативної реакції, то NKT-лімфоцити беруть участь у знищенні патогенів шляхом реакцій спонтанної та анти-тілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, використовуючи для розпізнавання мікробних антигенів інваріантні антиген-розпізнавальні рецептори та молекули імуноглобулінів [10,11]. Обидві імунні реакції за участю NKT-клітин завершуються клітинним ефектом, що полягає в індукції апоптозу або некрозу клітини-мішені шляхом вивільнення білків перфорину та гранзимів. Цитотоксична імунна відповідь, опосередкована NKT-клітинами, також важлива в контролі над умовнопатогенними мікроорганізмами на слизових оболонках. Дефіцит NKT-клітин призводить до порушення процесів ерадикації інтрацелюлярної інфекції в місці первинного афекту, посилення процесу колонізації мукозальної мембрани умовнопатогенними й опортуністичними мікроорганізмами, формування хронічної інфекції статевих шляхів, що може рецидивувати.

Дефіцит NKT-клітин часто спостерігають у пацієнтів із різними захворюваннями, вони зумовлюють прогностично несприятливий перебіг хвороби. Так, у пацієнток з ендометріозом виявили достовірне зниження частоти загальних інваріантних NKT-клітин [12]. Показано, що ці клітини відіграють роль у виникненні запалення легень і беруть участь в імунній відповіді проти SARS-CoV-2, можливою імунопатогенезі при COVID-19 [13]. Цей

імунодефіцит може бути причиною генітального герпесу, що невинно рецидивує та викликаний вірусом простого герпесу 2 типу, а також хронічної реактивованої інфекції, спричиненої вірусом Епштейна–Барр і резистентної до лікування [14, 15].

Потенційне значення вибіркового дефіциту NKT-клітин саме при НЗЖСО полягає в зменшенні продукції специфічних IgM, IgA та IgG до екстрацелюлярних бактерій через втрату регуляторних впливів з боку NKT-лімфоцитів, що критично важливі в поляризації імунної відповіді Th2/IL-4-залежного шляху активації гуморальної імунної відповіді [16–18].

Отже, у жінок із НЗЖСО, що часто рецидивують, визначили вірогідно меншу кількість NKT-клітин у крові та достовірно нижчу сироваткову концентрацію молекул IgE, ніж у здорових осіб і пацієнток із меншою кількістю загострень. Це пов'язано з більшою питомою вагою випадків вибіркового дефіцитів цих імунних чинників, що підкреслює важливе захисне значення молекул IgE та NKT-лімфоцитів у слизових оболонках статевих шляхів при рецидивних інфекційних процесах, зумовлених умовнопатогенною мікрофлорою.

Результати дослідження свідчать про необхідність включення оцінювання імунного статусу в перелік рекомендованих лабораторних обстежень у гінекологічній практиці. Втім, дані, що одержали, мають певні обмеження, пов'язані з невеликою вибіркою груп дослідження. Крім того, немає даних щодо цих показників у осіб віком до 18 років. Тому проблема НЗЖСО залишається актуальною та потребує продовження досліджень.

Такі роботи є науковим підґрунтям для ініціації контрольованих клінічних досліджень з апробації імунотерапевтичних втручань, спрямованих на скорочення частоти рецидивів хвороби шляхом таргетного посилення імунорезистентності організму хазяїна. Розроблення й клінічна апробація імунотерапевтичних підходів для компенсації дефіцитів IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЖСО сприятиме встановленню імунного контролю над запальним процесом, підвищуватиме ефективність антимікробного лікування, зумовить зменшення частоти рецидивів.

## Висновки

1. Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЖСО – чинники, що зумовлюють більшу частоту загострень хвороби протягом року. Середня сироваткова концентрація IgE в пацієнток із частими рецидивами втричі нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок з одним рецидивом; у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнток із рецидивами, що виникали з середньою частотою; у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у контролі.

2. У жінок із частими рецидивами середня відносна кількість NKT-клітин у крові в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнток з одним рецидивом; у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в осіб із середньою частотою рецидивів; втричі ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у жінок контрольної групи.

**Перспективи подальших досліджень.** Набір більшої за кількістю учасників ДГ дав би змогу суттєво збільшити підгрупи пацієнтів з іншими, рідкіснішими імунними дисфункціями, а оцінити реальний внесок дефіцитів різних компонентів імунної системи у форму-

ванні частоти загострень НЗЖСО. Це необхідно взяти до уваги під час планування та здійснення наступних клінічних досліджень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2023

## Відомості про авторів:

Давиденко К. І., аспірантка каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9623-2188](https://orcid.org/0000-0001-9623-2188)

Мальцев Д. В., канд. мед. наук, зав. лабораторії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6615-3072](https://orcid.org/0000-0002-6615-3072)

Натрус Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1763-0618](https://orcid.org/0000-0003-1763-0618)

## Information about the authors:

Davydenko K. I., MD, Postgraduate student, Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Maltsev D. V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Natrus L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

- [1] Mohankumar, B., Shandil, R. K., Narayanan, S., & Krishnan, U. M. (2022). Vaginosis: Advances in new therapeutic development and microbiome restoration. *Microbial pathogenesis*, 168, 105606. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105606>
- [2] Davydenko, K. I., Maltsev, D. V., Batman, Yu. A., & Natrus, L. V. (2022). Vyvchennia imunnykh porushen pry nespetsyfichnykh khronichnykh zapalnykh zakhvoriuvanniakh statevykh orhaniv u zhinok [Study of the immune disorders in nonspecific chronic inflammatory diseases of the genital organs]. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 68(3), 68-77. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz68.03.068>
- [3] Pate, M. B., Smith, J. K., Chi, D. S., & Krishnaswamy, G. (2010). Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clinical and molecular allergy: CMA*, 8, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-3>
- [4] Colas, L., Magnan, A., & Brouard, S. (2022). Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. *Allergy*, 77(6), 1700-1718. <https://doi.org/10.1111/all.15230>
- [5] Roco, J. A., Mesin, L., Binder, S. C., Nefzger, C., Gonzalez-Figueroa, P., Canete, P. F., Ellyard, J., Shen, Q., Robert, P. A., Cappello, J., Vohra, H., Zhang, Y., Nowosad, C. R., Schiepers, A., Corcoran, L. M., Toellner, K. M., Polo, J. M., Meyer-Hermann, M., Victoria, G. D., & Vinuesa, C. G. (2019). Class-Switch Recombination Occurs Infrequently in Germinal Centers. *Immunity*, 51(2), 337-350.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.07.001>
- [6] Kawakami, T., Kasakura, K., Kawakami, Y., & Ando, T. (2022). Immunoglobulin E-Dependent Activation of Immune Cells in Rhinovirus-Induced Asthma Exacerbation. *Frontiers in allergy*, 3, 835748. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835748>
- [7] Lim, J., Lin, E. V., Hong, J. Y., Vaidyanathan, B., Erickson, S. A., Annicelli, C., & Medzhitov, R. (2022). Induction of natural IgE by glucocorticoids. *The Journal of experimental medicine*, 219(10), e20220903. <https://doi.org/10.1084/jem.20220903>
- [8] Magen, E., Schlesinger, M., David, M., Ben-Zion, I., & Vardy, D. (2014). Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Al-*

- lergy and asthma proceedings*, 35(2), e27-e33. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3734>
- [9] García Pavón Osorio, S., López Tiro, J. J., & Gómez Vera, J. (2009). Deficiencia de IgE: un padecimiento olvidado? [IgE deficiency: a forgotten disease?]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 56(6), 192-197.
- [10] Starkl, P., Watzenboeck, M. L., Popov, L. M., Zahalka, S., Hladik, A., Lakovits, K., Radhouani, M., Haschemi, A., Marichal, T., Reber, L. L., Gaudenzio, N., Sibilano, R., Stulik, L., Fontaine, F., Mueller, A. C., Amieva, M. R., Galli, S. J., & Knapp, S. (2020). IgE Effector Mechanisms, in Concert with Mast Cells, Contribute to Acquired Host Defense against *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 53(4), 793-804.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.002>
- [11] Jakwerth, C. A., Ordovas-Montanes, J., Blank, S., Schmidt-Weber, C. B., & Zissler, U. M. (2022). Role of Respiratory Epithelial Cells in Allergic Diseases. *Cells*, 11(9), 1387. <https://doi.org/10.3390/cells11091387>
- [12] Correa, F. J. S., Andres, M. P., Rocha, T. P., Carvalho, A. E. Z., Aloia, T. P. A., Corpa, M. V. N., Kallas, E. G., Manguiera, C. L. P., Baracat, E. C., Carvalho, K. I., & Abrão, M. S. (2022). Invariant Natural Killer T-cells and their subtypes may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 77, 100032. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100032>
- [13] Wen, X., Zhang, X., Nian, S., Wei, G., Guo, X., Yu, H., Xie, X., Ye, Y., & Yuan, Q. (2021). Title of article: Mucosal-associated invariant T cells in lung diseases. *International immunopharmacology*, 94, 107485. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107485>
- [14] Chung, B. K., Tsai, K., Allan, L. L., Zheng, D. J., Nie, J. C., Biggs, C. M., Hasan, M. R., Kozak, F. K., van den Elzen, P., Priatel, J. J., & Tan, R. (2013). Innate immune control of EBV-infected B cells by invariant natural killer T cells. *Blood*, 122(15), 2600-2608. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480665>
- [15] Björkström, N. K., Strunz, B., & Ljunggren, H. G. (2022). Natural killer cells in antiviral immunity. *Nature reviews. Immunology*, 22(2), 112-123. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-3>
- [16] Lang, G. A., Shrestha, B., Amadou Amani, S., Shadid, T. M., Ballard, J. D., & Lang, M. L. (2021).  $\alpha$ -Galactosylceramide-Reactive NKT Cells Increase IgG1 Class Switch against a *Clostridioides difficile* Polysaccharide Antigen and Enhance Immunity against a Live Pathogen Challenge. *Infection and immunity*, 89(11), e0043821. <https://doi.org/10.1128/IAI.00438-21>
- [17] Nogueira-Neto, J., Loures, F. V., Schanoski, A. S., Andrade, D. A. G., Gonzatti, M. B., Costa, T. A., Vivanco, B. C., Xander, P., Rosa, D. S., Calich, V. L. G., & Keller, A. C. (2021). Invariant Natural Killer T Cells as Key Players in Host Resistance against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of immunology research*, 2021, 6673722. <https://doi.org/10.1155/2021/6673722>
- [18] Hirai, T., Lin, P. Y., Simonetta, F., Maas-Bauer, K., Turkoz, M., Mavers, M., Baker, J., & Negrin, R. S. (2021). Activation of natural killer T cells enhances the function of regulatory T-cell therapy in suppressing murine GVHD. *Blood advances*, 5(11), 2528-2538. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003272>

## Роль метаболічного синдрому в розвитку синдрому полікістозу яєчників у підлітковому віці

Н. В. Авраменко<sup>ID A,E,F</sup>, О. В. Кабаченко<sup>ID \*B,C,D</sup>, Д. Є. Барковський<sup>ID C,D,E</sup>, К. В. Сєрих<sup>ID B,C</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Здійснили аналіз фахової літератури щодо проблеми метаболічного синдрому в дитячому та підлітковому віці, вивчили їхню роль у виникненні синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) за останніми міжнародними керівництвами та даними наукових джерел. Актуальність проблеми обґрунтована стрімким поширенням надлишкової ваги в дітей у всьому світі і, відповідно, збільшенням частоти алиментарно-залежної патології. Одним із серйозних наслідків зайвої ваги є метаболічний синдром (МС).

Нині немає чітких критеріїв МС для дітей і підлітків. IDF пропонує використовувати критерії IDF для дорослих. Пріоритет у виникненні МС віддають інсулінорезистентності (ІР), що пов'язана зі статевим дозріванням. Актуальною залишається проблема оцінювання ІР. Методи HOMA-IR і QUICKI не вважають достовірними тестами для визначення ІР, тому оцінювання ґрунтується на клінічних ознаках (гіперглікемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, гіпертонія).

Ожиріння, ІР можуть бути провідниками виникнення СПЯ, який часто може бути пов'язаний із періодом статевого дозрівання. Характерні для дорослих патологічні ознаки синдрому в підлітковому віці можуть бути проявом фізіологічного перебігу статевого дозрівання. Як обов'язкові критерії для діагностики СПЯ в підлітковому віці запропоновані нерегулярні менструації / олігоменорея, доведена біохімічно та клінічно гіперандрогенемія.

Терапією першої лінії при СПЯ у підлітків на тлі метаболічного синдрому є зниження маси тіла та дозовані фізичні навантаження, що сприяють нормалізації гормонального фону. Медикаментозне лікування може включати препарати для сенсibiliзації до інсуліну (метформін), антиандрогени (спіронлактон, флутамід, ципротерону ацетат), інгібітори 5-альфа-редуктази (фінастерид), комбіновані оральні контрацептиви, інозитол. Профілактика надлишкової ваги, ожиріння в дітей може запобігти розвитку ІР і, відповідно, пов'язаних із нею МС і СПЯ, порушенням репродуктивного здоров'я. Заходи мають бути спрямовані на профілактику ожиріння в матері, гестаційного діабету, недоїдання та куріння під час вагітності, заохочення грудного вигодовування та фізичної активності.

### Ключові слова:

ожиріння, метаболічний синдром, синдром полікістозу яєчників, підлітковий вік, діагностика, лікування, профілактика.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 255-261

### \*E-mail:

zocrrfs@meta.ua

## The role of metabolic syndrome in the development of polycystic ovary syndrome in adolescence

N. V. Avramenko, O. V. Kabachenko, D. Ye. Barkovskiy, K. V. Sierykh

The review article presents an analysis of the metabolic syndrome problem in children and adolescents, its role in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) in accordance with the latest International guidelines and modern literature. The urgency of the problem lies in the rapid spread of overweight among children in the world and, consequently, the growth of alimentary-dependent pathology. One of the major consequences of weight problems is metabolic syndrome (MS).

There are still no clear MS criteria for children and adolescents. IDF suggests using IDF criteria for adults. Priority in the pathogenesis of MS is given to insulin resistance (IR), which is associated with puberty. The problem of IR assessment remains. HOMA-IR and QUICKI methods are not considered reliable tests to determine IR, so the assessment is based on clinical signs (hyperglycemia, dyslipidemia, abdominal obesity, hypertension).

Obesity and IR can be predictors of PCOS, which can often be associated with puberty. Pathological signs of the syndrome typical for adults in adolescence may be a manifestation of the physiological course of puberty. Obligative criteria for the diagnosis of PCOS in adolescence are irregular menstruation/oligomenorrhea, proven biochemically and clinically hyperandrogenemia).

First-line therapy for PCOS in adolescents with MS is weight loss and dosed exercise, which helps to normalize a hormonal balance. Drug treatment may include insulin-sensitizing drugs (metformin), antiandrogens (spironolactone, flutamide, cyproterone acetate), 5-alpha-reductase inhibitors (finasteride), combined oral contraceptives, inositol. Prevention of overweight, obesity in children can prevent the development of IR and, accordingly, associated MS and PCOS, reproductive health disorders. Prevention measures are aimed at avoiding maternal obesity, gestational diabetes, malnutrition and smoking during pregnancy, promoting breastfeeding and physical activity.

### Key words:

obesity, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, adolescence, diagnosis, treatment, prevention.

Zaporozhye medical journal  
2023; 25(3), 255-261

Однією з найбільших загроз для людства і викликом для охорони здоров'я XXI століття, за даними ВООЗ, є ожиріння, що набуло масштабів глобальної пандемії [1–5]. Проблема алиментарно-залежної патології поглиблюється стрімкими темпами. Найбільше занепокоєння викликає поширення надлишкової ваги в дітей різного

віку у всьому світі та навіть в країнах, що розвиваються і мають дефіцит продовольства [5–8].

Актуальність проблеми метаболічного синдрому (МС) в підлітковому віці зумовлена не тільки виникненням екстрагенітальної патології в майбутньому, але й розвитком синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) в період

статевого дозрівання. Нині немає чітких діагностичних критеріїв МС і СПЯ в підлітковому віці, що ускладнює лікування та профілактику цих синдромів [4,9–14].

## Мета роботи

Ґрунтуючись на відомостях фахової літератури, проаналізувати розвиток метаболічного синдрому в дитячому і підлітковому віці при ожирінні та роль метаболічного синдрому в виникненні СПЯ; представити сучасний погляд на профілактику та ведення дівчат із СПЯ на тлі метаболічного синдрому.

Згідно з прогнозами, до 2025 року серед жителів країн Європи надмірну масу тіла матимуть понад 21 млн (30,4 %) дітей, зокрема ожиріння – понад 5 млн (7,1 %), надлишкову масу тіла – понад 16,5 млн (23,3 %) [7–10].

Відповідно до рекомендацій Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) 2017 року, для діагностики ожиріння в дітей віком понад 2 роки необхідно застосовувати нормативи перцентилів індексу маси тіла (ІМТ) Центру контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), а в дітей віком менше ніж 2 роки – перцентильні графіки ВООЗ. Наступне обстеження пацієнтів із цією патологією має включати вимірювання та оцінювання артеріального тиску за нормативними таблицями відповідно до зросту / віку / статі, огляд шкірних покривів, обстеження суглобів (виявлення ознак болючості в ногах, колінах, ступнях) та діагностику периферичних набряків. Генетичне обстеження рекомендоване тільки дітям, молодшим за 5 років, з ознаками екстремально-го ожиріння або з клінічними проявами хромосомних аномалій. Лабораторну діагностику для встановлення ендокринної етіології дитячого ожиріння та визначення концентрації інсуліну здійснюють тільки в окремих випадках [9–11].

За даними державної статистики, в Україні за останні 10 років поширеність ожиріння серед підлітків (15–17 років) на 1000 дитячого населення зросла у 2,5 раза, становить найбільшу частку в загальній кількості дітей – 51 % [1,8]. Поширеність ожиріння вища в дітей, які проживають у сільській місцевості, порівняно з міськими жителями. Згідно зі статистичними звітами, найбільша поширеність ожиріння – в центральних регіонах України, найнижча – на сході країни [1,8].

Після інтенсивного розвитку жирової тканини в перші 9 місяців життя настає так званий період стабілізації – до 5–7 років. Надалі активація пов'язана, в тому числі, зі значною перебудовою тіла за жіночим типом і статевим дозріванням.

Світові тенденції поширення цієї патології здебільшого пов'язані зі споживанням висококалорійних продуктів та обмеженням фізичної активності. Це спричиняє енергетичний дисбаланс, коли калорійність раціону перевищує енергетичні потреби та витрати організму. Проте є й інші причини збільшення маси тіла в дітей, які включені в сучасну класифікацію, що наведена в протоколі МОЗ України з дитячої ендокринології.

За етіологією розрізняють:

1. Первинне: а) аліментарно-конституційне;
2. Дієцефальне: а) гіпоталамічне; б) церебральне; в) змішане;

3. Вторинне: а) надлишкове (синдром або хвороба Іценка–Кушинга); б) панкреатичне (гіперінсулінізм); в) гіпотиреоїдне; г) гіпогонадне;

4. Спадкові синдроми, що супроводжуються ожирінням (Прадера–Віллі, Лоуренса–Муна–Барде–Бідля, Фреліха, Морганьї–Стюарта–Морея, Бер'єсона–Формана–Лемана, Альстрема, глікогеном 1 типу тощо);

5. Змішане.

Визначають також генетичне та медикаментозне ожиріння. Ретельне обстеження таких пацієнтів допоможе виявити справжню причину захворювання.

Наслідки впливу надлишкової ваги й ожиріння на здоров'я дітей виявляються тільки в зрілому віці. Найбільш значущі з-поміж них – цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія, інсульт, дисліпідемія, атеросклероз і пов'язані з ним захворювання, синдром нічного апное, гіперурикемія, подагра, репродуктивна дисфункція, жовчнокам'яна хвороба, остеоартрити, деякі онкологічні захворювання, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, геморої, синдром раптової смерті та психосоціальні розлади [15–19].

Ожиріння – один із провісників виникнення МС у майбутньому. Втім, такого діагнозу немає в міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10). У світовій науковій літературі МС, або синдром Х визначають як мультифакторний клінічний стан, зумовлений генетичними, нейрогуморальними факторами, особливостями способу життя людини; він належить до аліментарно-залежних патологій [15–19].

Визначення МС як окремої нозологічної патології має важливе клінічне значення. З одного боку, в разі відповідного лікування спостерігають зменшення його проявів, з іншого, сукупність метаболічних і гормональних порушень, характерних для МС, різко прискорює розвиток ЦД 2 типу, хвороб, в основі яких лежить атеросклероз (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, церебральний інсульт) [20–23]. МС збільшує ризик неалкогольного стеатогепатиту, порушення репродуктивної функції в жінок і чоловіків, псоріазу, низки онкологічних захворювань тощо.

Вважають, що ключову роль у патогенезі цих захворювань відіграє надлишкова вага й ожиріння [20–24]. Такі компоненти МС, як сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи центральне ожиріння, гіпертензію, високий рівень тригліцеридів натще, холестерин ліпопротеїнів високої щільності та високий рівень глюкози натще, виявляють разом доволі часто, тому вважають, що вони мають подібний патогенез, наслідком якого є інсулінорезистентність (ІР). Незважаючи на те, що фактори виникнення МС доволі ґрунтовно вивчено, досі не встановлено першопричину порушень метаболічних процесів, а пріоритет віддають ІР [20,21,25,26].

Зазначимо, що поширеність МС у 1970 роках становила лише 3,9 % [3,5], а нині – 9,8 % [3,5].

Якщо критерії оцінювання МС для дорослих встановлені національними або міжнародними агенціями, то для дітей і підлітків досі немає настільки чітких критеріїв. Більшість оцінок ґрунтуються на критеріях для дорослих, що адаптовані для дитячого та підліткового віку [9–11]. В таблиці 1 наведено критерії для дітей, що запропоновані IDF на підставі таких для дорослих.



**Таблиця 1.** Критерії дитячого та підліткового метаболічного синдрому, адаптовані з Національної програми освіти щодо холестерину, панель лікування дорослих III\*

Центральне ожиріння (обвід талії – ОТ)	ОТ $\geq 90^{\text{th}}$ percentile
Артеріальний тиск, ммHg	Систолічний або діастолічний тиск $\geq 90$ % для віку, статі, зросту
Високий рівень тригліцеридів, mg/dL	TG $\geq 110$ mg/dL ( $\geq 1.24$ mmol/L)
Низький рівень ЛПВЩ, mg/dL	HDL $\leq 40$ mg/dL ( $< 1.03$ mmol/L)
Високий рівень глюкози натще	$\geq 100$ mg/dL (5.6 mmol/L) або невідомо T2DM

\*: особи повинні мати принаймні три відхилення в компонентах МС, щоб класифікувати як таких, котрі мають МС.

Згідно з науковими даними, проблема МС полягає не тільки в неправильному харчуванні. Важливими є фактори зниженої фізичної активності, генетична схильність, наявність афективних розладів, як-от депресивних станів, що разом з адиктивною поведінкою (алкоголь, тютюнокуріння) спричиняють метаболічний синдром [4,6].

Недостатність фізичної активності як визначальний фактор ризику розвитку хвороб цивілізації особливо визначають в осіб із початком статевого дозрівання – з 11 до 13 років [1,9,10,12–15]. Малорухливий спосіб життя в підлітковому віці, за даними наукової літератури, може бути пов'язаний із розладами психологічного, фізичного, соціально-емоційного здоров'я [1,5–7,27,28].

Відомо, що високий ризик розвитку метаболічного синдрому пов'язаний також із віком менархе [29–32]. Основними детермінантами настання менархе є генетичні фактори, але важливу роль відіграють також негенетичні чинники. Середній вік менархе у світі знизився через покращення способу життя та харчування [30,33]. Крім впливу на сексуальне, репродуктивне здоров'я, вік менархе впливає на нерепродуктивне здоров'я дівчини. Чим більш ранній вік менархе, тим вищий ризик виникнення не тільки метаболічного синдрому [29,30], але й цукрового діабету 2 типу [22,32], гормонзалежного раку [19,22], серцево-судинних захворювань і смертності в зрілому віці [19,29,31]. Наукові дослідження свідчать про зниження частоти ЦД 2 типу на 9 % [29,32], а МС на 8 % при підвищенні віку менархе на 1 рік [29].

У дітей і підлітків з ожирінням у будь-якому віці визначають сильний зв'язок між МС та ІР [23–26]. Ба більше, статеве дозрівання – фізіологічний стан, що може бути відповідальним за ІР, його вважають найважливішим і незмінним фактором виникнення ІР у дітей [23–26]. Протягом статевого дозрівання чутливість до інсуліну знижується майже на 25–50 % і покращується після закінчення цього періоду [23–25]. Патогенез цієї кореляції полягає в дисфункції  $\beta$ -клітин, що виникає в дітей і підлітків з ожирінням через збільшення відкладення ектопічного жиру. При цьому руйнування  $\beta$ -клітин може починатися ще при нормальній толерантності до глюкози та рівні глюкози натще; це обґрунтовує необхідність профілактики ІР при евглікемії [26]. Підлітки відрізняються від дорослих більш вираженою інсулінорезистентністю при зрілих ступенях ожиріння та глікемічному статусі [25,26]. Це може бути причиною нижчої чутливості інсуліну до метформіну і швидшого зниження функції  $\beta$ -клітин у молоді.

Хоча ІР частіше пов'язана з надлишком жирової тканини, що фізіологічно інсулінорезистентна, ожиріння не є її унікальною детермінантою. ІР діагностують і в дітей із нормальною масою тіла, а ожиріння не завжди призводить до цього патологічного стану [10,24,25].

Інші фактори виникнення ІР – тривале застосування кортикостероїдів або терапія гормоном росту, етнічна належність, типи ожиріння, синдром полікістозних яєчників, сімейний анамнез цукрового діабету, гестаційний діабет, особливості внутрішньоутробного розвитку плода, а також деякі рідкісні генетичні захворювання [12–14,16,23].

Клінічний перебіг ІР залежить від етіології та ступеня тяжкості. Тип порушення чутливості до інсуліну впливає на характер розподілу жирової тканини [1,2,24]. Вважають, що центральне й абдомінальне ожиріння супроводжується ектопічним відкладенням жиру переважно в м'язах, печінці. При більшості генетичних синдромів ектопічні відкладення жиру в м'язах і печінці супроводжуються зменшенням відкладення жиру в звичайних жирових депо [1,24].

«Золотим стандартом» оцінювання ІР вважають визначення гіперінсулінемічного-евглікемічного показника, але через вартість і складну методику він не впроваджений у клінічну практику та наукову діяльність [10,24–26]. Натомість застосовують такі сурогатні методи, як HOMA-IR і QUICKI, що мають позитивну кореляцію з гіперінсулінемічно-евглікемічним показником. Втім, їх не вважають вірогідним тестом для визначення ІР. Тому оцінювання ІР здійснюють на підставі клінічних ознак, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, абдомінальне ожиріння та гіпертонію. Через сильний вплив статевого дозрівання на резистентність до інсуліну достовірність оцінювання в дітей шкільного та раннього підліткового віку нижча на 0,2–1,2 % [27,29]. Наприклад, оцінювання ІР із використанням моделі гомеостазу ІР, що тісно пов'язана з МС [20,21,27,29], у віці 8 років вдвічі нижча, ніж у 15 років; це підтверджує роль статевого дозрівання в прогресуванні патологічних метаболічних процесів [21,22,25].

Доступні інструменти для вимірювання чутливості до інсуліну дорогі, складні та потребують багато часу; крім того, немає показань для лікування ізольованої ІР [26]. Тому немає рекомендацій для виконання скринінгового проекту навіть у хворих на ожиріння дітей [11,13,14].

Якщо є порушення статевого розвитку, необхідно визначити рівень гонадотропінів, загального та вільного тестостерону, прогестерону, пролактину та естрадіолу [11–14].

Пацієнтам із гіпоталамічним синдромом пубертатного віку призначають ультрасонографічне обстеження щитоподібної залози, а за клінічними показаннями – УЗД серця і коронарних судин, нирок, печінки, підшлункової залози [12,13,30–32].

Ожиріння, ІР часто супроводжуються синдромом полікістозних яєчників, формування якого також частіше пов'язують із періодом статевого дозрівання та займає певний проміжок часу. Тому в дитячій гінекології рекомендують термін «СПЯ, що формується» [26,27,30].

За даними фахової літератури, СПЯ – гетерогенне, мультифакторне захворювання. Гіперінсулінемія, ІР, ожиріння можуть бути виявлені в підлітків із СПЯ, але вони не є діагностичними критеріями. У підлітків із СПЯ доволі часто визначають ІР, а її вираженість більша при ожирінні, ніж у худорлявих пацієнтів [11–14]. Доведено, що інсулінорезистентність при СПЯ є тканинноселективною: резистентними до інсуліну є скелетна мускулатура, жирова тканина, печінка, а стероїд-продукувальні тканини (наднирники, яєчники) зберігають чутливість до інсуліну [25–27].

Крім того, дуже важливим при СПЯ є розподіл жиру, а не просто наявність ожиріння чи підвищений індекс маси тіла [12–14,25–27]. Ектопічне накопичення жиру може відбуватися і без ожиріння. Це виявляють при зменшенні підшкірної жирової клітковини в разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода з наступним постнатальним випереджальним «наздогананням» і відносним надлишком жиру, що зберігається в тих самих ектопічних депо [12–14,25,26].

Факторами ризику СПЯ у підлітковому віці вважають також вплив андрогенів на внутрішньоутробний плід, передчасне адренархе, ранній вік початку статевого дозрівання, вага та спосіб життя в старшому віці. Виникнення захворювання виявляють у 20–40 % родичок першої лінії; це істотно перевищує загальнопопуляційний показник (4–6 %) і свідчить про генетичну природу синдрому. Певну роль, за даними фахової літератури, відіграють цукровий діабет 1 типу, автоімунні захворювання щитовидної залози, астма [12–14,25,26].

Діагностичні критерії СПЯ в підлітковому віці суперечливі, оскільки діагностичні патологічні ознаки, що використовують у дорослих жінок як критерії, можуть бути проявом фізіологічного перебігу статевого дозрівання. Ці ознаки включають нерегулярні менструації, кістозні акне, полікістозну морфологію яєчників [11–14,25–27,33,36]. Такі клінічні симптоми, як гіперандрогенемія (ГА), хронічна ановуляція зазвичай виникають у підлітковому віці. ГА діагностують у 60–80 % пацієнтів із СПЯ [11–14,25–27]. Але підліткова ГА може бути наслідком відсутності повного дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі в цьому віці. Здебільшого виявляють яєчникову ГА, але в деяких випадках надлишок андрогенів має наднирникову природу [11–14,25–27].

ГА в підлітковому віці (як і в дорослих) має клінічні та біохімічні ознаки. СПЯ – найпоширеніша причина гірсутизму в дівчат, але тяжкість перебігу може не корелювати з рівнем андрогенів у сироватці крові, як і шкала Феррімана–Галвея для оцінювання гірсутизму може бути невалідною для підлітків, оскільки закінчення розподілу волоссяного покриву відбувається через 2 роки після менархе [3,10,27,30].

Поширеною проблемою в підлітковому віці є також акне, що зазвичай тимчасове і також може не свідчити про ГА [27,30,32]. Однак тяжкі, запальні акне, що не реагують на місцеву терапію, є наслідком надлишку андрогенів [27,30,32]. Алопецію дуже рідко діагностують у підлітків [30,32]. Отже, ізольовані акне й алопеція не є діагностичними критеріями в підлітковому віці.

Виникнення СПЯ в дитинстві також може бути пов'язане із передчасним адренархе, що спричинене наднирниковими залозами. Втім, не у всіх дівчат СПЯ

виникає на фоні передчасного адренархе і не завжди при передчасному адренархе виникає СПЯ. Стьіка ГА при передчасному адренархе, особливо на тлі ожиріння, може призвести до СПЯ [27,30,32].

Порушення менструальної функції також не рекомендують вважати критерієм СПЯ в підлітковому віці. При передчасному статевому дозріванні визначають і менархе, й первинну аменорею. Встановили зворотну кореляцію між віком менархе й ожирінням [27,30,31]. Клінічна та біохімічна ГА також може не бути пов'язана з нерегулярним менструальним циклом [27,30]. Впродовж двох років після менархе менструальний цикл може залишатися невстановленим, майже 85 % циклів ановуляторні впродовж першого року після менархе, 59 % – протягом трьох років, 25 % залишаються ановуляторними на шостому році гінекологічного віку [27,30,31]. Згідно з рекомендаціями ендокринологічного товариства, ознакою СПЯ у підлітків є стійка опсоменорея (менструальний цикл тривалістю понад 45 днів) [10,27,30]. Водночас у дівчат без ознак СПЯ такі порушення менструальної функції, як стійка опсоменорея, вторинна аменорея (відсутність менструацій впродовж 3 місяців), первинна аменорея можуть свідчити про ГА [27,30–32]. Втім, для ГА характерні також вкорочені менструальні цикли (менше ніж 21 день) і поліменорея (менструація тривалістю понад 7 днів) [10,27,30,31].

Комплексне оцінювання СПЯ в підлітковому віці передбачає обов'язкове біохімічне визначення ГА. Серед найбільш рекомендованих показників – визначення загального та/або вільного тестостерону [11,27,30,32]. Найточніший результат має рідинна хроматографія – мас-спектрометрія (LCMS) / мас-спектрометрія та екстракція / хроматографія імуноферментних аналізів [11,27,30]. Однак через складність і високу ціну методика не є загальнодоступною. Відсутність високоточних методик, а отже відмінності результатів аналізів тестостерону залежно від методики, обмежені дані про нормальні коливання рівня тестостерону в підлітковому віці не забезпечують достовірної діагностики біохімічної ГА в цьому віковому періоді. Для діагностики СПЯ має значення оцінювання співвідношення загального тестостерону до дигідротестостерону (Т/ДГТ). Високий індекс Т/ДГТ асоціюється з несприятливим метаболічним фенотипом при СПЯ [11,27,30]. Цей індекс значно вищий при СПЯ, ніж у пацієнтів без СПЯ, а також вищий при СПЯ у пацієток з ожирінням, ніж у худорлявих [27,30].

ГА асоціюється з так званою полікістозною морфологією яєчників (PCOM), що характеризується збільшеними яєчниками внаслідок розростання строми та наявності множинних периферичних фолікулів. УЗО органів малого таза для діагностики СПЯ не здійснюють у перші 8 років після менархе, оскільки використання в підлітковому віці ультразвукових критеріїв PCOM, що рекомендовані для дорослих, можуть давати похибку в 30–40 %, передусім через неможливість виконання трансвагінального УЗО в підлітковому віці [11–14]. Крім того, в підлітковому віці визначають пов'язані зі статевим дозріванням збільшення об'єму яєчників і найбільшу кількість малих фолікулів. Тому в підлітковому віці об'єм яєчників вважають більш вірогідним показником PCOM [11–14], що, згідно з рекомендаціями міжнародного кон-

Таблиця 2. Критерії діагностики СПЯ у підлітковому віці

Обов'язковий	Оптимальний <sup>1</sup>	Не рекомендований <sup>2</sup>	Коментар
1. Нерегулярні менструації / олігоменорея; 2. Доведена гіперандрогенія: а) біохімічно; б) клінічно (гірсутизм, що прогресує).	1. PCOM; 2. Важкі кістозні акне	1. Ожиріння; 2. Інсулінрезистентність; 3. Гіперандрогенія; 4. Біомаркери (АМГ, Т/ДТГ співвідношення); 5. Acanthosis nigricans.	1. Має бути впродовж 2 років після менархе. 2. Мають бути виключені інші прояви гіперандрогенії (некласична вроджена гіперплазія наднирників, синдром Іценка–Кушинга).

<sup>1</sup>: ці критерії часто використовують разом із необхідними, але їх не можна застосовувати ізольовано як діагностичні ознаки; <sup>2</sup>: ці критерії пов'язані з СПЯ, але не є діагностичними.

сенсусу, в нормі не має перевищувати 12 мл [27,29,30]. Якщо менструальний цикл регулярний, і в особи немає ожиріння, PCOM, за даними фахової літератури, не асоціюється з ГА або IP. Однак персистенція збільшення яєчників на фоні порушення менструального циклу можуть бути передвісниками розвитку СПЯ у майбутньому [11–14]. Кількість антральних фолікулів (2–5 мм) корелює з рівнем антимюлерового гормона (АМГ) в дорослих жінок [12–14,34], він завжди підвищений у жінок із СПЯ [20,21]. У підлітків АМГ не може бути критерієм СПЯ, оскільки вищий порівняно з дорослими рівень АМГ із широким діапазоном норми визначають у здорових підлітків [12–14,34].

Загальна ознака СПЯ в дорослому і підлітковому віці, що зумовлює характерні для цього синдрому порушення фолікулогенезу та виникнення ГА, – підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [11–14,20,21].

Критерії діагностики СПЯ у підлітковому віці наведено в таблиці 2 [14].

Лікування підлітків із синдромом СПЯ на фоні MS, враховуючи очевидну роль гепато-вісцерально-го жиру в патогенезі ановуляторної ГА [9,10,15,28], спрямоване передусім на зниження ІМТ шляхом обов'язкового поєднання зміни способу життя та дієти [1,9,10,15,28,30] із залученням до лікування всієї сім'ї. Саме зниження маси тіла та збільшення фізичних вправ рекомендовані як терапія першої лінії в дівчат із зайвою вагою або ожирінням [9,10,15,28]. За даними наукової літератури, це призводить до зниження рівня тестостерону, індексу вільних андрогенів, підвищення концентрації ГСПГ, нормалізації менструального циклу порівняно з медикаментозною терапією і не має побічних ефектів [9,10,12–15,28]. Деякі дослідження свідчать про суттєвіший вплив фізичних вправ на поліпшення чутливості до інсуліну, ніж ізольоване зниження ІМТ [20,28], але зниження споживання жирів також покращує чутливість до інсуліну в підлітків [9,10,24,25,30]. Зниження ІМТ на 0,25 або більше та/або 30 хвилин на день помірної, інтенсивної фізичної активності зменшує ризики виникнення серцево-судинних захворювань у підлітків із СПЯ [9,10,19,28]. Однак досі немає віддалених даних щодо регулярності менструального циклу або наслідків вагітності після зниження ваги в підлітків [33].

Методом лікування першої лінії при гірсутизмі є фотоепіляція з переважним використанням діодних і олександритових лазерів. Як допоміжний засіб до фотоепіляції можливе використання місцевого ефлорнітину [12–14].

Інколи при ожирінні виникає необхідність у використанні фармакологічних засобів [12–14,27,37,38]. Проте рідкісні, але серйозні побічні ефекти спостерігали при використанні всіх доступних ліків, що зумовлює необхід-

ність ретельного індивідуального підходу під час вибору препарату, враховуючи вагу, вік, супутні патології підлітка, а також постійний моніторинг після закінчення курсу лікування. Поки що FDA / EMA не схвалили жодного фармакологічного лікування підлітків із СПЯ.

Метформін – єдиний препарат, що можна застосовувати для лікування СПЯ у підлітків [12–15,35,39]. Препарат є сенсibilізатором до інсуліну, в комбінації зі змінами способу життя або ізольовано показав сприятливий вплив на ІМТ, рівень тестостерону та менструальний цикл при низьких дозах до 850 мг/добу [12–14,35,39]. Втім, віддалених і систематичних даних щодо ролі метформіну в педіатричній практиці досі немає. Для запобігання виникненню побічних ефектів метформіну, як-от біль у животі, нудота, металевий присмак у роті, здуття живота, діарея, слід починати лікування з низьких доз із поступовим підвищенням або призначати форму препарату з пролонгованим вивільненням. При передозуванні можливий розвиток лактоацидозу, особливо при дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>, що потребує його додаткового призначення. Незважаючи на недоліки, метформін вважають достатньо безпечним із вираженим позитивним впливом на чутливість до інсуліну. Препарат слід призначати дуже вибірково відповідно до клінічних рекомендацій щодо дитячого ожиріння Ендокринного товариства (2017 р.). Препарати для схуднення сибутрамін та орлістат у дитячому та підлітковому віці призначають дуже виважено та вибірково [12–15].

Для лікування СПЯ використовують два види антиандрогенів: блокатори рецепторів андрогенів (спіронолактон, флутамід, прогестин третього покоління ципротерону ацетат) та інгібітори 5-альфа-редуктази (фінастерид, що запобігає перетворенню тестостерону в дигідротестостерон). Препарати флутамід і фінастерид мають суттєві обмеження в підлітковому віці, зумовлені їхніми побічними ефектами. Найбільш доступний і найчастіше використовуваний через профіль безпеки – спіронолактон. Початкову дозу препарату 25 мг/добу поступово збільшують до 200 мг/добу. Побічні ефекти, можливі на початку лікування, – тимчасові порушення менструального циклу, кров'янисті виділення, біль у молочних залозах, іноді втома або ортостаз. Використання флутаміду обмежене через його гепатотоксичність у високих дозах (>250 мг/добу). Доза препарату 1 мг/кг/добу ефективна, негепатотоксична навіть при тривалому застосуванні [12–14,35]. Антиандрогени значно знижують гірсутизм, краще нормалізують менструальний цикл та ендокринно-метаболічні порушення, ніж монотерапія метформіном [12–14]. Ефективність терапії антиандрогенами збільшується при поєднанні з комбінованими оральними контрацептивами, метформіном або з іншими антиандрогенами [12–14,40].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) сприяють зниженню індексу вільного тестостерону, покращенню стану вугрової висипки, нормалізації менструального циклу. При цьому переваги жодного КОК перед іншими не визначено [2, 11–14, 20, 40].

Для повільнішого зменшення симптомів СПЯ у підлітків перспективною є комбінація низьких доз інсулінсенсibiliзуючих та антиандрогенних препаратів: метформіну (850 мг/добу), спіронолактону (50 мг/добу) та піоглітазону (7,5 мг/добу) [12–14]. Така комбінація ефективніша щодо запобігання серцево-судинним ризикам порівняно з комбінацією метформіну й антиандрогену, сприяє покращенню андрогенного профілю та підвищенню частоти овуляції після лікування порівняно з оральними комбінованими контрацептивами [12–14, 39].

Профілактика ІР у дітей, а отже й МС і СПЯ, що пов'язані з ІР, починається з профілактики ожиріння в матері, гестаційного діабету, недоїдання та куріння під час вагітності, заохочення грудного вигодовування та фізичної активності [41, 42].

## Висновки

1. Для дитячого й підліткового віку характерні особливий патогенетичний і клінічний перебіг МС, СПЯ на фоні надлишкової ваги й ожиріння. Тому лікування має бути спрямоване передусім на повільне, але стійке повернення до загального здорового стану за допомогою комбінованої терапії, що може змінюватися з часом і дасть змогу знизити ризики виникнення ускладнень МС, розвитку СПЯ, забезпечити спонтанну овуляцію, неускладнену вагітність і здорове потомство.

2. Необхідне впровадження методів профілактики МС, удосконалення критеріїв діагностики СПЯ в підлітковому віці, розроблення оптимальних лабораторних методів лікування, що має сприяти покращенню допомоги дівчатам-підліткам із СПЯ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2023

## Відомості про авторів:

Авраменко Н. В., професор, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4403-2920](https://orcid.org/0000-0003-4403-2920)

Кабаченко О. В., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8597-5362](https://orcid.org/0000-0002-8597-5362)

Барковський Д. Є., д-р мед. наук, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6806-7485](https://orcid.org/0000-0002-6806-7485)

Серих К. В., старший лаборант каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1648-7530](https://orcid.org/0000-0003-1648-7530)

## Information about the authors:

Avramenko N. V., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kabachenko O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Barkovskiy D. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sierikh K. V., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- [1] Antypkin, Yu. H., Horban, N. Ye., & Lutsenko, O. H. (2021). Faktory ryzyku rozvytku khvorob tsyvilizatsii [Risk factors for the development of civilization diseases]. *Zdorovia Ukrainy. (Akusherstvo Hinekologhia Reproduktohii)*, (1), 8-12. [in Ukrainian].
- [2] Zhuk, S. I., & Gordychuk, A. B. (2018). SPKYa: fenotypy, vistseralnoe ozhirenie i personalizirovannyi podkhod v naznachenii KOK [PCOS: phenotypes, visceral obesity and a personalized approach in the prescription of COC]. *Reproductive Endocrinology*, (2), 34-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.34-41>
- [3] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkenwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., ... Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- [4] Syusyuka, V. G., Sergiyenko, M. Y., Makurina, G. I., Yershova, O. A., & Chornenka, A. S. (2021). Syndrom polikistoznykh yaiechnykh: kliniko-patohenetichni aspekty multydystrylnaroi problemy [Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem]. *Reproductive Health of Woman*, (2), 7-14. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232513>
- [5] Song, M., & Giovannucci, E. (2018). Substitution analysis in nutritional epidemiology: proceed with caution. *European journal of epidemiology*, 33(2), 137-140. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0371-2>
- [6] Semeniuk, L. M., Yuzvenko, T. Yu., & Larina, O. V. (2018). Osoblyvosti vuhlevodnoho obminu u zhinkov rannoho reproduktyvnoho viku iz skleropolikistozom yaiechnykh [Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 14(3), 236-241. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417>
- [7] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., & Gurka, M. J. (2019). Geographical variation in the prevalence of obesity and metabolic syndrome among US adolescents. *Pediatric obesity*, 14(4), e12483. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12483>
- [8] Shmyhol, I. V., & Dubenets, D. S. (2021). Poshyrenist nadmirmoi vahy ta ozhyrinnia sered shkolariv silskoi mistsevoosti [Prevalence of overweight and obesity among rural schoolchildren]. *Zbirnyk naukovykh prats L'OHOS (Vol. 1)*, (pp. 137-139). [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.36074/logos-28.05.2021.v1.42>
- [9] DeBoer, M. D. (2019). Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*, 11(8), 1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>
- [10] O'Connor, E. A., Evans, C. V., Burda, B. U., Walsh, E. S., Eder, M., & Lozano, P. (2017). Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 317(23), 2427-2444. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0332>
- [11] Sergiyenko, M. Yu., Siusiuka, V. G., Makurina, G. I., Deinichenko, O. V., Kolokot, N. G., & Chornenka, A. S. (2022). Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reproductive Health of Woman*, (2), 73-78. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261816>
- [12] Peña, A. S., Witchel, S. F., Hoeger, K. M., Oberfield, S. E., Vogiatzi, M. G., Misso, M., Garad, R., Dabadghao, P., & Teede, H. (2020). Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC medicine*, 18(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01516-x>
- [13] Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen T., & Norman, R. (2018). *International evidence-based guide-*

- line for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. National Health and Medical Research Council (NHMRC) (pp. 1-198). <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
- [14] Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., Yildiz, B. O., ... Lee, P. A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 88(6), 371-395. <https://doi.org/10.1159/000479371>
- [15] Fornari, E., & Maffei, C. (2019). Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 702. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00702>
- [16] Gurka, M. J., Golden, S. H., Musani, S. K., Sims, M., Vishnu, A., Guo, Y., Cardel, M., Pearson, T. A., & DeBoer, M. D. (2017). Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia*, 60(7), 1261-1270. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4267-6>
- [17] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., Sims, M., Musani, S. K., & Gurka, M. J. (2020). Risk of Ischemic Stroke Increases Over the Spectrum of Metabolic Syndrome Severity. *Stroke*, 51(8), 2548-2552. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028944>
- [18] DeBoer, M. D., Filipp, S. L., Musani, S. K., Sims, M., Okusa, M. D., & Gurka, M. (2018). Metabolic Syndrome Severity and Risk of CKD and Worsened GFR: The Jackson Heart Study. *Kidney & blood pressure research*, 43(2), 555-567. <https://doi.org/10.1159/000488829>
- [19] Leong, K. S. W., Jayasinghe, T. N., Wilson, B. C., Derraik, J. G. B., Albert, B. B., Chiavaroli, V., Svirskis, D. M., Beck, K. L., Conlon, C. A., Jiang, Y., Schierding, W., Vatanan, T., Holland, D. J., O'Sullivan, J. M., & Cutfield, W. S. (2020). High prevalence of undiagnosed comorbidities among adolescents with obesity. *Scientific reports*, 10(1), 20101. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76921-6>
- [20] Kaminsky, V. V., Tatarchuk, T. F., & Dubossarska, Y. O. (2016). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandrohenileiu [National consensus on the management of patients with hyperandrogenism (2016)]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 19-31. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.30.19-31>
- [21] Avramenko N. V., Kabachenko O. V., Barkovskiy D. Ye., & Sierykh K. V. (2020). Suchasni aspekty menedzhmentu patsientok iz sindromom polikistozu yaiechnykhiv [Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome]. *Zaporozhye medical journal*, 22(6), 865-873. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218474>
- [22] Cheng, T. S., Day, F. R., Lakshman, R., & Ong, K. K. (2020). Association of puberty timing with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 17(1), e1003017. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003017>
- [23] Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., Harrison, C. L., Ranasinha, S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human reproduction update*, 24(4), 455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
- [24] Caroppo, F., Galderisi, A., Ventura, L., & Belloni Fortina, A. (2021). Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *European journal of pediatrics*, 180(6), 1739-1745. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03924-w>
- [25] Tagli, V. M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2019). Insulin Resistance in Children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- [26] Cassar, S., Misso, M. L., Hopkins, W. G., Shaw, C. S., Teede, H. J., & Stepto, N. K. (2016). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human reproduction*, 31(11), 2619-2631. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
- [27] Tatarchuk, T. F. (2021). Yak podolaty insulinorezystentnist pry syndromi polikistoznykh yayechnykhiv? [How to overcome insulin resistance in polycystic ovary syndrome?]. *Zdorovia Ukrainy. (Akusherstvo Hinekologia Reproduktohohia)*, (1), 3-4. [in Ukrainian].
- [28] Spartano, N. L., Stevenson, M. D., Xanthakis, V., Larson, M. G., Andersson, C., Murabito, J. M., & Vasan, R. S. (2017). Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile: the Framingham Heart Study. *Clinical obesity*, 7(2), 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- [29] Kim, Y., & Je, Y. (2019). Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of women's health (2002)*, 28(1), 77-86. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6998>
- [30] Moslehi, N., Asghari, G., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2021). Longitudinal association of dietary sources of animal and plant protein throughout childhood with menarche. *BMC pediatrics*, 21(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02670-8>
- [31] Šaffa, G., Kubicka, A. M., Hromada, M., & Kramer, K. L. (2019). Is the timing of menarche correlated with mortality and fertility rates?. *PLoS one*, 14(4), e0215462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215462>
- [32] Farahmand, M., Tehrani, F. R., Dovom, M. R., & Azzizi, F. (2017). Menarcheal Age and Risk of Type 2 Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 156-162. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3370>
- [33] Peña, A. S., Doherty, D. A., Atkinson, H. C., Hickey, M., Norman, R. J., & Hart, R. (2018). The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Archives of disease in childhood*, 103(3), 235-239. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312968>
- [34] Kim, J. Y., Tfayli, H., Michaliszyn, S. F., Lee, S., Nasr, A., & Arslanian, S. (2017). Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of adolescent health*, 60(3), 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.015>
- [35] Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
- [36] Uysal, G., Sahin, Y., Unluhizarci, K., Ferahbas, A., Uludag, S. Z., Aygen, E., & Kelestimir, F. (2017). Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Biology*, 211, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.054>
- [37] Scheitel, M. R., Kessler, M. E., Shellum, J. L., Peters, S. G., Milliner, D. S., Liu, H., Komandur Elayavilli, R., Poterack, K. A., Miksch, T. A., Boysen, J., Hankey, R. A., & Chaudhry, R. (2017). Effect of a Novel Clinical Decision Support Tool on the Efficiency and Accuracy of Treatment Recommendations for Cholesterol Management. *Applied clinical informatics*, 8(1), 124-136. <https://doi.org/10.4338/ACI-2016-07-RA-0114>
- [38] Tatarchuk, T. F., & Kaluhina, L. V. (2018). Perspektyvy vykorystannia inozytoliv u korektsii insulinorezystentnosti u zhinok iz syndromom polikistoznykh yaiechnykhiv [Prospects for the use of inositols in the correction of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Zdorovia Ukrainy. (Hinekologia, Akusherstvo, Reproduktohohia)*, (1), 5-6. [in Ukrainian].
- [39] Soliman, A., De Sanctis, V., Alaaraj, N., & Hamed, N. (2020). The clinical application of metformin in children and adolescents: A short update. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(3), e2020086. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10127>
- [40] Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. (2020). *FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception* (January 2019, Amended November 2020). <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
- [41] Kalugina, L. V., & Yusko, T. I. (2018). Mio-inozitol: terapevtycheskie vozmozhnosti i pregravidarnaya podgotovka pri sindrome polikistoznykh yaiechnykhiv. Obzor literatury [Myo-inositol: therapeutic possibilities and pregravid preparation in women with pcos]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 40-45. [in Russian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.40-45>
- [42] Lang, A. Y., Boyle, J. A., Fitzgerald, G. L., Teede, H., Mazza, D., Moran, L. J., & Harrison, C. (2018). Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva ginecologica*, 70(1), 99-119. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04140-5>

# Сучасні стратегії альтернативних систем доставки інсуліну

I. О. Власенко <sup>1.A-F</sup>, Л. Л. Давтян <sup>1.A,E,F</sup>, В. В. Гладішев <sup>\*2.E,F</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, <sup>2</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

цукровий діабет, пероральне введення ліків, інсуліни.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 262-269

\*E-mail:  
gladishevvv@gmail.com

Визначають певні перепони для початку, використання або інтенсифікації інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет (ЦД). Неінвазивний терапевтичний підхід в інсулінотерапії має подолати ці бар'єри. Розроблення альтернативних способів доставки інсуліну – складне завдання фундаментальної медицини та фармації. Наявність перорального / назального інсуліну звільнить мільйони хворих на ЦД від щоденних підшкірних ін'єкцій інсуліну.

**Мета роботи** – дослідження новітніх розробок щодо альтернативних шляхів введення інсуліну, їхніх технологічних аспектів і досягнень клінічного застосування.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – останні результати наукових досліджень щодо неінвазивних систем доставлення інсуліну. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнювальний методи.

**Результати.** Нині розроблено «розумні» системи доставки інсуліну та технології доставки, що зменшують біль. Для цього здійснили дослідження численних матеріалів і технологій, включаючи наночастки, гідрогелі, ліпосоми, іонні рідини та спеціальні пристрої.

Розрізняють кілька альтернативних технологій доставки, що зменшують біль: пероральні, інгаляційні, інтраназальні, букальні, трансдермальні та пролонговані ін'єкційні інсуліни, частота застосування яких зменшена. Застосовують різні сучасні технологічні підходи, як-от хімічної модифікації інсуліну, мукоадгезійні системи, інгібітори протеази, підвищення абсорбції, системи доставлення часток.

Технології «розумної» доставки інсуліну ґрунтуються на різних стратегіях, матеріалах, шляхах синтезу та перетворення, що реагують на глюкозу, але використано спільний механізм вивільнення інсуліну за «дифузним типом». Інновації в хімії інсуліну та композиціях показують покращені клінічні результати від застосування.

**Висновки.** Інновації в галузі альтернативних шляхів введення інсуліну передбачають алгоритми для систем постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливих полімерних матриць і біологічних структур з інсуліном. Впровадження неінвазивних систем сприятиме більш ранньому початку інсулінотерапії за рекомендаціями лікаря; це забезпечить кращий контроль глікемії та зменшить ризик ускладнень, що є основним навантаженням на систему охорони здоров'я. Застосування інсулінів з альтернативними системами доставлення може бути перспективним у профілактиці цукрового діабету 1 типу й інших захворювань.

## Key words:

diabetes mellitus, oral drug administration, insulins.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25(3), 262-269

## Modern strategies of alternative insulin delivery systems

I. O. Vlasenko, L. L. Davtian, V. V. Hladyshv

There are barriers to initiation, use or intensification of insulin therapy for patients with diabetes. A non-invasive therapeutic approach in insulin therapy should overcome these barriers. The development of alternative methods of insulin delivery is a complex task of fundamental medicine and pharmacy. The availability of oral / nasal insulin helps millions of people with diabetes avoid daily burden of subcutaneous insulin injections.

**The aim** of the work was to study the current state of the latest developments in alternative routes of insulin delivery, their technology, and clinical trials.

**Materials and methods.** The latest publications of scientific research on non-invasive insulin delivery systems were the study objects. Content analysis, bibliosemantic, analytical, summarizing analyzes were used.

**Results.** The smart insulin delivery systems and pain-reducing technologies have been developed over the years. For this, research was conducted on numerous materials and technologies, including nanoparticles, hydrogels, liposomes, ionic liquids or special devices.

Several alternative delivery technologies have been identified to reduce pain (pain-reducing technologies): oral, inhaled, intranasal, buccal, transdermal, and long-acting injectable insulins, but with low frequency of use. Various modern technological approaches are applying, namely, chemical modification of insulin; mucoadhesion system; protease inhibitors; increased absorption; particle delivery systems. Smart insulin delivery technologies are based on different strategies, materials, and glucose-responsive synthesis and conversion, but a common "diffuse-type" insulin release mechanism is used. Innovations in insulin chemistry and formulations have shown improved clinical outcomes when used.

**Conclusions.** Innovations in alternative insulin delivery systems include algorithms for continuous glucose monitoring systems, glucose-sensitive polymer matrices and biological structures with insulin. The introduction of non-invasive systems would contribute to an earlier start of insulin therapy on medical advice, ensuring better glycemic control and reducing the risk of complications, which are the main burden on the health care system. The use of insulin in the form of alternative delivery systems may also be promising in the prevention of type 1 diabetes and other diseases.

Цукровий діабет (ЦД) швидко стає епідемією XXI століття. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation) (2021 р.), на ЦД хворіють 537 млн людей, що становить 10,5 % населення світу, в Україні поширеність ЦД становить 7,1 % [1].

Відкриття інсуліну 100 років потому революціонізувало лікування та прогноз для хворих на ЦД 1 типу [2]. Наукові досягнення та технологічний прогрес сприяли поліпшенню якості та терапевтичних властивостей інсуліну, і сьогодні інсулін використовують для лікування ЦД 1, і 2 типу [3–5].

Ранній початок інсулінотерапії за клінічними показаннями, а отже кращий глікемічний контроль сприяють зниженню ризику виникнення ускладнень у хворих [6]. Хоча доведено, що інсулінотерапія є ефективним методом лікування, її початок часто відкладають через різні фактори, зокрема через інвазивний спосіб введення. Переважно більшість видів інсулінів вводять ін'єкційно підшкірно.

У численних дослідженнях задокументовано відмову від інсулінотерапії або відтермінування її початку. Пацієнти, які вже використовують інсулін, іноді не бажають інтенсифікувати лікування. Так, 43 % пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу, яким призначено інсулінотерапію, відмовилися від неї та згодом мали гірший глікемічний контроль. Літні люди та ті, хто отримували інші ліки від ЦД, рідше дотримуються рекомендації щодо інсулінотерапії [7]. За іншими даними, кожен четвертий пацієнт із ЦД 2 типу, якому інсулін клінічно показаний, не бажає починати інсулінотерапію, а кожний десятий хворий на ЦД 2 типу, що отримує інсулін, незадоволений його застосуванням, наголошуючи на його складності [8].

Дослідження показали затримку початку інсулінотерапії в багатьох осіб із неконтрольованим ЦД, що становить понад 2 роки [9]. Однак відомо, що відтермінування, зменшення або припинення використання інсуліну можуть призвести до неоптимального рівня глікемії та підвищення ризику виникнення ускладнень ЦД.

Бар'єри щодо початку, використання або інтенсифікації інсулінотерапії включають необхідність виконання маніпуляції (самостійно або іншою особою), втручання у спосіб життя пацієнтів, страх голок і самостійних ін'єкцій, біль від ін'єкції, ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла, стигматизація та нерозуміння оточення та суспільства [10]. Неінвазивний терапевтичний підхід щодо інсулінотерапії без побічних ефектів, спричинених частими підшкірними ін'єкціями, має подолати ці бар'єри [11].

Оскільки ЦД – сьомою за важливістю причина смерті в усьому світі [12], вирішення проблеми, що обмежує застосування пероральних та інших альтернативних систем доставлення інсуліну, є глобальним. Розроблення альтернативних способів доставки інсуліну – складне завдання фундаментальної медицини та фармації. Наявність перорального / назального інсуліну звільнить мільйони хворих на ЦД від щоденних підшкірних ін'єкцій інсуліну [13]. Крім того, зручність альтернативних способів доставлення інсуліну може сприяти своєчасному початку оптимального лікування та кращому комплаєнсу пацієнтів, що призведе до поліпшення контролю глюкози в крові та віддалених позитивних результатів.

## Мета роботи

Дослідження новітніх розробок щодо альтернативних шляхів введення інсуліну, їхніх технологічних аспектів і досягнень клінічного застосування.

Вивчили останні публікації та результати наукових досліджень щодо новітніх розробок неінвазивних систем доставки інсуліну за допомогою ресурсів PubMed, Medline, Embase, Global Health тощо. Застосовували методи контент-аналізу, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнювальний. Дослідження не включало аналіз іншої важливої сфери доставки інсуліну, що постійно прогресує, зокрема спеціальні пристрої: помпи, нові струменеві інжектори, «розумні» ручки, на яких показано час і кількість введених доз, тощо.

Першу спробу доставити інсулін перорально здійснили незабаром після його відкриття майже 100 років тому, але встановлено, що такий спосіб введення робить його терапевтично неефективним. Втім, істотні переваги альтернативних способів доставки інсуліну сприяли постійному пошуку в цій галузі. До переваг неінвазивних способів доставлення належать економічна ефективність, комплаєнс пацієнта, безболісність, зручність і простота для самостійного застосування, а також те, що їх застосування не збільшить вагу, зменшить небезпеку гіпоглікемічних випадків, імунних реакцій [14–16].

Нині розроблено «розумні» системи доставки інсуліну (The Smart Insulin Delivery Systems) та технології доставки, що зменшують біль під час ін'єкції (Pain-Reducing Technologies). Для цього здійснили дослідження численних матеріалів і технологій, включаючи наночастки, гідрогелі, ліпосоми, іонні рідини та спеціальні пристрої [17].

З оглядів фахової літератури, що здійснені S. Cernea & I. Raz, N. K. Rege et al. [18,19], відомо: саме «розумними» системами доставки інсуліну, ймовірно, буде представлено наступне покоління інсулінотерапії. Ці глюкозосенситивні системи доставлення інсуліну реагують на глюкозу, доставляють його відповідно до ендогенного механізму зворотного зв'язку, що ідентифікує глюкозу.

Визначають кілька альтернативних технологій доставлення, що зменшують біль (Pain-Reducing Technologies): пероральні [20,21], інгаляційні [22,23], інтраназальні [24], букальні [25], трансдермальні (патчі, пластери) [21] та пролонговані ін'єкційні інсуліни, частота застосування яких зменшена (наприклад, один раз на 36 годин) [26]. Застосовують різні технологічні підходи, як-от хімічна модифікація інсуліну, мукоадгезивна система, інгібітори протеази, підвищення абсорбції, системи доставлення часток [27,28].

Основна проблема під час застосування пероральних та інших видів інсулінів полягає в подоланні бар'єрів для оптимальної біодоступності та фармакодинамічної варіабельності інсуліну при альтернативних методах доставлення. Через варіабельність абсорбції, що пов'язана з пероральним дозуванням, у комбінації з вузьким терапевтичним вікном дії може розвинути передозування, пов'язане з потенційно небезпечним для життя станом хворого – гіпоглікемією.

Крім того, із впровадженням нових фармакологічних і технологічних підходів до розроблення систем доставки інсулінів виникли потенційні недоліки, що необхідно усунути: імуногенність, біосумісність, дегра-

Таблиця 1. Бар'єри на шляху розроблення альтернативних систем доставки інсуліну

Фізичні бар'єри	Біохімічні бар'єри	Технологічні бар'єри
<ul style="list-style-type: none"> <li>– електростатичні взаємодії;</li> <li>– тільки препарати з молекулярною масою &lt;700 можуть пасивно дифундувати через шар епітелію, що вистилають шлунково-кишковий тракт (молекулярна маса інсуліну – 5800);</li> <li>– щільність клітин епітелію дає змогу проходити через них лише розчиненим речовинам із молекулярним радіусом &lt;15 Å;</li> <li>– необхідність високої розчинності в воді та короткого часу утримання відомі як головні обмеження назального введення ліків.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– при потрапленні в шлунок інсулін розщеплюється кислотними протеолітичними ферментами (пепсин, хімотрипсин, еластаза та карбоксипептидази);</li> <li>– через щільність клітин епітелію будь-який залишковий інсулін, що потрапляє в кишківник, не може належним чином всмоктуватися в кровотік.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– чутливість інсуліну до pH, температури, кислот, основ та іонів важких металів.</li> <li>– Тому будь-які зміни у зовнішньому середовищі можуть спричинити модифікацію його тривимірної структури, а отже змінити його біологічну активність.</li> </ul>

дація / очищення матеріалів для доставки, стабільність, точність дозування, відтворюваність, передбачуваність ефективності та безпека. Разом із тим нові рецептури інсуліну та системи доставлення мають бути економічно ефективними та доступними.

Аналіз наукової літератури показав наявність перепон на шляху розроблення альтернативних систем доставки інсуліну, які наведено в таблиці 1 [29–35].

Інновації альтернативних систем доставлення інсуліну включають прилади постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливі полімерні матриці з інсуліном, біологічні структури, які ґрунтуються на механізмі взаємодії інсуліну з інсуліновими рецепторами, що може бути активований глюкозою у високих концентраціях. Інновації в хімії інсуліну та композиціях можуть покращити клінічні результати [36,37]. Технології «розумної» доставки інсуліну базуються на різних стратегіях, матеріалах і шляхах синтезу та перетворення, що реагують на глюкозу; при цьому застосовується загальний механізм вивільнення інсуліну за «дифузним типом» [38].

Глюкозочутливі системи доставлення інсуліну включають:

1) глюкозочутливі інсуліни: модифікація складу інсуліну (пролонгація додатковими радикалами) та створення супермолекули інсуліну, якій потрібен час на деструкцію – вивільнення) [39];

2) глюкозочутливі частки: наногель, наночастки, наноструктури, міцели, мікросфери, мікрогелі [40,41] та хітозанові нанокмплекси [42,43];

3) глюкозочутливі макроскопічні гідрогелі: гідрогель, мікроголки [33,38,44]. Чутливі до глюкози гідрогелі можуть бути носіями для доставки інсуліну, оскільки можуть забезпечити двофазний профіль вивільнення на основі рівня глюкози в крові. Ключовий елемент цих гідрогелів – сенсор глюкози, що може виявити концентрацію глюкози для визначення потреби в інсуліні [45]. Механічні властивості гідрогелів зазвичай регулюють залежно від ступеня полімерних ланцюгів. Зважаючи на біобезпеку, біодеструкцію та біосумісність полімерів, гідрогелі застосовують як матеріал для імплантів і пристроїв [46,47]. Гідрогель покращує кислотну стабільність системи та захищає інсулін від розпаду в шлунок [33]. Втім, є обмеження щодо гідрогелів, які слід подолати, аби поліпшити їхній потенціал. Так, необхідно покращити їхню хімічну стабільність, крім того, гідрогелі містять достатньо води, і це спричиняє певні ризики (може бути середовищем для бактерій). Зневоднення гідрогелів при тривалому застосуванні впливає на з'єднання між гідрогелями та вбудованими електронними пристроями, і це може призвести до припинення їх функціонування. Тому важливо розробити нову стратегію для розширення застосування гідрогелів [47];

4) глюкозочутливі пристрої: катетери, помпи (не були об'єктами дослідження).

Глюкозочутливі системи доставлення можуть бути доцільними і для застосування глюкагону (препарату для лікування гіпоглікемії) з метою запобігання гіпоглікемії. Для профілактики гіпоглікемії розробляють інсуліночутливу систему доставлення глюкагону – патч із мікроголками (MN-array patch), що підвищує рівень глюкози в крові [48,49].

На думку пацієнта, пероральна доставка – ідеальний метод введення інсуліну. Нині це перспективний напрям досліджень, і більшість робіт з оцінювання неінвазивних систем доставлення інсуліну сконцентровані на пероральному введенні [50,56]. Чимало лікарських засобів для перорального використання містять підсилювачі абсорбції, хоча наслідками може бути токсичність [21].

**Пероральні інсуліни.** Нещодавно повідомили про клінічний доказ концепції першого ультрадовгого перорального інсуліну, що показав ефективність і безпеку, подібну до ін'єкційного інсуліну гларгіну. Молекули розроблені так, щоб препарат мав ультрадовгостроковий фармакокінетичний профіль для мінімізації мінливості [51].

Інші дослідники розробили нову систему пероральної доставки інсуліну, що складається з шарів органічної структури та наночарів з інсуліном. Система резистентна до впливу рідин і ферментів травного тракту (*in vitro*), швидко реагує на підвищення глюкози в крові та негайно вимикається при нормалізації глюкози в крові, щоб запобігти передозуванню інсуліном [52]. Отже, такі глюкозочутливі системи доставлення перорального інсуліну, що полегшують терапію інсуліном, можуть замінити традиційні підшкірні ін'єкції.

Дуже цікавим є розроблення нанороботів і мікро-моторів, що діють у шлунку, для пероральної доставки інсуліну. Група вчених розробила пероральну капсулу лікарського засобу, що, досягаючи шлунка, вводить інсулін безпосередньо в його стінку завдяки мікроголкам, що входять у стінки органа та забезпечують стабільне вивільнення інсуліну. Вчені використали геометричні моделі панцира черепахи як первинні припущення щодо форми [53]. Застосували кутові кінематичні рівняння, щоб мінімізувати середній час самоорієнтації до стінки шлунка з кутом 36°, максимізуючи кутовий момент, необхідний для нахилу пристрою. В розробці реалізували принцип бажаної орієнтації. Гладкий аплікатор, який самоорієнтується (Self-Orienting Millimeter-Scale Applicator, SOMA) складається з міліконтейнерів, що містять інсулін. Інсулін вводиться в системний кровообіг, коли SOMA прикріплюється до тканин шлунка. Експерименти показали: рівень інсуліну в плазмі крові подібний до того,



що досягали зазвичай ін'єкціями інсуліну, і технологія безпечна для використання [54].

Однак голки, що використовують для доставки інсуліну в розробленому нанороботі SOMA, залишаються оголеними в шлунку. Це визначило проблему, що потребувала вирішення. Тому вчені розробили новий пристрій L-SOMA, в якому голки витягаються з тканини шлунка (всередину пристрою) відразу після ін'єкції інсуліну. Це більш безпечна модель наноробота. Експериментальні дослідження у тварин (свиней *in vivo*) показали гіпоглікемічну дію (виявляли гіпоглікемію) пристрою, що завантажений інсуліном [55].

Нині Food and Drug Administration (FDA) схвалено систему для перорального доставлення інсуліну в інсуліновій капсулі Oramed (ORMD-0801), що включає видоспецифічний інгібітор протеази, який захищає активні інгредієнти, а також потужний підсилювач абсорбції інсуліну, сприяючи його всмоктуванню через епітелій шлунка. Втім, система неспецифічна, її тривале застосування може пошкодити мембранний бар'єр шлунка і спричинити побічні ефекти.

Здійснили дослідження, де оцінювали безпеку, фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики перорального введення капсули ORMD-0801 порівняно з двома різними людськими рекомбінантними інсулінами. Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване дослідження (фаза 1) показало безпечність пероральної інсулінової капсули [50]. В іншому плацебо-контрольованому дослідженні встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2 типу приймання ORMD-0801 стримувало підвищення нічної глікемії, цілодобової глікемії та HbA1C, не збільшивши ризик випадків гіпоглікемії порівняно з контрольною групою [56]. В іншому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу з поганим контролем, які отримували стандартну терапію, з середнім рівнем HbA1C >8 %, застосування капсул ORMD-0801 спричинило клінічно значуще зниження HbA1C без збільшення випадків гіпоглікемії та/або ваги. Схема прийому 8 мг один раз на день виявилася найефективнішою [57].

Вивчали інший пероральний інсулін Трегопіл (IN-105) – аналог інсуліну з ланцюгом поліетиленгліколю в положенні B29 та натрієвим капратом як підсилювачем абсорбції. Трегопіл швидко засвоюється, тому його приймають за 10–30 хв до їди. Головну кінцеву точку випробування на ранній фазі 3 в хворих на ЦД 2 типу, а саме зменшення HbA1C на 0,7 %, не досягнуто, хоча спостерігали значне поліпшення раннього постпрандiального контролю глюкози [58].

Пероральна форма інсуліну 338 (I338) – пролонгований базальний інсулін у формі таблетки з капратом натрію як підсилювачем абсорбції. Вивчили ефективність і безпеку інсуліну 338 порівняно з ін'єкційним інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД 2 типу [59]. Однак проєкт виробництва припинено, оскільки масштабне виробництво інсуліну 338 виявилось фінансово недоцільним.

Нині FDA схвалено іншу систему перорального доставлення інсуліну HDV-1 від Diasome, що розроблено на ліпосомах із печінковою спрямованістю. Проте вона має недоліки: нестабільна в шлунково-кишковому тракті, відбувається послаблення дії препарату при тривалому зберіганні, висока вартість виробництва [60,61].

Цікавим є дослідження щодо використання перорального інсуліну для профілактики ЦД 1 типу, враховуючи, що інсулін, який зазвичай є першою ціллю аутоімунної реакції в дітей, при розвитку ЦД 1 типу вважають перспективним кандидатом на антиген-специфічну імуномодуляцію для профілактики захворювання [62]. Здійснили клінічне дослідження, де кілька сотень дітей у всьому світі отримали пероральний інсулін у різних дозах і без побічних реакцій. У двох дослідженнях не змогли досягти профілактичного ефекту щодо запобігання виникненню ЦД 1 типу з 7,5 мг перорального інсуліну щодня в осіб із позитивними аутоантитілами до  $\beta$ -клітин, хоча затримку розвитку ЦД визначили в підгрупах [63]. У дослідженні з щоденним прийманням 67,5 мг перорального інсуліну спостерігали індукцію регуляторної імунної відповіді проти інсуліну, що може бути перспективним для наступних досліджень [64].

**Трансдермальне доставлення інсуліну.** В технології трансдермальної доставки інсуліну використовують різні прийоми для подолання бар'єрів доступності [65]. Застосовують ефективні хімічні підсилювачі абсорбції (як-от мембрано-проникні пептиди), що допомагають подолати шкірний бар'єр і забезпечити транспортування інгредієнтів. Також використовують електричні інструменти, що полегшують передачу інсуліну через шкіру за допомогою електричних взаємодій [66]. Крім електричного поля, механічна сила – ще одна альтернатива проникнення через шкіру для доставлення трансдермальних препаратів [67], а ультразвукове й струменеве введення є основними методами. Ультразвук може посилити проникнення шкіри шляхом гіпертермії або кавітаційного ефекту; при струменевої ін'єкції рідину вводять із високою швидкістю та силою, забезпечуючи проникнення через шкіру.

Новим альтернативним методом є трансдермальне доставлення інсуліну за допомогою мікроголок [68–70]. Мікрошвидкісні голки можуть безболісно подолати шкірний бар'єр для вивільнення препарату [71]. Мікроканали, що зроблені мікроголками, функціонують тимчасово для транспортування препаратів, але швидко відновлюються після видалення мікроголок. Це запобігає тривалому пошкодженню шкіри, що є основним побічним ефектом при трансдермальному доставленні препаратів [72].

**Букальні форми доставлення інсуліну.** Розробили букальний патч із мікроголками, що може успішно доставити 1 мг людського інсуліну в букальну частину порожнини рота. У результаті клінічного випробування на 100 здорових добровольцях встановлено, що тверде піднебіння є оптимальним місцем для застосування цього методу. Ця техніка безболісна, а отже може бути використана і в педіатрії [25].

**Інгаляційний інсулін.** Легені мають прямий зв'язок із кров'ю, тому цікавим є розроблення інгаляційної форми інсуліну (порошок). Хворий отримує інсулін, що розпилений інгалятором з інсуліновим картриджем. Втім, фармакодинамічні дослідження показують значну мінливість абсорбції інсуліну при інгаляційному способі введення, що може коливатися від 20 % до 55 % порівняно з таким при ін'єкційному шляху [73].

У 2006 році розроблено перший інгаляційний інсулін Exubera, який схвалено FDA для лікування ЦД 1 і 2 типів, але він не став поширеним через значний розмір інга-

лятора. Пацієнти не були задоволені занадто великим інгалятором, тому виробник зняв його з ринку в 2007 році. Ба більше, пізніше FDA була стурбована тим, що Exubera може спричинити проблеми з легенями, включаючи онкологічні захворювання [74].

У 2014 році FDA схвалила інгаляційний інсулін Afrezza для лікування ЦД 1 і 2 типів (інгалятор з інсуліном ультракороткої дії). Препарат має переваги (неінвазивний, інгалятор невеликого розміру, ультрашвидка дія) і недоліки (дорогий, не підлягає реімбурсації в більшості країн, спеціальна методика правильного вдихання, потребує введення додаткових доз). Порівнявши дію ін'єкційного інсуліну з інгаляційним, встановили їхню схожу ефективність у пацієнтів із ЦД 1 типу. Виявили також, що інгаляційний інсулін спричиняє менше збільшення маси тіла та меншу кількість гіпоглікемій, має зіставний вплив на рівень глюкози в крові. Не виявили суттєву різницю за частотою побічних подій [75].

FDA схвалила використання інсуліну в формі букального спрею (Insulin Buccal Spray) Oral-Lyn™. Порівняння денного профілю глюкози пацієнтів, які застосували Oral-Lyn™, з таким при застосуванні ін'єкційного людського інсуліну показало: Oral-Lyn™ діє так само, як і інсулін людини, але при терапії Oral-Lyn™ встановили кращі результати кінцевого тесту – зниження HbA1C [76].

**Інтраназальний інсулін.** Інтраназальний шлях забезпечує доставлення інсуліну до центральної нервової системи без системної абсорбції та побічних ефектів, що з ними пов'язані. Вважають, що інсулін вводиться, проходить уздовж назальних шляхів і швидко накопичується в спинномозковій рідині; це свідчить про ефективний транспорт до мозку. Отже, інтраназальне доставлення інсуліну – перспективний напрям для досліджень, оскільки ферментативна активність всередині носа низька, а це означає, що розчини інсуліну мають меншу ймовірність бути деактивованими [24].

Розробили інтраназальний гель, що використовують один раз на добу. Препарат є рідиною при низьких температурах, тому його можна легко вводити в носову порожнину. Потрапивши всередину носа, рідина нагрівається до температури тіла, а хімічний компонент у складі перетворюється на в'язкий липкий гель, даючи гелю змогу залишатися всередині носа визначений час для вивільнення інсуліну. Дослідження *in vivo* показало: гель з інсуліном знижує рівень глюкози в крові протягом 24 годин у разі модельованого ЦД при введенні через ніс [77].

Стратегії інтраназального нанодоставлення інсулінів використовують під час розроблення препаратів, що передбачають доставку речовин через центральну нервову систему до мозку [78]. Застосування неінвазивних інсулінів є актуальним у неврології. Так, у 2022 році опубліковано результати дослідження, яке показало: застосування інсуліну в формі інтраназального спрею може уповільнити виникнення когнітивних порушень, пов'язаних із віком. Припустили, що інтраназальне доставлення інсуліну сприяє потраплянню гормону безпосередньо в мозок і діє для модуляції передачі сигналів інсуліну в мозку. Дослідження щодо застосування інтраназального спрею протягом року в пацієнтів із хворобою Альцгеймера або з легкими когнітивними порушеннями не виявило жодних переваг. Однак у новому дослідженні припустили,

що лікування може бути ефективнішим щодо загального зменшення когнітивних порушень замість використання уже в стадії гострої деменції. Результат застосування інтраназального інсуліну показав, що ті учасники дослідження, які отримували препарат інтраназально, мали збільшення мозкового кровотоку, меншу резистентність до інсуліну, більшу швидкість ходьби, кращу вербальну пам'ять, краще виконували завдання [79].

Отже, аналіз сучасних альтернативних систем доставлення інсуліну показав їхній стрімкий розвиток щодо лікування та профілактики ЦД, але потребують вирішення чимало проблем, що пов'язані з перепонами на етапі технології та клінічного застосування цих розробок.

## Висновки

1. Інновації в галузі альтернативних шляхів введення інсуліну передбачають алгоритми для систем постійного моніторингу глюкози, глюкозочутливих полімерних матриць і біологічних структур з інсуліном.

2. Впровадження неінвазивних систем сприятиме більш ранньому початку інсулінотерапії за рекомендаціями лікаря. Це забезпечить кращий контроль глікемії та зменшить ризик ускладнень, що є основним навантаженням на систему охорони здоров'я.

3. Застосування інсулінів з альтернативними системами доставлення може бути перспективним у профілактиці цукрового діабету 1 типу й інших захворювань.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні аналізу іншого напрямку альтернативного доставлення інсуліну: спеціальних пристроїв, pomp, нових струменевих інжекторів, «розумних» інсулінових ручок, на яких наведено час і кількість введених доз, тощо.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 02.04.2023

## Відомості про авторів:

Власенко І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5530-4189](https://orcid.org/0000-0002-5530-4189)

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7827-2418](https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)

Гладишев В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

## Information about the authors:

Vlasenko I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.





## References

- [1] International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes Atlas*, (10th ed.). <https://www.diabetesatlas.org>
- [2] Banting, F. G. (1925). *Diabetes and insulin: Nobel lecture*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/>
- [3] Home, P. (2021). The evolution of insulin therapy. *Diabetes research and clinical practice*, 175, 108816. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108816>
- [4] Bhutta, Z. A., Salam, R. A., Gomber, A., Lewis-Watts, L., Narang, T., Mbanya, J. C., & Alleyne, G. (2021). A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet*, 398(10313), 1837-1850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02247-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02247-9)
- [5] Drucker, D. J. (2021). Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia*, 64(5), 1059-1065. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05396-5>
- [6] Wright, A., Burden, A. C., Paisey, R. B., Cull, C. A., Holman, R. R., & U.K. Prospective Diabetes Study Group (2002). Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes care*, 25(2), 330-336. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.330>
- [7] Turchin, A., Hosomura, N., Zhang, H., Malmasi, S., & Shubina, M. (2020). Predictors and consequences of declining insulin therapy by individuals with type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 37(5), 814-821. <https://doi.org/10.1111/dme.14260>
- [8] Hendrieckx, C., Halliday, J. A., Beeney, L. J., & Speight, J. (2019). *Diabetes and emotional health: a practical guide for healthcare professionals supporting adults with Type 1 and Type 2 diabetes*, (2nd ed.) London: Diabetes UK. [https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-03/0506%20Diabetes%20UK%20Australian%20Handbook\\_P4\\_FINAL\\_1.pdf](https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-03/0506%20Diabetes%20UK%20Australian%20Handbook_P4_FINAL_1.pdf)
- [9] Sood, A., & Panchagnula, R. (2001). Peroral route: an opportunity for protein and peptide drug delivery. *Chemical reviews*, 101(11), 3275-3303. <https://doi.org/10.1021/cr000700m>
- [10] Raghavendran, S., Inbaraj, L. R., & Norman, G. (2020). Reason for refusal of insulin therapy among type 2 diabetes mellitus patients in primary care clinic in Bangalore. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 854-858. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_973\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_973_19)
- [11] Truong, T. H., Nguyen, T. T., Armor, B. L., & Farley, J. R. (2017). Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 8(2), 221-226. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0242-y>
- [12] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387(10027), 1513-1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- [13] Brayden, D. (2021). The Centenary of the Discovery of Insulin: An Update on the Quest for Oral Delivery. *Frontiers in Drug Delivery*, 1, 726675. <https://doi.org/10.3389/fddev.2021.726675>
- [14] Chatterjee, S., Bhushan Sharma, C., Lavie, C. J., Adhikari, A., Deedwania, P., & O'Keefe, J. H. (2020). Oral insulin: an update. *Minerva endocrinologica*, 45(1), 49-60. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.19.03055-4>
- [15] Chan, J., & Cheng-Lai, A. (2017). Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. *Cardiology in review*, 25(3), 140-146. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000143>
- [16] Setji, T. L., Hong, B. D., & Feinglos, M. N. (2016). Technosphere insulin: inhaled prandial insulin. *Expert opinion on biological therapy*, 16(1), 111-117. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1121230>
- [17] Dovc, K., & Battelino, T. (2020). Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 49(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.009>
- [18] Cernea, S., & Raz, I. (2020). Insulin Therapy: Future Perspectives. *American journal of therapeutics*, 27(1), e121-e132. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001076>
- [19] Rege, N. K., Phillips, N. F. B., & Weiss, M. A. (2017). Development of glucose-responsive 'smart' insulin systems. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24(4), 267-278. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000345>
- [20] Halberg, I. B., Lyby, K., Wassermann, K., Heise, T., Zijlstra, E., & Plum-Mörschel, L. (2019). Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(3), 179-188. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30372-3)
- [21] Easa, N., Alany, R. G., Carew, M., & Vangala, A. (2019). A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug discovery today*, 24(2), 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.010>
- [22] Seaquist, E. R., Blonde, L., McGill, J. B., Heller, S. R., Kendall, D. M., Bumpass, J. B., Pompilio, F. M., & Grant, M. L. (2020). Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere® Insulin relative to insulin aspart in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 37(5), 752-759. <https://doi.org/10.1111/dme.14202>
- [23] Nuffer, W., & Trujillo, J. (2016). The Role of Inhaled Insulin in the Management of Type 2 Diabetes. *Pharmacology & Pharmacy*, 07(04), 162-169. <https://doi.org/10.4236/pp.2016.74021>
- [24] Hallschmid M. (2021). Intranasal insulin. *Journal of neuroendocrinology*, 33(4), e12934. <https://doi.org/10.1111/jne.12934>
- [25] Caffarel-Salvador, E., Kim, S., Soares, V., Tian, R. Y., Stern, S. R., Minahan, D., Yona, R., Lu, X., Zakaria, F. R., Collins, J., Wainer, J., Wong, J., McManus, R., Tamang, S., McDonnell, S., Ishida, K., Hayward, A., Liu, X., Hubálek, F., Fels, J., ... Traverso, G. (2021). A microneedle platform for buccal macromolecule delivery. *Science advances*, 7(4), eabe2620. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe2620>
- [26] Rosenstock, J., Bajaj, H. S., Janež, A., Silver, R., Begtrup, K., Hansen, M. V., Jia, T., Goldenberg, R., & NN1436-4383 Investigators (2020). Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *The New England journal of medicine*, 383(22), 2107-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>
- [27] Shah, R. B., Patel, M., Maahs, D. M., & Shah, V. N. (2016). Insulin delivery methods: Past, present and future. *International journal of pharmaceutical investigation*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.176456>
- [28] Rasmussen, C. H., Røge, R. M., Ma, Z., Thomsen, M., Thorisdottir, R. L., Chen, J. W., Mosekilde, E., & Colding-Jørgensen, M. (2014). Insulin aspart pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms. *European journal of pharmaceutical sciences*, 62, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.010>
- [29] Souto, E. B., Souto, S. B., Campos, J. R., Severino, P., Pashirova, T. N., Zakharaeva, L. Y., Silva, A. M., Durazzo, A., Lucarini, M., Izzo, A. A., & Santini, A. (2019). Nanoparticle Delivery Systems in the Treatment of Diabetes Complications. *Molecules*, 24(23), 4209. <https://doi.org/10.3390/molecules24234209>
- [30] Chen, Z., Han, S., Yang, X., Xu, L., Qi, H., Hao, G., Cao, J., Liang, Y., Ma, Q., Zhang, G., & Sun, Y. (2020). Overcoming Multiple Absorption Barrier for Insulin Oral Delivery Using Multifunctional Nanoparticles Based on Chitosan Derivatives and Hyaluronic Acid. *International journal of nanomedicine*, 15, 4877-4898. <https://doi.org/10.2147/IJN.S251627>
- [31] Ge, L., You, X., Zhang, Y., Huang, K., Lu, X., Ren, Y., Zhu, Y., Dhinaakar, A., Wu, J., & Qian, H. (2017). Development of self-emulsifying nanoplateform as anti-diabetic sulfonylurea carrier for oral diabetes therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13(8), 931-945. <https://doi.org/10.1166/jbn.2017.2385>
- [32] Al Rubeaan, K., Rafiullah, M., & Jayavanth, S. (2016). Oral insulin delivery systems using chitosan-based formulation: a review. *Expert opinion on drug delivery*, 13(2), 223-237. <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1107543>
- [33] Li, L., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., Chen, H., Liu, Y., Huang, Q., Tong, Z., Yao, J., & Kong, X. (2016). A composite hydrogel system containing glucose-responsive nanocarriers for oral delivery of insulin. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 69, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.059>
- [34] Sun, Q., Zhang, Z., Zhang, R., Gao, R., & McClements, D. J. (2018). Development of Functional or Medical Foods for Oral Administration of Insulin for Diabetes Treatment: Gastroprotective Edible Microgels. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(19), 4820-4826. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00233>
- [35] Gedawy, A., Martinez, J., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2018). Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 70(2), 197-213. <https://doi.org/10.1111/jphp.12852>
- [36] Jarosinski, M. A., Dhayalan, B., Rege, N., Chatterjee, D., & Weiss, M. A. (2021). 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia*, 64(5), 1016-1029. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05422-6>
- [37] Primavera, R., Bellotti, E., Di Mascolo, D., Di Francesco, M., Wang, J., Kevadiya, B. D., De Pascale, A., Thakor, A. S., & Decuzzi, P. (2021). Insulin Granule-Loaded MicroPlates for Modulating Blood Glucose Levels in Type-1 Diabetes. *ACS applied materials & interfaces*, 13(45), 53618-53629. <https://doi.org/10.1021/acsaami.1c16768>
- [38] Feyzioğlu-Demir, E., Üzümlü, Ö. B. & Akgöl, S. (2022). Swelling and diffusion behaviour of spherical morphological polymeric hydrogel membranes (SMPHMs) containing epoxy groups and their application as drug release systems. *Polymer Bulletin*, 79. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04368-y>
- [39] Xie, H., Ma, X., Lin, W., Dong, S., Liu, Q., Chen, Y., & Gao, Q. (2021). Linear Dextrin as Potential Insulin Delivery System: Effect of Degree of Polymerization on the Physicochemical Properties of Linear Dex-

- trin-Insulin Inclusion Complexes. *Polymers*, 13(23), 4187. <https://doi.org/10.3390/polym13234187>
- [40] Li, C., Liu, X., Liu, Y., Huang, F., Wu, G., Liu, Y., Zhang, Z., Ding, Y., Lv, J., Ma, R., An, Y., & Shi, L., (2019). Glucose and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dual-sensitive nanogels for enhanced glucose-responsive insulin delivery. *Nanoscale*, 11(18), 9163-9175. <https://doi.org/10.1039/c9nr01554j>
- [41] Chai, Z., Dong, H., Sun, X., Fan, Y., Wang, Y., & Huang, F. (2020). Development of glucose oxidase-immobilized alginate nanoparticles for enhanced glucose-triggered insulin delivery in diabetic mice. *International journal of biological macromolecules*, 159, 640-647. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.097>
- [42] Mohammadpour, F., Hadizadeh, F., Tafaghodi, M., Sadri, K., Mohammadpour, A. H., Kalani, M. R., Gholami, L., Mahmoudi, A., & Chamani, J. (2019). Preparation, in vitro and in vivo evaluation of PLGA/Chitosan based nano-complex as a novel insulin delivery formulation. *International journal of pharmaceuticals*, 572, 118710. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118710>
- [43] Sarkar, S., Das, D., Dutta, P., Kalita, J., Wann, S. B., & Manna, P. (2020). Chitosan: A promising therapeutic agent and effective drug delivery system in managing diabetes mellitus. *Carbohydrate polymers*, 247, 116594. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116594>
- [44] Matsumoto, A., Tanaka, M., Matsumoto, H., Ochi, K., Moro-Oka, Y., Kuwata, H., Yamada, H., Shirakawa, I., Miyazawa, T., Ishii, H., Kataoka, K., Ogawa, Y., Miyahara, Y., & Suganami, T. (2017). Synthetic "smart gel" provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. *Science advances*, 3(11), eaq0723. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aq0723>
- [45] Mohanty, A. R., Ravikumar, A., & Peppas, N. A. (2022). Recent advances in glucose-responsive insulin delivery systems: novel hydrogels and future applications. *Regenerative biomaterials*, 9, rbac056. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac056>
- [46] Farhoudi, N., Leu, H. Y., Laurentius, L. B., Magda, J. J., Solzbacher, F., & Reiche, C. F. (2020). Smart Hydrogel Micromechanical Resonators with Ultrasound Readout for Biomedical Sensing. *ACS sensors*, 5(7), 1882-1889. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b02180>
- [47] Song, J., Zhang, Y., Chan, S. Y., Du, Z., Yan, Y., Wang, T., Li, P., & Huang, W. (2021). Hydrogel-based flexible materials for diabetes diagnosis, treatment, and management. *Npj Flexible Electronics*, 5, 26. <https://doi.org/10.1038/s41528-021-00122-y>
- [48] Yu, J., Zhang, Y., Sun, W., Kahkoska, A. R., Wang, J., Buse, J. B., & Gu, Z. (2017). Insulin-Responsive Glucagon Delivery for Prevention of Hypoglycemia. *Small*, 13(19), 10.1002/sml.201603028. <https://doi.org/10.1002/sml.201603028>
- [49] Culebras, M., Barrett, A., Pishnamazi, M., Walker, G. M., & Collins, M. N. (2021). Wood-Derived Hydrogels as a Platform for Drug-Release Systems. *ACS sustainable chemistry & engineering*, 9(6), 2515-2522. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c08022>
- [50] Zhang, Y., Zhou, W., Shen, L., Lang, L., Huang, X., Sheng, H., Ning, G., & Wang, W. (2022). Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Insulin Administration in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Phase 1 Trial. *Clinical pharmacology in drug development*, 11(5), 606-614. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1060>
- [51] Hubálek, F., Refsgaard, H. H. F., Gram-Nielsen, S., Madsen, P., Nishimura, E., Münzel, M., Brand, C. L., Stidsen, C. E., Claussen, C. H., Wulff, E. M., Pridal, L., Ribel, U., Kildegaard, J., Porsgaard, T., Johansson, E., Steensgaard, D. B., Hovgaard, L., Glendorf, T., Hansen, B. F., Jensen, M. K., ... Kjeldsen, T. (2020). Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. *Nature communications*, 11(1), 3746. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17487-9>
- [52] Benyettou, F., Kaddour, N., Prakasam, T., Das, G., Sharma, S. K., Thomas, S. A., Bekhti-Sari, F., Whelan, J., Alkhalifah, M. A., Khair, M., Traboulsi, H., Pasricha, R., Jagannathan, R., Mokhtari-Soulmane, N., Gándara, F., & Trabolsi, A. (2021). *In vivo* oral insulin delivery via covalent organic frameworks. *Chemical science*, 12(17), 6037-6047. <https://doi.org/10.1039/d0sc05328g>
- [53] Domokos, G., & Várkonyi, P. L. (2008). Geometry and self-righting of turtles. *Proceedings. Biological sciences*, 275(1630), 11-17. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1188>
- [54] Abramson, A., Caffarel-Salvador, E., Khang, M., Dellal, D., Silverstein, D., Gao, Y., Frederiksen, M. R., Vegge, A., Hubálek, F., Water, J. J., Friderichsen, A. V., Fels, J., Kirk, R. K., Cleveland, C., Collins, J., Tamang, S., Hayward, A., Landh, T., Buckley, S. T., Roxhed, N., ... Traverso, G. (2019). An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*, 363(6427), 611-615. <https://doi.org/10.1126/science.aau2277>
- [55] Abramson, A., Frederiksen, M. R., Vegge, A., Jensen, B., Poulsen, M., Mouridsen, B., Jespersen, M. O., Kirk, R. K., Windum, J., Hubálek, F., Water, J. J., Fels, J., Gunnarsson, S. B., Bohr, A., Straarup, E. M., Ley, M. W. H., Lu, X., Wainer, J., Collins, J., Tamang, S., ... Traverso, G. (2022). Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors. *Nature biotechnology*, 40(1), 103-109. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01024-0>
- [56] Eldor, R., Neutel, J., Homer, K., & Kidron, M. (2021). Efficacy and safety of 28-day treatment with oral insulin (ORMD-0801) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(11), 2529-2538. <https://doi.org/10.1111/dom.14499>
- [57] Eldor, R., G. Fleming, A., Neutel, J., Homer, K. E., Kidron, M., & Rosenstock J. (2020). 105-LB: Evening Oral Insulin (ORMD-0801) Glycemic Effects in Uncontrolled T2DM Patients. *Diabetes*, 69(Supplement\_1). <https://doi.org/10.2337/db20-105-lb>
- [58] Zijlstra, E., Heinemann, L., & Plum-Mörschel, L. (2014). Oral insulin reloaded: a structured approach. *Journal of diabetes science and technology*, 8(3), 458-465. <https://doi.org/10.1177/1932296814529988>
- [59] New Drug Approvals. (n.d.). OI 338. <https://newdrugapprovals.org/2021/01/25/oi-338/>
- [60] Lansdowne, L. E., & Campbell, M. (2021, April 28). A Step Closer to Orally-Delivered Insulin for Diabetes. *Technology Networks. Drug Delivery*. <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/a-step-closer-to-orally-delivered-insulin-for-diabetes-348218>
- [61] Aquestive. (2020). *Innovative Drug Delivery*. <https://aquestive.com/innovative-drug-delivery-pharmfilm/>
- [62] Harrison, L. C. (2021). The dark side of insulin: A primary autoantigen and instrument of self-destruction in type 1 diabetes. *Molecular metabolism*, 52, 101288. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101288>
- [63] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Krischer, J. P., Schatz, D. A., Bundy, B., Skyler, J. S., & Greenbaum, C. J. (2017). Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(19), 1891-1902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17070>
- [64] Bonifacio, E., Ziegler, A. G., Klingensmith, G., Schober, E., Bingley, P. J., Rottenkolber, M., Theil, A., Eugster, A., Puff, R., Peplow, C., Buettner, F., Lange, K., Hasford, J., Achenbach, P., & Pre-POINT Study Group (2015). Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA*, 313(15), 1541-1549. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2928>
- [65] Zhang, Y., Yu, J., Kahkoska, A. R., Wang, J., Buse, J. B., & Gu, Z. (2019). Advances in transdermal insulin delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 139, 51-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.006>
- [66] Vadlapatla, R., Wong, E. Y., & Gayakwad, S. G. (2017). Electronic drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 359-366. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.08.008>
- [67] Zhang, Y., Yu, J., Bombá, H. N., Zhu, Y., & Gu, Z. (2016). Mechanical Force-Triggered Drug Delivery. *Chemical reviews*, 116(19), 12536-12563. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00369>
- [68] Bhatnagar, S., Dave, K., & Venuganti, V. V. K. (2017). Microneedles in the clinic. *Journal of controlled release*, 260, 164-182. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.029>
- [69] Jin, X., Zhu, D. D., Chen, B. Z., Ashfaq, M., & Guo, X. D. (2018). Insulin delivery systems combined with microneedle technology. *Advanced drug delivery reviews*, 127, 119-137. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.03.011>
- [70] Rzhveskiy, A. S., Singh, T. R. R., Donnelly, R. F., & Anissimov, Y. G. (2018). Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *Journal of controlled release*, 270, 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.048>
- [71] Larrañeta, E., McCrudden, M. T., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2016). Microneedles: A New Frontier in Nanomedicine Delivery. *Pharmaceutical research*, 33(5), 1055-1073. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1885-5>
- [72] Prausnitz, M. R. (2017). Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 8, 177-200. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101514>
- [73] Gradel, A. K. J., Porsgaard, T., Lykkesfeldt, J., Seested, T., Gram-Nielsen, S., Kristensen, N. R., & Refsgaard, H. H. F. (2018). Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *Journal of diabetes research*, 2018, 1205121. <https://doi.org/10.1155/2018/1205121>
- [74] Barclay, L. (2006, February 9). Exubera Approved Despite Initial Lung Function Concerns. *Medscape*. <https://www.medscape.com/viewarticle/523294>
- [75] Khan, A. B., Ahmad, A., Ahmad, S., Gul, M., Iqbal, F., Ullah, H., Laiba, S., & Orakzai, U. K. (2022). Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 14(4), e23731. <https://doi.org/10.7759/cureus.23731>
- [76] Annabestani, Z., Sharghi, S., Shahbazi, S., Monfared, S., Karimi, F., Taheri, E., Heshmat, R., & Larjani, B. (2010). Insulin buccal spray (Oral-Lyn) efficacy in type 1 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*, 9, 1-4.

- [77] Nazar, H., Caliceti, P., Carpenter, B., El-Mallah, A. I., Fatouros, D. G., Roldo, M., van der Merwe, S. M., & Tsibouklis, J. (2013). A once-a-day dosage form for the delivery of insulin through the nasal route: in vitro assessment and in vivo evaluation. *Biomaterials science*, 1(3), 306-314. <https://doi.org/10.1039/c2bm00132b>
- [78] Tashima, T. (2020). Shortcut Approaches to Substance Delivery into the Brain Based on Intranasal Administration Using Nanodelivery Strategies for Insulin. *Molecules*, 25(21), 5188. <https://doi.org/10.3390/molecules25215188>
- [79] Novak, V., Mantzoros, C. S., Novak, P., McGlinchey, R., Dai, W., Lioutas, V., Buss, S., Fortier, C. B., Khan, F., Aponte Becerra, L., & Ngo, L. H. (2022). MemAID: Memory advancement with intranasal insulin vs. placebo in type 2 diabetes and control participants: a randomized clinical trial. *Journal of neurology*, 269(9), 4817-4835. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11119-6>

# A case report of achalasia and large epiphrenic diverticulum treated by peroral endoscopic myotomy combined with diverticuloseptotomy

O. M. Kiosov  \*1,2,A,B,E,F, V. S. Tkachov  1,2,A-E, S. M. Hulevskiy  2,C,E,F, M. V. Korobov  1,B,D

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>University Clinic of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

## Key words:

diverticulum, achalasia, POEM, esophagus.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 270-273

\*E-mail: kiosow015@gmail.com

The combination of esophageal achalasia with epiphrenic diverticulum is extremely rare and mostly treated surgically. Several cases of successful endoscopic treatment were presented in the literature, but treatment strategy has not yet been defined.

**Aim.** To present a case of the rare combination as achalasia and giant esophageal epiphrenic diverticulum successfully treated endoscopically.

**Case report.** We present to your attention a case report of a 75-year-old woman with complete dysphagia, significant weight loss, who was diagnosed with symptomatic epiphrenic diverticulum secondary to achalasia. Upper gastrointestinal endoscopy showed signs of severe fibrosis in the submucosal layer of the diverticulum. She received peroral endoscopic myotomy combined with diverticuloseptotomy made from the same submucosal tunnel. The regression of symptoms from 10 to 2 points according to the Eckardt symptom score clinically showed the treatment success.

**Conclusions.** The presented endoscopic one-tunnel technique could be an effective miniinvasive option for large symptomatic epiphrenic diverticula associated with achalasia.

## Ключові слова:

дивертикул, ахалазія, ПОЕМ, стравохід.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 270-273

## Клінічний випадок лікування ахалазії з великим епіфренальним дивертикулом шляхом ендоскопічної пероральної міотомії в поєднанні з дивертикулосептотомією

O. M. Kiosov, V. S. Tkachov, S. M. Hulevskiy, M. V. Korobov

Поєднання ахалазії стравоходу з епіфренальним дивертикулом діагностують вкрай рідко, лікування зазвичай хірургічне. У фаховій літературі описано певну кількість випадків успішного ендоскопічного лікування, але стратегія лікування досі не визначена.

**Мета роботи** – описати випадок рідкісної комбінації ахалазії з гігантським епіфренальним дивертикулом стравоходу, що успішновилікуваний ендоскопічним шляхом.

**Клінічний випадок.** Наведено випадок повної дисфагії, значної втрати ваги в жінки віком 75 років, у якій діагностовано симптоматичний епіфренальний дивертикул на тлі ахалазії. Під час ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виявили ознаки вираженого фіброзу підслизового шару дивертикулу. З метою лікування їй виконали пероральну ендоскопічну міотомію в поєднанні з дивертикулосептотомією, що здійснили з того самого підслизового тунелю. Регрес симптомів від 10 до 2 балів за шкалою симптомів Екардта свідчить про клінічний успіх лікування.

**Висновки.** Наведена ендоскопічна однотунельна техніка може бути ефективним варіантом мініінвазивного лікування симптоматичних епіфренальних дивертикулів, асоційованих з ахалазією.

Esophageal epiphrenic diverticula are extremely rare, and, in most cases, are pulsion i. e., false diverticula (a diverticular pouch histologically consists only of the mucosa and submucosa) [1]. Pulsion diverticula can be caused by prolonged intraluminal pressure of the food bolus on a weak area in the esophageal wall and are infrequently associated with achalasia and spastic motility disorders. While surgical treatment options for symptomatic patients include open versus minimally invasive approach, diverticulectomy versus diverticulopexy, conventional versus selective myotomy with the possible simultaneous anti-reflux procedure, alternative endoscopic treatments are represented by traditional peroral endoscopic myotomy (POEM), salvage POEM (S-POEM), and diverticular POEM (D-POEM) [2,3]. POEM is proven, effective and safe procedure for the treatment of achalasia [4], but a treatment strategy for epiphrenic diverticula associated with achalasia is still undefined due to its rarity. We present the case of giant epiphrenic diverticulum (ED),

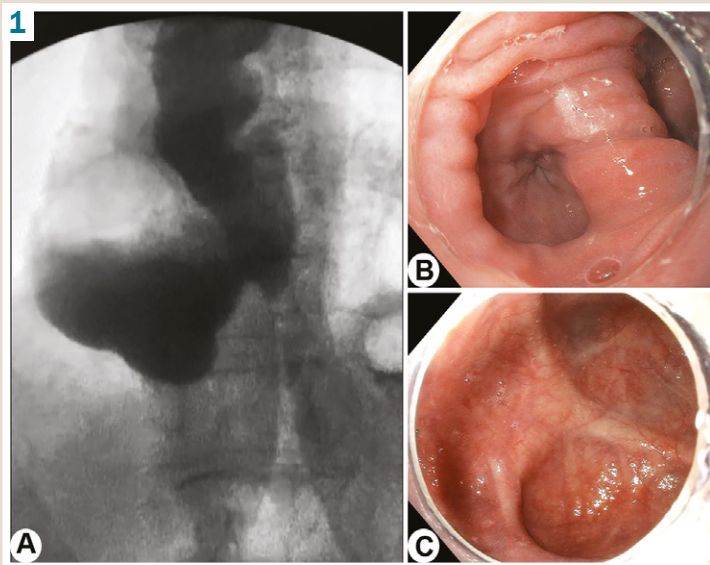
which presumably occurred secondary to achalasia, treated by POEM combined with D-POEM.

## Aim

To present a case of the rare combination as achalasia and giant esophageal ED successfully treated endoscopically.

## Case report

A 75-year-old woman was admitted to the Multidisciplinary Surgery Department with complaints of one-year history of dysphagia to solid food, odynophagia, halitosis, regurgitation, vomiting, general weakness, and unintentional weight loss of 40 kg. Over the past 3 months, the symptoms worsened up to dysphagia to liquids, chest pain and aspiration phenomena. The esophagography (barium swallow)



**Fig. 1. A:** Esophagography shows a diverticulum located in the distal 10 cm of the esophagus.

**B:** Upper endoscopy shows the thick diverticular septum, narrowed lumen of the lower esophageal sphincter (on the left) and ED (on the right).

**C:** Endoscopic signs of fibrosis in the diverticulum looks like pale strands in the submucosal layer.

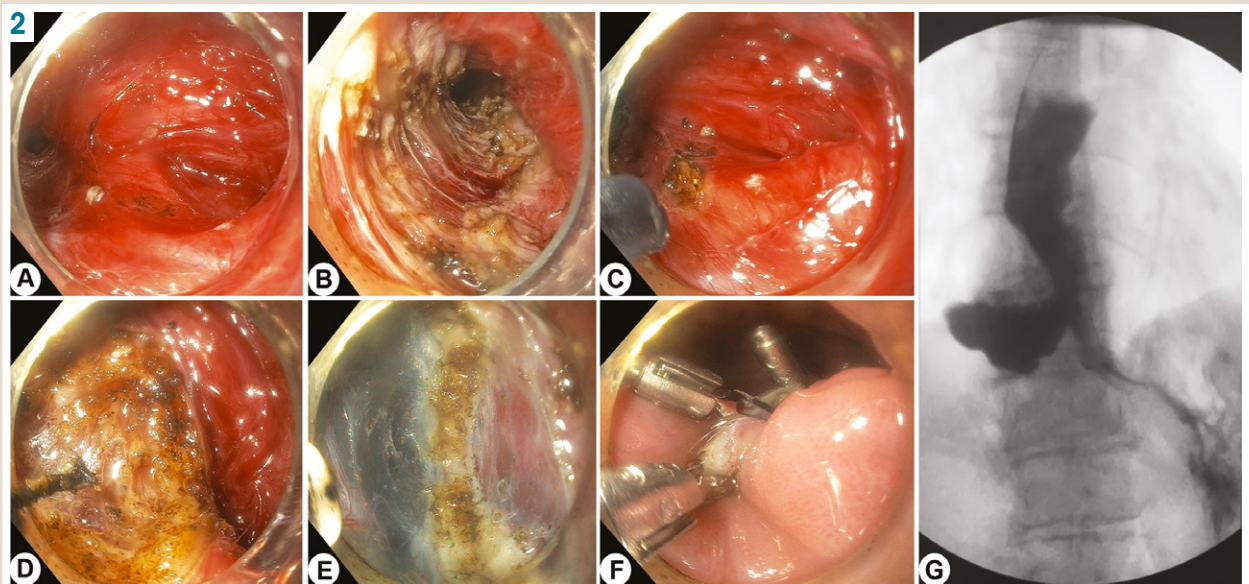
**Fig. 2. A:** Diverticular septum visualized in the submucosal tunnel.

**B:** Myotomy of the circular muscle layer of the distal esophagus was performed.

**C, D, E:** Complete diverticuloseptotomy was performed to its bottom.

**F:** Mucosal incision was closed with 3 endoclips.

**G:** Postinterventional esophagography shows good passage of barium into the stomach.



showed achalasia with typical a bird-beak appearance and a large 7 × 6 cm right-sided ED with an air-fluid level in the distal third of the esophagus, esophageal dilation and tortuosity (Fig. 1A) with the absence of barium evacuation within 6 minutes. The findings were confirmed by upper gastrointestinal endoscopy (Fig. 1B) as well, that also revealed endoscopic signs of severe fibrosis in the submucosal layer of the diverticulum (Fig. 1C). On physical examination upon admission, her body mass index was 16.5 kg/m<sup>2</sup> and an Eckardt symptom score of 10.

The patient was scheduled to undergo endoscopic treatment, namely, the traditional POEM in combination with diverticuloseptotomy was performed. The operation was carried out under general anesthesia with endotracheal intubation, using CO<sub>2</sub> insufflation. The mucosal incision was done 26 cm from the incisors. Then, the submucosal tunnel was created, followed by 7 o'clock positioned, starting 3 cm below the tunnel entrance, 6 cm long myotomy of the esophagus, extended through the gastroesophageal

junction on the 2 cm into the cardia (Fig. 2B). Subsequently, using the same submucosal tunnel, the muscular part of diverticular septum was dissected to its base (Fig. 2A, C, D, E). The septum bottom could be determined by reaching the connective tissue fibers of mediastinum on the esophageal side (Fig. 2E, on the left). 3 endoclips were applied for final closure (Fig. 2F). Immediately following the procedure, endoluminal passage of the endoscope to the stomach was effortlessly possible. The day after, postoperative esophagography showed a reduced size of the diverticulum, passage of contrast through the lower esophageal sphincter (LES) without delay and absence of leakage (Fig. 2G).

The mild asymptomatic carboxyperitoneum spontaneously disappeared on the third postoperative day. The patient was discharged on postoperative day 6 in a stable condition. The patient's clinical symptoms gradually decreased, and a regular diet was resumed. The Eckardt symptom score of 2 was 2 months after the treatment.

## Discussion

Symptomatic epiphrenic diverticula are reasons for intervention and traditionally might be managed surgically [5]. Although it seems like the septum separating the diverticulum from the esophageal tract is main area of interest for endoscopic treatment [6], ED usually develops secondary to a primary esophageal motility disorder, such as achalasia. In patients with achalasia and ED, the underlying motility disorder cause the symptoms rather than the ED per se [7], as evidenced by the fact that a myotomy without ED resection results in symptom relief [8,9]. While surgical treatment in the past involved a lateral thoracotomy or thoracoscopic approach, the preferred treatment today is a less invasive laparoscopic procedure involving longitudinal transection of the diverticulum along with a cardiomyotomy and partial fundoplication. However, similar to laparoscopic Heller myotomy, which is used to treat spastic esophageal motility disorders such as type III achalasia or jackhammer esophagus, a laparoscopic transhiatal approach is not recommended for patients with large diverticula, significant distance between the neck of the diverticulum and the hiatus, or dense adhesions between the diverticulum and adjacent mediastinal tissues. These factors make dissection, stapling, and muscle layer approximation more challenging. Myotomy is typically performed on the opposite side of the diverticulotomy. Adverse events can include staple line leakage resulting in abscess formation and sepsis, particularly in cases when myotomy is not performed concurrently. These complications can cause significant morbidity and mortality rates of up to 33 % and 10 %, respectively [10].

One of the modern and relevant methods of achalasia treatment, that is not inferior to a surgical approach, is POEM, which was introduced by H. Inoue in 2010 [11] and today has gained immense popularity due to its effectiveness and less invasiveness, evolving into a mainstream treatment option for achalasia [12,13]. The procedure has been shown to be effective and safe for the treatment of esophageal motility disorders also in the presence of a large ED [10]. Furthermore, this technique has been found to be safe and achievable, even in older patients with pre-existing comorbid conditions or in those who are poor candidates for surgery, as well as in individuals after failed prior open surgery, and has demonstrated favorable short-term results [14].

Several endoscopic techniques are described for this case. During the traditional POEM, a submucosal endoscopic myotomy of the inner layer of the esophagus at the 6 or 12 o'clock position is performed, without regard as to the presence of ED. Meanwhile, S-POEM involves myotomy on the opposite esophageal side of diverticular neck, i. e., at 6–8 o'clock position or 1–2 o'clock position, according to the location of the diverticulum [15]. D-POEM entails performing a septotomy after creating submucosal tunneling twice on both sides of the ED [3]. If a patient is suffering from both symptomatic ED and achalasia, the choice between traditional POEM or S-POEM as an initial treatment will depend on factors such as the experience and familiarity of a team with abovementioned endoscopic procedures, as well as the complexity of the muscle fibers connecting the ED to the LES. If an operator chooses the D-POEM, the decision to conduct additional myotomy on the inner muscle beyond the diverticulum will depend on the underlying motility disorders and whether submucosal layer

allows to make the tunnel wide enough for an endoscope to pass through [3].

In our patient, we performed standard POEM in conjunction with diverticuloseptotomy. The similar technique has been already described by Beyna et al. [10]. The choice of the technique was primarily determined by the size and position of ED, presence of large mucosal septum and endoscopic signs of extended submucosal fibrosis. Performing both myotomy and septotomy from the single submucosal tunnel could make the procedure less invasive, avoiding unnecessary tissue damage, less time consuming, easier, and more cost-effective. Due to its size and assumed adhesions to the surrounding tissues, the outpouching of the esophageal wall remained on the esophagography even on the next day after the operation. Nevertheless, the subjective clinical improvement was confirmed by regression of Eckardt symptom score to 2 from initial 10. In our opinion, the main goal of interventions for esophageal diverticulum is to relieve the symptoms in patients and improve their quality of life. As a result, the focus should not be solely on achieving complete removal of the diverticulum.

## Conclusions

1. In conclusion, POEM combined with diverticuloseptotomy in a single endoscopic approach seems to be the effective and promising technique to control symptoms in case of large symptomatic epiphrenic diverticula associated with achalasia.

2. Since the majority of epiphrenic diverticula arise from underlying motility disorders, and myotomy is crucial for safe and effective treatment, this new and less invasive one-tunnel technique holds promise to replacing surgery for a large number of patients in the future.

**Prospects for further research.** Comparative studies of existing miniinvasive treatment options for ED associated with achalasia in order to define the method of choice.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 27.03.2023  
Після доопрацювання / Revised: 24.04.2023  
Прийнято до друку / Accepted: 05.05.2023

## Information about the authors:

Kiosov O. M., MD, Assistant of the Department of Faculty surgery, Zaporizhzhia State Medical University; Head of Multidisciplinary Surgical Department, University Clinic of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-0212-1549](https://orcid.org/0000-0002-0212-1549)

Tkachov V. S., MD, PhD student of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University; Endoscopist at Multidisciplinary Surgical Department, University Clinic of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-5583-4921](https://orcid.org/0000-0002-5583-4921)

Hulevskiy S. M., MD, Endoscopist at Multidisciplinary Surgical Department, University Clinic of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-2115-4135](https://orcid.org/0000-0002-2115-4135)

Korobov M. V., MD, intern at the Department of General Surgery and Postgraduate Surgery Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-5584-1048](https://orcid.org/0000-0002-5584-1048)



## Відомості про авторів:

Кіосов О. М., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. багатопрофільного хірургічного відділення, Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

Ткачов В. С., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-ендоскопіст багатопрофільного хірургічного відділення, Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

Гулевський С. М., лікар-ендоскопіст багатопрофільного хірургічного відділення, Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

Коробов М. В., лікар-інтерн каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

- center D-POEM experience. *Endoscopy*, 51(4), 346-349. <https://doi.org/10.1055/a-0759-1428>
- [15] Demeter, M., Đuriček, M., Vorčák, M., Hyrdel, R., Kunda, R., & Bánovčin, P. (2020). S-POEM in treatment of achalasia and esophageal epiphrenic diverticula – single center experience. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 55(4), 509-514. <https://doi.org/10.1080/0365521.2020.1745881>

## References

- [1] Sato, H., Takeuchi, M., Hashimoto, S., Mizuno, K. I., Furukawa, K., Sato, A., Yokoyama, J., & Terai, S. (2019). Esophageal diverticulum: New perspectives in the era of minimally invasive endoscopic treatment. *World journal of gastroenterology*, 25(12), 1457-1464. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i12.1457>
- [2] Chan, D. S. Y., Foliaki, A., Lewis, W. G., Clark, G. W. B., & Blackshaw, G. R. J. C. (2017). Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Treatment of Non-Zenker's Oesophageal Diverticula. *Journal of gastrointestinal surgery*, 21(6), 1067-1075. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3368-3>
- [3] Shiu, S. I. (2021). Parapneumonic Effusion and Tension Pneumothorax after Diverticular Peroral Endoscopic Myotomy in a Woman with Large Epiphrenic Diverticulum: A Case Report and Literature Review. *Clinical endoscopy*, 54(2), 275-279. <https://doi.org/10.5946/ce.2020.093>
- [4] Martinek, J., Svecova, H., Vackova, Z., Dolezel, R., Ngo, O., Krajciová, J., Kieslichova, E., Janousek, R., Pazdro, A., Harustiak, T., Zdrhova, L., Loudova, P., Stirand, P., & Spicak, J. (2018). Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety. *Surgical endoscopy*, 32(3), 1293-1302. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5807-3>
- [5] Fisichella, P. M., Jalilvand, A., & Dobrowsky, A. (2015). Achalasia and epiphrenic diverticulum. *World journal of surgery*, 39(7), 1614-1619. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-2950-7>
- [6] Wu, C., Zhang, Q., Liu, W., & Hu, B. (2018). Successful treatment of giant esophageal diverticulum by per-oral endoscopic myotomy. *Endoscopy*, 50(5), E107-E108. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125310>
- [7] Nadaletto, B. F., Herbella, F. A. M., & Patti, M. G. (2022). Treatment of Achalasia and Epiphrenic Diverticulum. *World journal of surgery*, 46(7), 1547-1553. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06476-2>
- [8] Allaix, M. E., Borraez Segura, B. A., Herbella, F. A., Fisichella, P. M., & Patti, M. G. (2015). Is resection of an esophageal epiphrenic diverticulum always necessary in the setting of achalasia?. *World journal of surgery*, 39(1), 203-207. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2770-1>
- [9] Kinoshita, M., Tanaka, S., Kawara, F., Sakaguchi, H., Abe, H., Ariyoshi, R., Toyonaga, T., & Kodama, Y. (2020). Peroral endoscopic myotomy alone is effective for esophageal motility disorders and esophageal epiphrenic diverticulum: a retrospective single-center study. *Surgical endoscopy*, 34(12), 5447-5454. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07340-6>
- [10] Beyna, T., Kandler, J., & Neuhaus, H. (2018). Per-oral endoscopic myotomy and simultaneous diverticuloseptotomy in coincident epiphrenic diverticulum and achalasia. *VideoGIE*, 4(2), 62-65. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2018.09.019>
- [11] Inoue, H., Minami, H., Kobayashi, Y., Sato, Y., Kaga, M., Suzuki, M., Satodate, H., Odaka, N., Itoh, H., & Kudo, S. (2010). Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*, 42(4), 265-271. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1244080>
- [12] Kahrilas, P. J., Katzka, D., & Richter, J. E. (2017). Clinical Practice Update: The Use of Per-Oral Endoscopic Myotomy in Achalasia: Expert Review and Best Practice Advice From the AGA Institute. *Gastroenterology*, 153(5), 1205-1211. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.001>
- [13] Manolakis, A. C., Inoue, H., Ueno, A., & Shimamura, Y. (2019). 2007-2019: a "Third"-Space Odyssey in the Endoscopic Management of Gastrointestinal Tract Diseases. *Current treatment options in gastroenterology*, 17(2), 202-220. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00233-6>
- [14] Yang, J., Zeng, X., Yuan, X., Chang, K., Sanaei, O., Fayad, L., Kumbhari, V., Singh, V., Kallou, A. N., Hu, B., & Khashab, M. A. (2019). An international study on the use of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the management of esophageal diverticula: the first multi-

# Ортотопічна трансплантація правої частки печінки від живого родинного донора для лікування нерезектабельного білобарного метастатичного колоректального раку печінки

О. Г. Котенко <sup>ID A,E,F</sup>, І. О. Котенко <sup>ID \*B,C,D</sup>, М. С. Григорян <sup>ID E</sup>, А. А. Мініч <sup>ID E</sup>,  
А. О. Матвієнків <sup>ID B</sup>, О. С. Михайлюк <sup>ID B</sup>

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

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

## Ключові слова:

трансплантація печінки, аденокарцинома прямої кишки, рак печінки.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 3(138). С. 274-280

## \*E-mail:

[i.kotenko@oberig.ua](mailto:i.kotenko@oberig.ua)

**Мета роботи** – вивчити результат лікування нерезектабельного метастатичного колоректального раку печінки методом трансплантації.

**Клінічний випадок.** Чоловік 1963 року народження звернувся до Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» із діагнозом аденокарцинома прямої кишки рТ3bN0M1 (hep) G2, синхронними метастазами в печінку з мультифокальним білобарним ураженням, стадія IV після лапароскопічної проміжної екстирпації прямої кишки та ад'ювантної поліхімієтерапії FOLFIRI + Cetuximab.

Після ретельного обстеження ухвалено рішення про лікування пацієнта методом трансплантації частини печінки від живого родинного донора (сина).

Ортотопічну трансплантацію правої частки печінки від живого родинного донора здійснили 12.04.2022 року. У ранньому післяопераційному періоді в пацієнта виникла гостра перфоративна виразка голодної кишки, тому його повторно прооперували. Післяопераційний період мав складний перебіг, однак досягнуто стабілізацію стану консервативним лікуванням. На 38 післяопераційну добу реципієнт виписаний зі стаціонара в задовільному стані.

За даними контрольного МРТ черевної порожнини під час контрольних обстежень, ознаки рецидиву чи прогресії не виявлені. Втім, на контрольному КТ органів грудної клітки через 11 місяців після трансплантації частини печінки від живого родинного донора виявлено 2 ізольованих метастатичних вогнища в легеневій паренхімі білатерально. Здійснили резекцію метастатичних вогнищ, призначили системну поліхімієтерапію. За даними контрольних лабораторних та інструментальних досліджень від 05.05.2023 року (КТ, МРТ), ознак рецидиву захворювання немає, рівень раково-ембріонального антигену становить 1,5 нг/мл.

**Висновки.** Трансплантація печінки – ефективний і радикальний метод лікування пацієнтів із нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку. Трансплантація частини печінки від живого родинного донора при нерезектабельному ізольованому метастатичному колоректальному раку має переваги над іншими методиками, є безпечною для донора у високоспеціалізованих центрах, що мають достатній досвід живої родинної трансплантації.

## Key words:

liver transplantation, rectal adenocarcinoma, liver cancer.

Zaporozhye medical journal 2023; 25(3), 274-280

## Orthotopic living related donor transplantation of the liver right lobe in the treatment of unresectable bilobar liver metastases from colorectal cancer

O. H. Kotenko, I. O. Kotenko, M. S. Hryhorian, A. A. Minich,  
A. O. Matviienkiv, O. S. Mykhailiuk

**Aim.** To study the treatment result of unresectable liver metastases from colorectal cancer by the technique of transplantation.

**Case report.** A man, born in 1963, applied to the Medical Center "Universal Clinic "Oberig" with a diagnosis of rectal adenocarcinoma pT3bN0M1 (hep) G2, synchronous colorectal liver metastases with multifocal bilobar lesions, stage IV after laparoscopic rectal extirpation and adjuvant FOLFIRI + Cetuximab polychemotherapy. Following a thorough examination of the patient, a decision was made to treat by transplanting a liver lobe graft donated by a living related donor (son).

On April 12, 2022, the patient underwent orthotopic living related donor transplantation of the liver right lobe. In the early postoperative period, the patient developed an acute perforated ulcer of the small intestine, and he therefore was reoperated. The postoperative period was severe, but the condition stabilization was achieved with conservative treatment, and on the 38<sup>th</sup> postoperative day, the recipient was discharged from the hospital in a satisfactory condition.

According to the control abdominal MRI during follow-up examinations, no signs of recurrence or progression were detected, however, 2 isolated metastatic foci in the lung parenchyma were detected bilaterally on the control CT scan of the chest 11 months after the liver lobe transplantation from the living related donor. Resection of metastatic foci was performed and systemic polychemotherapy was prescribed in that regard. Based on the control laboratory and instrumental examinations from 05.05.2023 (CT scan, MRI), there were no signs of the disease recurrence, the level of carcinoembryonic antigen was 1.5 ng/ml.

**Conclusions.** Liver transplantation is an effective and radical method of treatment for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. Transplantation using liver lobe from a living related donor in unresectable isolated liver metastases from colorectal cancer has advantages over all other methods and is safe for donors in highly specialized centers with sufficient experience in living related liver transplantation.

Колоректальний рак є третім за поширеністю серед онкозахворювань і другою найпоширенішою причиною онкологічної смертності в світі [19]. Найчастіше метастази для метастазів колоректального раку – печінка та легені. Так, синхронне та метакронне метастазування в печінку виявляють у 65 % і 34 % випадків відповідно [6], у легені – 2,8 % і 10,2 % випадків відповідно [18]. На етапі первинної діагностики 20–25 % пацієнтів звертаються за медичною допомогою на IV стадії захворювання, із них 15–25 % – зі встановленими синхронними метастазами [1]. Зазначимо, що в 70–80 % випадків синхронні метастази діагностують саме в печінці [14]. Сучасні можливості резекційної хірургії печінки доволі ефективні, але частота рецидивів залишається високою, загальна 5-річна виживаність становить від 30 % до 58 % [5].

Трансплантація печінки – перспективний метод лікування первинних [15,16] і вторинних злоякісних новоутворень печінки [5,11,15], включаючи нерезектабельні форми метастатичного колоректального раку печінки, коли з'являється можливість досягнути критерію онкологічної ефективності R0 (за умови ізольованого нерезектабельного ураження печінки).

Повідомляють, що, порівняно з хіміотерапією, трансплантація печінки забезпечує тривалу віддалену виживаність пацієнтів із нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки [4]. Однак недостатність органів від донорів з мозковою смертю значно обмежує можливість надавати допомогу пацієнтам із нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки і в Україні, і в світі загалом. У США нестача алотрансплантатів печінки є звичайним явищем, і майже 1 із 6 пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, помирає щороку [12].

У зв'язку з нестачею донорських органів лікарі почали шукати альтернативні способи трансплантації печінки, як-от резекція та часткова трансплантація 2–3 сегментів печінки із відтермінованою тотальною гепатектомією (RAPID), що була запропонована P. D. Line et al. у 2015 році [13]. Вважали, що ризик для донора при трансплантації частини печінки від живого родинного донора пацієнту з нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки вищий, ніж користь для реципієнта. Втім, останні дослідження показали: результати після трансплантації частини печінки від живого донора не тільки відповідають, але й переважають результати після трансплантації печінки від донора з мозковою смертю. Якщо в родині є живий донор, з'являється можливість істотно скоротити час очікування органа, виконати трансплантацію без встановлення на лист очікування органа від донора з мозковою смертю та не допустити розвитку системного метастазування в пацієнтів із нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки [10].

У цій роботі наведено клінічний випадок використання методу трансплантації печінки від живого родинного донора пацієнту з нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки.

## Мета роботи

Вивчити результат лікування нерезектабельного метастатичного колоректального раку печінки методом трансплантації.

## Клінічне спостереження

Пацієнт 1963 року народження звернувся до відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» в січні 2022 року.

З анамнезу відомо, що в червні 2021 року в пацієнта виявили пухлину прямої кишки з синхронними білобарними метастазами в печінку; за результатами патогістологічного дослідження, – аденокарцинома G2. Лапароскопічну проміжину екстирпацію прямої кишки здійснили 26.07.2021 року. За патогістологічним висновком після оперативного втручання (від 26.07.2021 року), аденокарцинома інфільтрує всі шари стінки кишки, росте в підлеглу клітковину, лімфоваскулярної інвазії немає, краї резекції – без ознак пухлинного росту, в усіх видалених 12 лімфовузлах немає ознак метастатичного ураження. Молекулярно-генетичне дослідження від 15.07.2021 року показало, що в пухлині не виявили мутації генів BRAF, KRAS, NRAS. У післяопераційному періоді пацієнт розпочав ад'ювантну хіміотерапію за схемою FOLFIRI + Cetuximab, отримав 6 курсів системного лікування.

Порівняно з попередніми обстеженнями, у результаті МРТ від 22.12.2021 року визначили ізольоване множинне метастатичне білобарне ураження печінки, помірну позитивну динаміку, зокрема зменшення розмірів і кількості метастатичних вогнищ у печінці (рис. 1). За даними ПЕТ-КТ від 24.02.2022 року (рис. 2), ознаки локального рецидиву чи регіонарних метастазів не виявлені, визначили ізольоване метаболічно активне ураження обох часток печінки розміром до 4,5 см у діаметрі. Під час контролю лабораторних досліджень рівень раково-ембріонального антигену в крові пацієнта станом на 11.01.2022 року становив 2,42 нг/мл. Діагностували супутнє захворювання – артеріальну гіпертензію, I стадія, 2 ступінь.

Враховуючи локалізацію метастазів у всіх сегментах печінки, неможливість радикальної резекції, відсутність позапечінкової локалізації метастазів і місцевого рецидиву пухлини, її низьку метаболічну активність, стан пацієнта за шкалою ECOG 0–1, онкологічно-трансплантатийний консиліум ухвалив рішення про можливість лікування пацієнта методом трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

**Клінічний діагноз:** аденокарцинома прямої кишки pT3bN0M1 (hep) G2, синхронні метастази в печінку з мультифокальним білобарним ураженням, стадія IV, клінічна група 2; стан після комбінованого лікування.

Донором став сумісний за групою крові соматично здоровий 33-річний син пацієнта. Особливість артеріальної анатомії донора – відходження лівої власної печінкової артерії від лівої шлункової артерії, а кровопостачання Sg4 печінки відбувалося медіальною печінковою артерією, що відходила від загальної печінкової артерії (рис. 3).

За даними КТ-волюметрії печінки донора, graft-to-recipient body weight ratio правої частки печінки становив 1,3, лівої – 0,6, загальний залишковий об'єм лівої та правої частки печінки донора до загального об'єму донорської печінки становив 32 % і 68 % відповідно. У результаті лабораторних та інструментальних досліджень не виявили патології інших органів і систем. Відтак

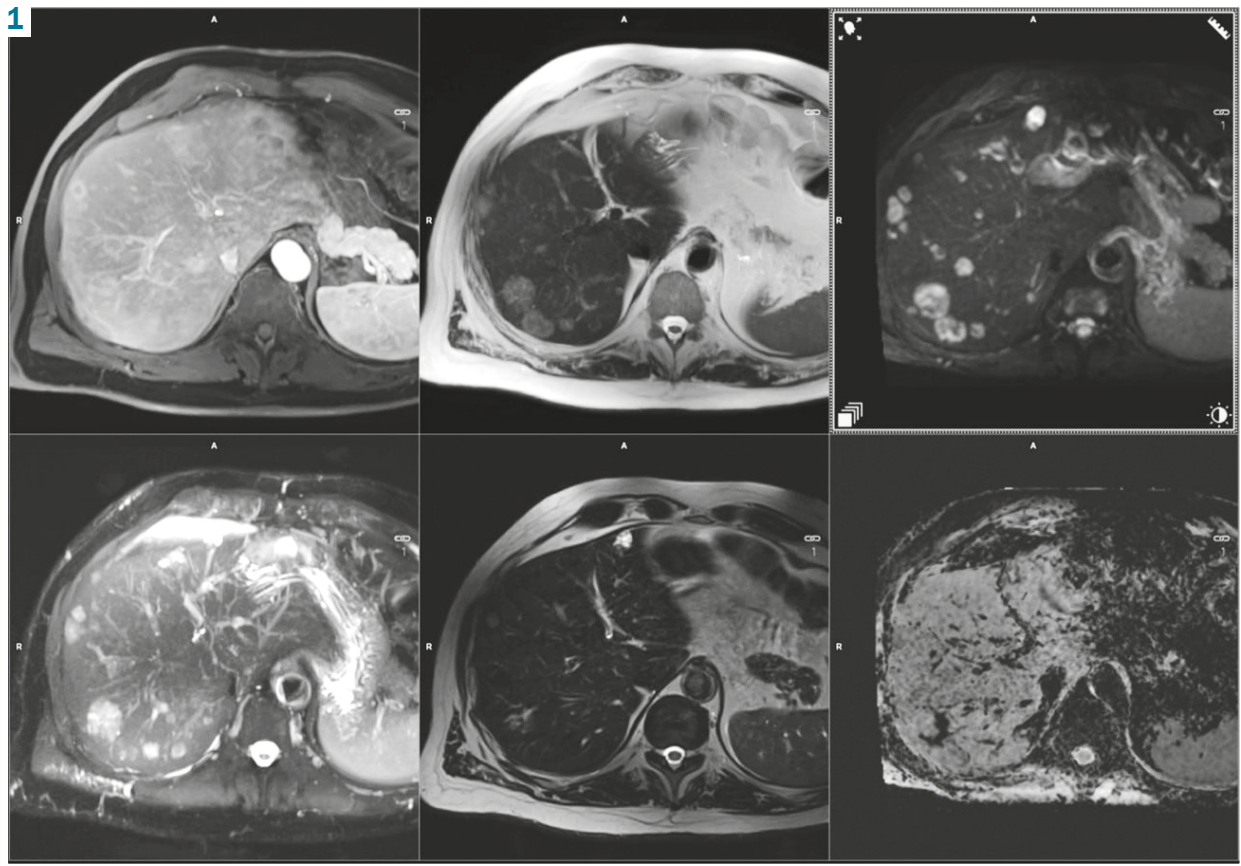


Рис. 1. МРТ печінки від 22.12.2021 року.

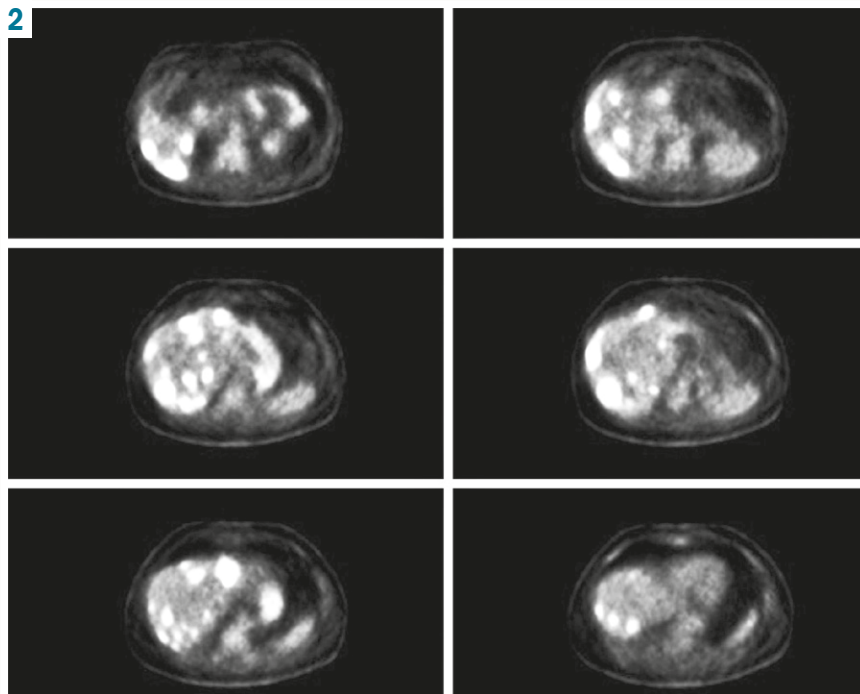


Рис. 2. ПЕТ-КТ від 24.02.2022 року.

ухвалили рішення про оптимальний обсяг оперативного втручання для донора – донорська правобічна гемігепатектомія, холецистектомія.

Ортотопічну трансплантацію правої частки печінки від живого родинного донора без серединної печінкової

вени з реконструкцією печінкової вени Sg 8 печінки з правою печінковою веною та окремо Sg 5 аутовенозною вставкою з біфуркації ворітної вени реципієнта, формуванням біліарного анастомозу за типом «протік у протік» між протоками Sg 5,8 печінки, окремо з протокою

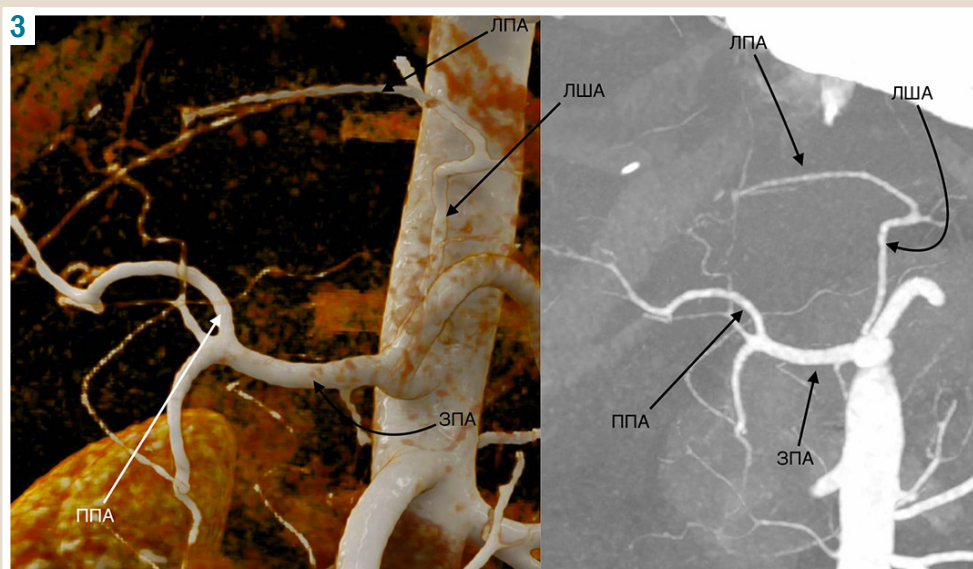


Рис. 3. Артеріальна анатомія донора.

ЛША: ліва шлункова артерія;  
ЗПА: загальна печінкова артерія;  
ЛПА: ліва печінкова артерія;  
ППА: права печінкова артерія.

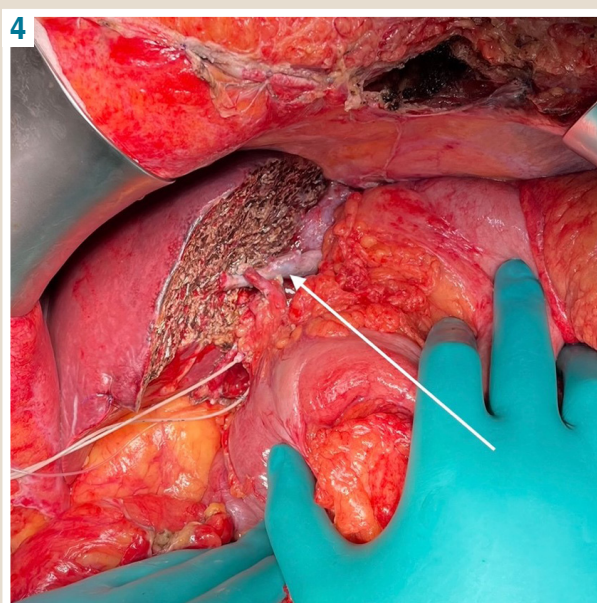
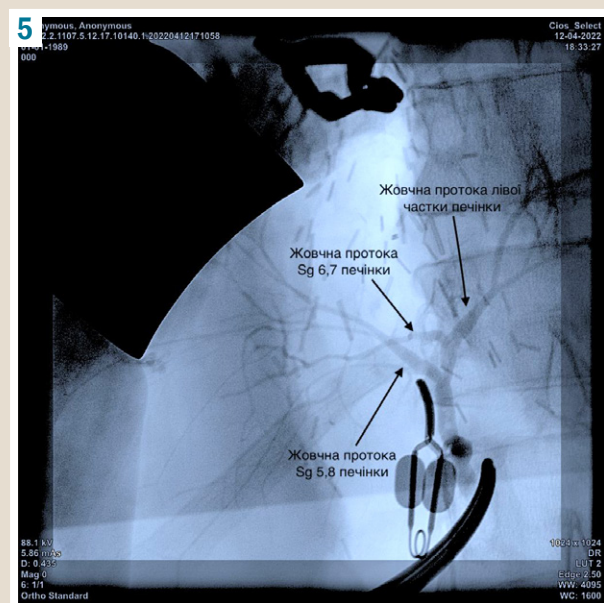


Рис. 4. Трансплантат печінки. Стрілкою позначений аутовенозний графт.

Рис. 5. Ретроградна холангіо-панкреатографія. Анатомія біліарного дерева донора.



правій задньої секції печінки та гепатикохолодохом на зовнішніх холангіостомах (рис. 4) пацієнту здійснили 12.04.2022 року.

Складність венозної та біліарної реконструкції спричинена кількома факторами. Так, у зв'язку з необхідністю забезпечення адекватного крововідтоку від Sg 4 печінки донора ухвалили рішення про донорську експлантацію правої частки печінки без серединної вени, а для забезпечення нормального крововідтоку від трансплантату й для уникнення конгестії правої передньої секції в реципієнта необхідно було виконати венозну реконструкцію Sg 5 і 8. Крім того, у донора виявили аномалію будови жовчних шляхів: жовчна протока правої задньої секції печінки впадає в лівий дільовий протік, протоки Sg 5 і 8 окремо впадають у загальну жовчну протоку (рис. 5).

У ранньому післяопераційному періоді тривалість респіраторної підтримки після трансплантації становила 4 години. У хворого не зафіксували ознаки ранньої дисфункції

трансплантату, будь-якої органної дисфункції, судинних і біліарних ускладнень. Патогістологічне дослідження підтвердило відому аденокарциному колоректального типу зі слабким ступенем регресії (1 бал за Dworak).

На 20 післяопераційну добу хворий визначив погіршення самопочуття: різкий біль у животі, невідходження газів і випорожнень по колостомі. Ухвалили рішення про ургентну релапаротомію, діагноз – гостра перфорація порожнистого органа. Інтраопераційно виявили перфорацію голодної кишки на 30 см дистальніше зв'язки Трейца з локальним серозно-фібринозним перитонітом. Дефект стінки кишки ушили. У післяопераційному періоді спостерігали позитивну клінічну та лабораторну динаміку, на 38 добу після трансплантації пацієнт виписаний у задовільному стані. Донор у задовільному стані виписаний на 13 післяопераційну добу. На 63 добу після трансплантації в пацієнта видалили зовнішні холангіостоми.

**Імуносупресивна терапія.** Призначили потрібну схему імуносупресивної терапії: індукція імуносупресії – преднізолон інтраопераційно 10 мг/кг маси тіла реципієнта, 1–3 післяопераційний день – 1 мг/кг, 4–6 післяопераційний день – 0,5 мг/кг, після 7 днів – 0,3 мг/кг маси тіла внутрішньовенно з наступним переходом на пероральну форму на 8 день. У 1 післяопераційний день ініційовано терапію інгібіторами кальціневрину – такролімус із цільовою концентрацією 6–8 нг/мл.

**Віддалений післятрансплантаційний період.** Контрольне МРТ органів черевної порожнини та малого таза, КТ органів грудної порожнини здійснили 06.07.2022 року. Ознаки рецидиву захворювання не виявили.

На контрольному КТ від 06.10.2022 року виявили 2 солітарних вузли до 3 мм у діаметрі в S1 правої легені та S3 лівої легені. Це зумовило необхідність нагляду в динаміці. У результаті МРТ дослідження ознаки рецидиву захворювання не виявлені. Рівень раково-ембріонального антигену залишався в межах норми.

На контрольному КТ органів грудної клітки від 03.02.2023 року виявили ріст вогнищ правої та лівої легень до 6 і 5 мм відповідно, що свідчило про метастатичне ураження паренхіми легень. Тому пацієнту 14.02.2023 року здійснили торакоскопічну атипovu резекцію верхньої частки правої легені, видалили вогнища лівої легені шляхом торакотомії. Патоморфологічне дослідження підтвердило діагноз метастази аденокарциноми колоректального типу в легені. За допомогою імуногістохімічного дослідження виявили, що пухлина HER-2/neu-негативна, мікросателітно стабільна. Пацієнтові призначили ад'ювантну поліхіміотерапію за схемою XELOX.

За даними контрольних лабораторних та інструментальних досліджень від 05.05.2023 року (КТ, МРТ), ознак рецидиву захворювання немає, рівень раково-ембріонального антигену становить 1,5 нг/мл.

## Обговорення

Трансплантацію печінки при нерезектабельному метастатичному колоректальному раку печінки рідко застосовують як метод лікування, в Україні його рутинно не використовували.

Трансплантація печінки при нерезектабельному метастатичному колоректальному раку стала новим викликом і предметом багатьох дискусій для лікарів всього світу після оприлюднення результатів досліджень групи норвезьких трансплантологів. Вони опублікували перші дані проспективних досліджень (SECA I) та показали, що після середнього періоду спостереження тривалістю 27 місяців показники загальної виживаності через 1 і 5 років становили 95 % і 60 % відповідно, а показник безрецидивної виживаності через 1 рік становив 35 % [9]. Головне досягнення дослідження SECA I – не лише вражаючий 5-річний показник загальної виживаності, але й встановлення факторів, які впливають на результати. Виявили, що серед відомих прогностичних чинників, які пов'язані з метастазами колоректального раку в печінці (Fong score), чотири суттєво пов'язані з виживаністю: діаметр ураження (найбільший діаметр пухлини –  $\geq 5,5$  см), <2 роки після первинної резекції пухлини, підвищений рівень раково-ембріонального

антигену ( $>80$  нг/мл), прогресування захворювання під час трансплантації печінки. Ці прогностичні критерії стали відомими як Oslo score.

У 2021 році опубліковано Міжнародну консенсусну настанову щодо трансплантації печінки для нерезектабельних метастазів колоректального раку в печінку [2]. Настанова спрямована на покращення відбору пацієнтів для досягнення оптимальних клінічних результатів шляхом виключення хворих із факторами високого ризику рецидиву. Щодо клініко-патологічних і рентгенологічних критеріїв у рекомендаціях наведено: первинна пухлина має бути видалена з чіткими краями резекції, а недиференційовані аденокарциноми та кільцеподібні карциноми мають бути виключені. Захворювання вузлів стадії N2 для первинної пухлини слід виключити. ПЕТ-КТ рекомендоване всім пацієнтам, щоб виключити інші метастази, не пов'язані з печінкою, метаболічні пухлини об'ємом  $>70$  см<sup>3</sup> і загальним гліколізом ураження  $>260$  г слід виключити. Немає жодних рекомендацій до виключення за односторонністю або кількістю, розміром метастатичних уражень. Щодо молекулярних біомаркерів, хоча пацієнтів із первинними пухлинами, що містять мутацію BRAF, не слід розглядати для трансплантації печінки, немає конкретних протипоказань для мутацій RAS, але ці мутації пов'язані з дещо гіршим прогнозом порівняно з пухлинами дикого типу. Зазначимо, що, враховуючи значущий вплив рідкої біопсії в умовах ад'ювантної терапії як найважливішого прогностичного фактора, розширене молекулярне профілювання наполегливо рекомендують в умовах клінічних досліджень.

Після резекції печінки більшість випадків рецидивів діагностували в її залишковій частині, лише у 26 % пацієнтів розвивалися ізольовані метастази в легенях [3], а після трансплантації печінки виявляли переважно легеневі, ізольовані рецидиви та ті, що можна вилікувати хірургічно [8,17]. Щодо метастазування в легені, результати хворих із групи SECA порівнювали з такими в пацієнтів контрольної групи з нетрансплантованим, резектабельним, ізольованим легеневою паренхімою метастатичним колоректальним раком. Виявили, що імуносупресія при трансплантації печінки не мала впливу не лише на середній темп росту пухлини, але і на метастазування та безрецидивну виживаність пацієнтів [7]. У хворих після трансплантації печінки, у яких надалі виявили прогресію захворювання поза трансплантатом, прогноз щодо виживаності кращий, ніж у пацієнтів із прогресією захворювання після резекції печінки [1]. Здійснили порівняльне дослідження, де оцінювали використання хіміотерапії як єдиного способу лікування порівняно з неoad'ювантною хіміотерапією з наступною трансплантацією печінки в пацієнтів із неоперабельним захворюванням, результати якого показали 5-річну виживаність на рівні 9 % і 56 % відповідно [2].

Одна з проблем трансплантології – невідповідність кількості донорських органів і потреб пацієнтів, яким необхідна трансплантація. Для розширення пулу можливих донорів необхідно було використовувати нові хірургічні методи, як-от резекція та часткова трансплантація сегмента печінки (померлого чи живого донора) із застосуванням відстроченої тотальної гепатектомії (RAPID). Втім, дослідження канадських та американських лікарів показало, що трансплантація

частини печінки від живого родинного донора забезпечує загальну та безрецидивну виживаність реципієнтів, зіставну з тими, що визначили норвезькі дослідники, а також є безпечною для живих донорів під час лікування пацієнтів із нерезектабельним метастатичним колоректальним раком печінки, коли трансплантацію виконують у центрі з чималим досвідом родинних трансплантацій та якщо здійснено правильний відбір кандидатів на трансплантацію [10]. Крім того, трансплантація частини печінки від живого родинного донора дає змогу завчасно призупинити та не переривати заплановану системну поліхіміотерапію, підготувати пацієнта до трансплантації та запланувати оперативне втручання в терапевтичному проміжку.

У цій роботі наведено опис клінічного випадку застосування трансплантації правої частки печінки від живого родинного донора пацієнту з білобарним метастатичним колоректальним раком печінки після видалення первинної пухлини та ад'ювантної системної терапії. Критерії відбору пацієнта для трансплантації печінки передбачали відсутність позапечінкового метастазування за даними МРТ-дифузії всього тіла 3 Тесла та ПЕТ-КТ, рівень РЕА менше ніж 80 ng/ml, лікування 6 курсами системної поліхіміотерапії до трансплантації, відсутність мутації BRAF, KRAS, NRAS, максимальні розміри метастазів в печінці до 5 см.

Отже, трансплантація печінки стала доцільним методом лікування для цього пацієнта. Після трансплантації печінки спостерігали стабільну ремісію впродовж 11 місяців з наступною резекцією ізольованих метастазів у легені та виживаність протягом 13 місяців після трансплантації. Рішення про здійснення трансплантації печінки пацієнту ухвалили, зважаючи на його вік, функціональний стан органів і систем організму, ізольоване ураження печінки, неможливість призначення альтернативного методу лікування та ґрунтуючись на можливості родинного донорства (значно скорочувала тривалість очікування на донорський орган порівняно з трупною трансплантацією).

Описаний клінічний випадок вважаємо успішним, а трансплантацію частини печінки від живого родинного донора такою, що має переваги над іншими методиками, як-от RAPID, оскільки трансплантація частини печінки від живого родинного донора дає змогу одночасно радикально надати ефективну допомогу пацієнтам із нерезектабельним множинним метастатичним колоректальним раком без потреби в повторному оперативному втручанні з вилучення ураженої частини печінки, забезпечити більшу масу трансплантату, скоротити тривалість очікування трансплантації.

Втім, зазначимо: враховуючи недостатню вибірку пацієнтів у цих дослідженнях, порівняно зі світовим досвідом щодо видалених метастазів у печінці, необхідні наступні спостереження для визначення, чи може метастатичний колоректальний рак печінки бути абсолютним показанням до трансплантації печінки.

## Висновки

1. Трансплантація печінки – ефективний і радикальний метод лікування пацієнтів із нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку.

2. Трансплантація частини печінки від живого родинного донора при нерезектабельному ізольованому метастатичному колоректальному раку має переваги над іншими методиками, є безпечною для донора у високоспеціалізованих центрах, що мають достатній досвід живої родинної трансплантації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 15.05.2023

## Відомості про авторів:

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8264-7374](https://orcid.org/0000-0001-8264-7374)

Котенко І. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9917-1314](https://orcid.org/0000-0002-9917-1314)

Григорян М. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2579-9440](https://orcid.org/0000-0002-2579-9440)

Мініч А. А., канд. мед. наук, лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1003-2095](https://orcid.org/0000-0002-1003-2095)

Матвієнків А. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0414-328X](https://orcid.org/0000-0003-0414-328X)

Михайлюк О. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5940-8567](https://orcid.org/0000-0002-5940-8567)

## Information about the authors:

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Kotenko I. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Hryhorian M. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Minich A. A., MD, PhD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Matvienkiv A. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Mykhailiuk O. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

## References

- [1] Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Teh, C., Tejpar, S., Van Cutsem, E., Vauthey, J. N., Pahlman, L., & of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group (2015). Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer treatment reviews*, 41(9), 729-741. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>
- [2] Bonney, G. K., Chew, C. A., Lodge, P., Hubbard, J., Halazun, K. J., Truncka, P., Muiesan, P., Mirza, D. F., Isaac, J., Laing, R. W., Iyer, S. G., Chee, C. E., Yong, W. P., Muthiah, M. D., Panaro, F.,

- Sanabria, J., Grothey, A., Moodley, K., Chau, I., . . . Adam, R. (2021). Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 6(11), 933-946. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00219-3)
- [3] Butte, J. M., Gonen, M., Allen, P. J., Peter Kingham, T., Sofocleous, C. T., DeMatteo, R. P., Fong, Y., Kemeny, N. E., Jamagin, W. R., & D'Angelica, M. I. (2015). Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Annals of surgical oncology*, 22(8), 2761-2771. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4370-1>
- [4] Dueland, S., Guren, T. K., Hagness, M., Glimelius, B., Line, P. D., Pfeiffer, P., Foss, A., & Tveit, K. M. (2015). Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Annals of surgical oncology*, 261(5), 956-960. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000786>
- [5] Fernandez, F. G., Drebin, J. A., Linehan, D. C., Dehdashti, F., Siegel, B. A., & Strasberg, S. M. (2004). Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Annals of surgical oncology*, 240(3), 438-447; discussion 447-450. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1>
- [6] Garajova, I., Balsano, R., Tommasi, C., Dalla Valle, R., Pedrazzi, G., Ravioli, M., Spallanzani, A., Leonardi, F., Santini, C., Caputo, F., Riefolo, M., Giuffrida, M., & Gelsomino, F. (2020). Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 92(1), e2021061. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11050>
- [7] Grut, H., Solberg, S., Seierstad, T., Revheim, M. E., Egge, T. S., Larsen, S. G., Line, P. D., & Dueland, S. (2018). Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*, 105(3), 295-301. <https://doi.org/10.1002/bjs.10651>
- [8] Hagness, M., Foss, A., Egge, T. S., & Dueland, S. (2014). Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 21(4), 1323-1329. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3449-9>
- [9] Hagness, M., Foss, A., Line, P. D., Scholz, T., Jorgensen, P. F., Fosby, B., Boberg, K. M., Mathisen, O., Gladhaug, I. P., Egge, T. S., Solberg, S., Hausken, J., & Dueland, S. (2013). Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 257(5), 800-806. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182823957>
- [10] Hernandez-Alejandro, R., Ruffolo, L. I., Sasaki, K., Tomiyama, K., Orloff, M. S., Pineda-Solis, K., Nair, A., Errigo, J., Dokus, M. K., Cattral, M., McGilvray, I. D., Ghanekar, A., Gallinger, S., Selzner, N., Claasen, M., Burkes, R., Hashimoto, K., Fujiki, M., Quintini, C., . . . Sapisochin, G. (2022). Recipient and Donor Outcomes After Living-Donor Liver Transplant for Unresectable Colorectal Liver Metastases. *JAMA surgery*, 157(6), 524-530. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0300>
- [11] Hoti, E., & Adam, R. (2008). Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transplant international*, 21(12), 1107-1117. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x>
- [12] Kwong, A. J., Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Skeans, M. A., Noreen, S. M., Foutz, J., Booker, S. E., Cafarella, M., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2021). OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Liver. *American journal of transplantation*, 21 Suppl 2, 208-315. <https://doi.org/10.1111/ajt.16494>
- [13] Line, P. D., Hagness, M., Berstad, A. E., Foss, A., & Dueland, S. (2015). A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Annals of surgical oncology*, 262(1), e5-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001165>
- [14] Manfredi, S., Lepage, C., Hatem, C., Coatmeur, O., Faivre, J., & Bouvier, A. M. (2006). Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 244(2), 254-259. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf>
- [15] Mathe, Z., Tagkalos, E., Paul, A., Molmenti, E. P., Kobori, L., Fouzas, I., Beckebaum, S., & Sotiropoulos, G. C. (2011). Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation*, 91(5), 575-582. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182081312>
- [16] Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Roayaie, S., Schwartz, M. E., Grazi, G. L., Adam, R., Neuhaus, P., Salizzoni, M., Bruix, J., Forner, A., De Carlis, L., Cillo, U., Burroughs, A. K., Troisi, R., . . . Metroticket Investigator Study, G. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet. Oncology*, 10(1), 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
- [17] Moris, D., Tsilimigras, D. I., Chakedis, J., Beal, E. W., Felekouras, E., Vernadakis, S., Schizas, D., Fung, J. J., & Pawlik, T. M. (2017). Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Journal of surgical oncology*, 116(3), 288-297. <https://doi.org/10.1002/jso.24671>
- [18] Nozawa, H., Sunami, E., Nakajima, J., Nagawa, H., & Kitayama, J. (2012). Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Experimental and therapeutic medicine*, 3(3), 449-456. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.443>
- [19] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>