

# Вивчення поширеності класичного куріння та використання сучасних електронних систем доставки нікотину у різних вікових групах пацієнтів з ішемічною хворобою серця

О. О. Журба<sup>1</sup>\*, В. В. Лазоршинець<sup>2,A</sup>, А. В. Руденко<sup>2,E</sup>, К. В. Руденко<sup>2,F</sup>

<sup>1</sup>Комунальне неприбуткове підприємство «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», Україна,

<sup>2</sup>Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова 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

**Мета роботи** – встановити частоту класичного куріння та використання електронних сигарет у пацієнтів різних вікових груп з ішемічною хворобою серця (ІХС).

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили пацієнтів (n = 3674) з ішемічною хворобою серця, яким здійснили коронарне шунтування на серці, що працює. Середній вік учасників дослідження становив  $60,6 \pm 0,8$  року. Матеріал для аналізу – анамнестичні дані щодо класичного куріння або застосування електронних пристроїв доставки нікотину, стажу курця. Під час побудови дизайну дослідження враховували належність пацієнта до вікової групи за класифікацією ВООЗ.

**Результати.** Під час дослідження вивчили вплив електронних сигарет і класичного куріння на ризик для здоров'я пацієнтів з ІХС і встановили частоту різновидів куріння, враховуючи вік пацієнтів. Виявили, що серед учасників дослідження нікотинову залежність мали 67,3 % пацієнтів; це вірогідно більше за частку осіб, які ніколи не курили, –  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 56,29$ . Класичні сигарети, а не електронні, курили 93,0 % пацієнтів ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 2101,45$ ). Серед пацієнтів молодого віку частота класичного куріння (21,3 %) достовірно нижча за відповідний показник в інших групах: середнього віку – 38,5 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 62,40$ ), похилого – 44,0 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 116,53$ ), старечого – 42,1 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 95,67$ ). Частота відмови від куріння достовірно вища серед пацієнтів середнього ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 17,42$ ), похилого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 15,59$ ) та старечого ( $p = 0,003$ ,  $\chi^2 = 9,05$ ) віку порівняно з частотою відмови з-поміж хворих на ІХС молодого віку. Частота використання тільки електронних сигарет як досвіду куріння та переходу від класичного куріння достовірно вища лише в групі осіб молодого віку порівняно з іншими групами за віком: середнього ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 170,24$ ), похилого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 288,63$ ) та старечого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 290,01$ ) віку.

**Висновки.** Куріння тютюну є одним із провідних факторів ризику, й у вибірці хворих на ІХС воно надзвичайно поширене. Так, частота куріння з-поміж обстежених пацієнтів становила 67,3 %; це вірогідно більше від частки осіб, які ніколи не курили,  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 56,29$ . Встановлені частоти, зважаючи на вік пацієнтів, демонструють поширеність класичного куріння та електронних сигарет серед хворих на ІХС. Визначили частоту різновидів статусу курця (покинув, перейшов на електронні сигарети, подвійне споживання), беручи до уваги віковий аспект.

## Ключові слова:

класичне куріння, електронні сигарети, шкідливі та потенційно шкідливі речовини, ішемічна хвороба серця, вікова класифікація ВООЗ.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 6(147). С. 445-449

\*E-mail: olegzhurba. heartsurgery@gmail.com

## Study on the prevalence of traditional smoking and the use of modern electronic nicotine delivery systems in different age groups of patients with ischemic heart disease

O. O. Zhurba, V. V. Lazoryshynets, A. V. Rudenko, K. V. Rudenko

**The aim** to define the frequency of traditional smoking and electronic cigarette use among coronary heart disease (CHD) patients of different age groups.

**Materials and methods.** The study included patients with CHD who underwent off-pump coronary artery bypass surgery (n = 3674). The mean age of the study participants was  $60.6 \pm 0.8$  years. The material for analysis was anamnestic data regarding traditional smoking or the use of electronic nicotine delivery devices and a smoking history. The study design was based on the patient's age group according to the WHO age classification.

**Results.** The article raises an actual problem of defining the impact of electronic cigarettes and traditional smoking on health risk for CHD patients and the frequency of smoking types taking into account the patients' age. Nicotine addiction has been revealed in 67.3 % of patients among the study participants that was significantly higher than the proportion of never-smokers,  $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 56.29$ . It has been found that 93.0 % of patients preferred traditional cigarette smoking to electronic cigarettes,  $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 2101.45$ , and the frequency of traditional smoking was significantly lower among young patients (21.3 %) as compared to older age groups of patients: middle-aged – 38.5 % ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 62.40$ ), elderly – 44.0 % ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 116.53$ ) and old-aged – 42.1 % ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 95.67$ ). Smoking cessation frequency has been shown to be significantly higher in the older groups: middle-aged ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 17.42$ ), elderly ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 15.59$ ) and old-aged ( $p = 0.003$ ,  $\chi^2 = 9.05$ ) compared to that among CHD patients of a younger age. The determined frequency of using only electronic cigarettes as a smoking experience or transition from tradition smoking has been demonstrated to be significantly higher exclusively among young people compared to other age groups: middle-aged patients ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 170.24$ ), elderly ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 288.63$ ) and old-aged ( $p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 290.01$ ).

**Conclusions.** Tobacco smoking as one of the leading risk factors has been established to be an extremely common phenomenon in the sample of CHD patients with the frequency of 67.3 %, that was significantly higher than the number of never-smokers,

## Keywords:

smoking, electronic cigarettes, harmful and potentially harmful substances, coronary heart disease, WHO age classification.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):445-449

$p = 0.0001$ ,  $\chi^2 = 56.29$ . The rates demonstrating the prevalence of traditional and electronic cigarette smoking based on the age of patients with coronary heart disease have been determined. The incidence of smoking status types (quit smoking, switch to electronic cigarettes, dual users) according to the age aspect has been revealed.

Тютюн споживали в Америці ще з доісторичних часів [1,2]. Після того, як корінні жителі західної півкулі світу привезли тютюн до європейців через членів екіпажу Колумба [2], наслідки вживання тютюну стали предметом наукових дискусій. У XVI столітті іспанський лікар і ботанік Ніколас Монардес опублікував книгу, в якій пояснював терапевтичні ефекти від вживання тютюну для десятків проблем зі здоров'ям. У XVII столітті англійський король Яків I наголошував на небезпеці тютюну [3].

Однак систематичні спостереження за негативним впливом тютюну на здоров'я тривали довше, ніж очікували. У першій половині XX століття науковці зі всього світу фіксували сильний взаємозв'язок між розвитком раку легень і курінням класичних сигарет [4]. Рівень куріння досяг піку у 1960-х роках. Так, у 1965 році майже 42 % дорослого населення США були курцями тютюну [5], але до 2019 року рівень класичного куріння серед дорослого населення віком 18 років і старше знизився до 14 % [6].

Нині куріння залишається однією з головних причин смерті, якій можна запобігти, оскільки спричиняє розвиток хронічного обструктивного захворювання легень, злякисних новоутворень кількох типів, цукрового діабету 2 типу, а також хвороб системи кровообігу (ХСК). Крім того, встановлено, що куріння є додатковим фактором ризику розвитку ускладнень при COVID-19 [7].

Незважаючи на те, що куріння класичних сигарет (КК) за останні роки зменшилося внаслідок виходу на ринок електронних пристроїв доставки нікотину, кількість осіб, залежних від нікотину, зберігається. У 2004 році пекінська компанія Ruyan Group (Holdings) Ltd. (Китай) запатентувала та випустила «електронні сигарети» (ЕС), які доставляли нікотин користувачам без процесу горіння тютюну [8]. Метою ЕС було припинення КК, але з'ясувалося, що вони, ймовірно, призведуть у майбутньому до ефекту КК серед людей, які ніколи раніше не курили [9,10].

Особливе занепокоєння викликає вплив ЕС на осіб молодого віку [11]. Курці, які віддають перевагу електронним пристроям доставки нікотину, намагаючись покинути курити, часто врешті користуються одразу двома способами куріння. Встановлено, що «подвійні» курці мають вищі фактори ризику ХСК, ніж ті, хто обирає тільки КК або ЕС [12].

Куріння асоціюють з 11 % смертей від ХСК у всьому світі [13]. Нині ХСК є основною причиною смерті в США. Вплив класичного куріння на ризик розвитку ХСК доволі ґрунтовно вивчено. Встановлено, що ЕС менш шкідливі, ніж КК (спричинено меншою кількістю шкідливих і потенційно шкідливих речовин), однак токсикологічні та механічні дані щодо впливу ЕС на серцево-судинну систему остаточно не з'ясовано.

Перехресний аналіз симптомів і скарг з боку серцево-судинної системи показав, що користувачі ЕС мають вищий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), порушень ритму серця, нападів загруздинного болю та серцебиття [14].

## Мета роботи

Встановити частоту класичного куріння та використання електронних сигарет у пацієнтів різних вікових груп з ішемічною хворобою серця.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили за участю пацієнтів, які перебували під спостереженням у період з 2015 до 2021 року у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» та КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради» (Україна).

Загальна кількість пацієнтів з ІХС у вибірці становила 3674; віковий діапазон – від 36 до 92 років. Структура вибірки за статтю пацієнтів: чоловіки – 3061 (83,3 %), жінки – 613 (16,7 %). Середній вік у вибірці –  $60,6 \pm 0,8$  року; середній вік чоловіків –  $60,0 \pm 0,9$  року (віковий діапазон – 36–92 роки), жінок –  $63,4 \pm 1,9$  року (віковий діапазон – 38–83 років).

Критерії залучення до дослідження – клінічно підтверджений діагноз ІХС, вік понад 18 років. Критерії виключення – діагностована аневризма лівого шлуночка, виявлені набуті та вроджені вади серця, постінфарктні деформації міжшлуночкової перетинки.

Усім пацієнтам здійснили коронарне шунтування на серці, що працює, використали венозні (v. safina) й артеріальні (a. mammaria) шунти залежно від кількості уражень коронарних судин: з односудинними ураженнями – 88 (2,4 %) осіб, двосудинними – 481 (13,1 %) пацієнт, із багатосудинними ураженнями – 3105 (84,5 %) хворих.

Матеріал для вивчення та аналізу – дані натурних спостережень (збір анамнезу хвороби та скарг), відомості з первинної облікової документації (виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого – ф. 027/о, історія хвороби – ф. 003/о). Особливу увагу приділяли аналізу анамнестичних даних щодо КК або застосування ЕС, стажу курця. Частоту КК і використання ЕС вивчали, беручи до уваги вік пацієнтів. Для цього вибірку пацієнтів поділили на групи відповідно до вікової класифікації ВООЗ.

Встановлено, що всі курці КК використовували комерційний тютюн із стандартними добавками, що включені до списку пріоритетів, який укладений імплементаційним рішенням Комісії ЕС 2016/787 (добавка спричиняє чи посилює інтенсивність КК, призводить до значного чи помірного звикання до тютюнових виробів; зумовлює характерний смаку продукту; полегшує вдихання або поглинання нікотину; призводить до утворення CMR (канцерогенного, мутагенного та репротоксичних) компонентів або посилює CMR-властивості тютюнового виробу до значного чи помірного ступеня). Середній вміст нікотину у класичних сигаретах становив 0,5 мг (варіаційний ряд – від 0,4 мг до 0,6 мг). Курці ЕС у 90,2 % випадків використовували нікотин-вмісні суміші (рідини) для утворення аерозолу випаровування, лише у 9,8 % – безнікотинові. Середній вміст нікотину у курців ЕС становив 50 мг/мл.

Усім учасникам дослідження здійснили клінічне обстеження та лікування за протоколом надання стаціонарної допомоги. Крім того, вони заповнювали анкету, що містила елементи тесту Фагестрема.

Дослідження здійснили, дотримуючись основних етичних принципів щодо виконання наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти брали участь у дослідженні за власним бажанням, про це свідчить їхній особистий підпис в інформованій згоді. Кожного хворого особисто інформували щодо обов'язків і прав, а також про можливість завершити дослідження в будь-який момент за бажанням, без будь-яких наслідків і пояснення причин своїх дій.

Математичне опрацювання результатів дослідження здійснили, застосувавши засоби електронних таблиць MS Excel (free version Linux system, 2019). Достовірність відмінностей за частотами ознак, які аналізували, між групою хворих і контролем при рівні значущості 0,05 визначили за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Єйтса.

## Результати

Проаналізувавши клініко-демографічні характеристики пацієнтів, визначили: у цій вибірці пацієнтів-чоловіків з ІХС у п'ятеро більше, ніж жінок (83,3 % проти 16,7 % відповідно). Враховуючи вік хворих, визначили, що пацієнти-чоловіки у середньому на 3,4 року молодші за жінок ( $p \geq 0,05$ ).

У результаті аналізу анамнестичних даних щодо частоти КК і застосування ЕС встановили: 1752 (47,7 %) особи із вибірки віддавали перевагу КК, 721 (19,6 %) – використовували ЕС. Отже, у цій вибірці 2473 (67,3 %) хворих мали нікотинуву залежність. Середній стаж курця в учасників дослідження (не беручи до уваги спосіб куріння та статус – курять зараз / курили раніше і покинули) становив  $37,3 \pm 1,0$  року (табл. 1).

Згідно з даними, що наведені в таблиці 1, серед учасників дослідження нікотинуву залежність мали 67,3 % пацієнтів. Ця частка вірогідно більша за частку осіб, які ніколи не курили, – 32,7 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 56,29$ ). У результаті статистичного аналізу кількості осіб, які віддавали перевагу КК, встановили: незважаючи на наявність альтернативних менш шкідливих ЕС, достовірно більша частка пацієнтів дослідження (62,6 %) курили класичні сигарети ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 813,27$ ).

Визначили частку осіб, які покинули курити після встановлення діагнозу ІХС та після того, як дізналися, що їм може бути призначене коронарне шунтування, – 672 (27,2 %) хворих; з КК на застосування сучасних електронних пристроїв доставки нікотину перейшли 137 (5,5 %) курців, які були залучені до вибірки. Крім того, визначили частку осіб, які, намагаючись покинути курити через стан здоров'я та особисту вмотивованість, не змогли повністю відмовитись від КК, і їх не задовільнило використання тільки ЕС, тому вони почали користуватися двома способами куріння одночасно – 45 (1,8 %) випадків (табл. 2).

Проаналізувавши анамнестичні дані, встановили, що найменший стаж курця – у групі пацієнтів, які користувалися тільки електронними пристроями доставки нікотину, – 5,4 року. Це можна пояснити відносно нещодавньою появою цих пристроїв на ринку України.

**Таблиця 1.** Аналіз частоти КК або використання електронних пристроїв доставки тютюну в пацієнтів з ІХС ( $n = 3674$ )

Статус курця	n	%	p, $\chi^2$
КК	2300	62,6	$p = 0,0001$ , $\chi^2 = 813,27$
ЕС	173	4,7	
КК + ЕС	2473	67,3	$p = 0,0001$ , $\chi^2 = 56,29$
Ніколи не курили	1201	32,7	

**Таблиця 2.** Структура пацієнтів з ІХС за способом куріння: покинули КК, перейшли на ЕС, продовжують КК або користуються двома способами ( $n = 2473$ )

Статус курця	n	%	Стаж курця, роки
Покинули курити взагалі	672	27,2	$32,6 \pm 1,8$
З КК перейшли на ЕС	137	5,5	$28,7 \pm 2,4$
Продовжили КК	1491	60,3	$37,3 \pm 1,0$
Використовували від початку тільки ЕС	173	29,2	$5,4 \pm 1,4$
Усі курці ( $n = 2473$ )			
Користуються двома способами куріння	45	1,8	$21,3 \pm 3,5$

Звернемо особливу увагу на групу курців, які, маючи великий стаж курця – 32,6 року, вирішили взагалі відмовитися від КК.

Для точнішого встановлення частоти КК та використання ЕС пацієнтами з ІХС різних вікових груп здійснили детальний аналіз, врахувавши вік хворих за класифікацією ВООЗ. Результати наведено у таблиці 3.

Проаналізувавши статус курця в учасників цього дослідження, встановили, що КК залишається поширеною шкідливою поведінко-асоційованою звичкою, яка властива пацієнтам усіх вікових груп. Визначили, що у групі пацієнтів молодого віку частота КК становила 21,3 %, достовірно нижча за відповідний показник, встановлений у пацієнтів середнього – 38,5 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 62,40$ ), похилого – 44,0 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 116,53$ ) та старечого віку – 42,1 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 95,67$ ).

Виявили вік-залежну достовірну тенденцію вмотивованої відмови від куріння: частка пацієнтів середнього ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 17,42$ ), похилого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 15,59$ ) та старечого віку ( $p = 0,003$ ,  $\chi^2 = 9,05$ ), які покинули курити, вірогідно більша за частку хворих молодого віку.

Щодо використання сучасних електронних пристроїв доставки нікотину, то встановили: такі пристрої мали попит лише серед пацієнтів молодого віку. Про це свідчить частота їх загального використання (електронні сигарети як перший досвід куріння та перехід від класичного куріння проаналізовані разом), що становила 40,7 % (31,5 % + 9,2 %) та була статистично достовірно більшою порівняно з відповідною частотою у групі хворих середнього (12,3 % (8,0 % + 4,3 %),  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 170,24$ ), похилого (2,9 %,  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 288,63$ ) та старечого (2,8 %,  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 290,01$ ) віку. Зазначимо, що почали курити відразу ЕС тільки пацієнти молодого віку, їхня частка становила 31,5 %; в інших вікових групах випадки куріння ЕС визначали лише серед хворих середнього віку – 8,0 %. Щодо частки хворих, які курили одразу двома способами (який є найбільш несприятливим для здоров'я курців), то вона була найменшою в усіх групах за віком: від 0,2 % серед пацієнтів групи похилого віку до 2,1 % – середнього,  $p \geq 0,05$ .

Таблиця 3. Аналіз частоти КК і використання ЕС у пацієнтів з ІХС, беручи до уваги вік, n (%)

Вікова група за ВООЗ	Ніколи не курили	КК	Покинули	ЕС		КК + ЕС
				Відразу	Перехід з КК	
Молодий вік (25–44 років), n = 108 (2,9 %)	32 (29,6)	23 (21,3)	9 (8,4)	34 (31,5)	10 (9,2)	2 (1,8)
Середній вік (45–60 років), n = 1732 (47,1 %)	526 (30,3)	665 (38,5)	328 (18,9)	139 (8,0)	74 (4,3)	37 (2,1)
Похилий вік (61–74 роки), n = 1654 (45,1 %)	574 (34,7)	728 (44,0)	304 (18,4)	–	48 (2,9)	4 (0,2)
Старечий вік (75–90 років), n = 178 (4,8 %)	69 (38,8)	75 (42,1)	29 (16,3)	–	5 (2,8)	2 (1,1)
Довгожителі (90 років і більше), n = 2 (0,1 %)	–	–	2 (100,0)	–	–	–
Загалом, n = 3674 (100,0 %)	1201 (32,7)	1491 (40,6)	672 (18,3)	173 (4,7)	137 (3,7)	45 (1,2)

## Обговорення

Вплив КК на пошкодження судин і власне серцево-судинну систему доволі вичерпно вивчено. Актуальними залишаються питання лише з приводу щоденного куріння ЕС, які також спричиняють підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда – однієї з найпоширеніших хвороб сучасності [15]. Встановлено, що цей ризик зіставний для курців класичних та електронних сигарет, а також підвищений у тих, хто використовує обидва способи куріння [16]. Результати клінічних досліджень показали, що нікотин з ЕС знижує функцію ендотелію мікросудин, збільшує артеріальну жорсткість і викликає підвищення рівня мієлопероксидази в плазмі крові [17]. Показано, що ЕС, які не містять нікотину, не змінили функцію мікроциркуляції, а також маркери артеріальної жорсткості та окисного стресу [17].

У дослідженнях, до яких залучені курці ЕС, котрі перейшли від КК, не виявлено позитивних змін щодо зменшення ризику мозкового інсульту, інфаркту міокарда чи ІХС [12,18]. Втім, зафіксовано певне зменшення несприятливих респіраторних ефектів у курців, які перейшли на ЕС [18].

У масштабних дослідженнях встановлено, що курці, які не покидають курити, часто продовжують куріння двома способами [12]. У курців, які користуються обома способами, виявлено підвищення ризику ХСК порівняно з курцями класичних сигарет [19].

Дослідження поширеності КК і використання ЕС у пацієнтів різних вікових груп з ІХС в Україні є піонерським. В Україні досі немає статистичних даних щодо кількості курців ЕС. Український ринок ЕС нерегульований, і це прямо впливає на якість пристроїв і рідин, які є на українському ринку, – часто вони навіть не мають сертифікатів відповідності. Рідина для ЕС здебільшого не марковані належним чином, тому складно точно визначити їхній склад. Разом із тим поширеність куріння ЕС серед українських підлітків віком 13–15 років є доволі високою та викликає занепокоєння, адже фактично курить кожен п'ятий. Для врегулювання обігу ЕС в Україні на законодавчому рівні в Міністерстві охорони здоров'я підготували законопроект, а також зареєстровано петицію на його підтримку.

Визнаючи глобальність проблеми на державному рівні, громадські організації з охорони здоров'я та фахівці з усього світу провадять політику щодо скорочення виготовлення тютюну та популяризації менш шкідливих нікотин-вмісних продуктів, що доступні для осіб, які не мають намірів покинути курити. Альтернативою класичному курінню може стати розроблення модифікованих нікотин-вмісних продуктів, які були б менш небезпечні. Опрацьовують стратегії зі зменшення кількості токсичних

речовин за програмою, що запропонована ВООЗ; тривають дискусії щодо можливості розроблення альтернативи КК та ЕС шляхом зменшення вмісту токсичних речовин та їх сполук в основному потоці цигаркового диму (однак не завжди зменшення токсичності асоційоване з безпосереднім зниженням ризику для здоров'я) [20].

Враховуючи статистику поширення куріння за допомогою електронних пристроїв доставки нікотину, фахівці ВООЗ зробили висновок, що вони є менш шкідливими за класичне куріння. Тому доцільно продовжити вивчати їхній вплив на здоров'я та продовжувати наукові дослідження, статистичний облік курців ЕС.

В останні роки повноваження щодо регулювання виробництва, розповсюдження та маркетингу ЕС визначено законом про запобігання курінню, який видано Управлінням з контролю за продуктами й ліками (FDA) у США. В Україні від 11 липня 2023 р. набув чинності Закон України № 1978-ІХ, яким заборонено продаж ЕС і тютюнових виробів з ароматичними добавками. У такий спосіб уряд намагається врегулювати розповсюдження ЕС і тютюнових виробів від сумнівних виробників із неякісними, шкідливими складовими.

## Висновки

1. Виявили, що серед учасників дослідження нікотину залежність мали 67,3 % пацієнтів; це вірогідно більше за частку осіб, які ніколи не курили, –  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 56,29$ .

2. Серед пацієнтів молодого віку частота класичного куріння (21,3 %) достовірно нижча за відповідний показник в інших групах: середнього віку – 38,5 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 62,40$ ), похилого – 44,0 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 116,53$ ), старечого – 42,1 % ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 95,67$ ).

3. Частота відмови від куріння достовірно вища серед пацієнтів середнього ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 17,42$ ), похилого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 15,59$ ) та старечого ( $p = 0,003$ ,  $\chi^2 = 9,05$ ) віку порівняно з частотою відмови з-поміж хворих на ІХС молодого віку.

4. Частота використання тільки електронних сигарет як досвіду куріння та переходу від класичного куріння достовірно вища лише в групі осіб молодого віку порівняно з іншими групами за віком: середнього ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 170,24$ ), похилого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 288,63$ ) та старечого ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 290,01$ ) віку.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу ЕС на здоров'я людини, стан серцево-судинної системи та ризик розвитку ХСК; доцільними є наукові дослідження, під час яких оцінювали би вплив ЕС на ХСК порівняно з КК, під час яких було б враховано не лише вік, але і стать учасників.

**Фінансування**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України»: «Розробити та впровадити систему попередження ускладнень та підвищити ефективність хірургічного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів високого ризику» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0120U103769 (2021–2023).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 06.11.2024

**Відомості про авторів:**

Журба О. О., канд. мед. наук, зав. відділення серцево-судинної хірургії, КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», Україна.

ORCID ID: 0009-0008-4248-7036

Лазоршинець В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, член-кор. НАН України, академік НАМН України, віце-президент НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-1748-561X

Руденко А. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, член-кор. НАН України, академік НАМН України.

ORCID ID: 0000-0003-1099-1613

Руденко К. В., д-р мед. наук, заступник директора з науково-координаційної роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, член-кор. НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

**Information about the authors:**

Zhurba O. O., MD, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Communal Non-Profit Enterprise "Cherkasy Regional Cardiology Center of the Cherkasy Regional Council", Ukraine.

Lazoryshnets V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Rudenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Coordination of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**References**

- Espinoza-Derout J, Shao XM, Lao CJ, Hasan KM, Rivera JC, Jordan MC, et al. Electronic Cigarette Use and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:879726. doi: 10.3389/fcvm.2022.879726
- Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology.* 2003;8(3):286-90. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00483.x
- Gately I. *Tobacco: The Story of How Tobacco Seduced the World.* New York, NY: Grove Press; 2001.
- White C. Research on smoking and lung cancer: a landmark in the history of chronic disease epidemiology. *Yale J Biol Med.* 1990;63(1):29-46.
- Giovino GA, Schooley MW, Zhu BP, Chrismon JH, Tomar SL, Peddicord JP, et al. Surveillance for selected tobacco-use behaviors—United States, 1900-1994. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1994;43(3):1-43.
- CDC. Current Cigarette Smoking Among Adults in the United States [Internet]. Smoking and Tobacco Use. 2024. Available from: [https://www.cdc.gov/tobacco/php/data-statistics/adult-data-cigarettes/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/adult\\_data/cig\\_smoking/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/php/data-statistics/adult-data-cigarettes/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking/index.htm)
- Gallo M, Street ME, Guerra F, Fanos V, Marcialis MA. A review of current knowledge on Pollution, Cigarette Smoking and COVID-19 diffusion and their relationship with inflammation. *Acta Biomed.* 2020;91(4):e2020148. doi: 10.23750/abm.v91i4.10263
- Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011;11:786. doi: 10.1186/1471-2458-11-786
- Bold KW, Kong G, Camenga DR, Simon P, Cavallo DA, Morean ME, et al. Trajectories of E-cigarette and conventional cigarette use among youth. *Pediatrics.* 2018;141(1):e20171832. doi: 10.1542/peds.2017-1832
- Vogel EA, Cho J, McConnell RS, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Prevalence of electronic cigarette dependence among youth and its association with future use. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921513. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21513
- Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, et al. Tobacco product use among middle and high school students – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1881-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6950a1
- Kim CY, Paek YJ, Seo HG, Cheong YS, Lee CM, Park SM, et al. Dual use of electronic and conventional cigarettes is associated with higher cardiovascular risk factors in Korean men. *Sci Rep.* 2020;10(1):5612. doi: 10.1038/s41598-020-62545-3
- Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005;112(4):489-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521708
- Wang JB, Olgin JE, Nah G, Vittinghoff E, Cataldo JK, Pletcher MJ, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0198681. doi: 10.1371/journal.pone.0198681
- Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med.* 2018;55(4):455-61. doi: 10.1016/j.amepre.2018.05.004
- Bhatta DN, Glantz SA. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US population assessment of tobacco and health. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):e012317. doi: 10.1161/JAHA.119.012317
- Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culie A, Deprez G, Melot C, et al. Differential effects of E-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0
- Goniewicz ML, Miller CR, Sutanto E, Li D. How effective are electronic cigarettes for reducing respiratory and cardiovascular risk in smokers? A systematic review. *Harm Reduct J.* 2020;17(1):91. doi: 10.1186/s12954-020-00440-w
- Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SM, Benjamin EJ, et al. Association between E-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am J Med.* 2019;132(8):949-54.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.02.016
- Mallock N, Böss L, Burk R, Danziger M, Welsch T, Hahn H, et al. Levels of selected analytes in the emissions of "heat not burn" tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol.* 2018;92(6):2145-9. doi: 10.1007/s00204-018-2215-y

# The endothelial NO synthase content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters depending on the clinical course and its prognostic significance

O. V. Riabokon<sup>1</sup>\*, A.E.F., I. O. Kuliesh<sup>1</sup>B,C,D, I. F. Bielenichev<sup>1</sup>C,E, Yu. Yu. Riabokon<sup>1</sup>C,D,E

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

## Keywords:

coronavirus disease, COVID-19, pneumonia, endothelial dysfunction, hemostasis, diagnosis, prognosis.

Zaporizhye  
Medical Journal.  
2024;26(6):450-456

\*E-mail:  
ryabokon.zsmu@ukr.net

**Aim:** to investigate the content of eNOS in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters and to determine its prognostic value in assessing the risk of oxygen dependence and death.

**Material and methods.** There were 123 patients with COVID-19 with pneumonia under observation. All patients were examined and treated in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 722 dated 28.03.2020. The eNOS content in the patients' serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** It was found that the content of eNOS in the blood serum of patients with COVID-19 with pneumonia at the time of hospitalization was 9.0 [7.0; 12.0] days lower ( $p < 0.001$ ) than in healthy subjects. The development of oxygen dependence in patients with COVID-19 with pneumonia was accompanied by worsening of endothelial dysfunction and procoagulant changes, which was confirmed by a decrease in the content of eNOS in the blood serum ( $p < 0.001$ ), an increase in the level of fibrinogen ( $p < 0.05$ ) and D-dimer ( $p < 0.05$ ). The threshold level of eNOS in the blood serum  $\leq 327.09$  pg/ml (AUC = 0.861,  $p < 0.001$ ) was predictive of the onset of oxygen dependence. In patients with COVID-19 with pneumonia who subsequently died, at the time of hospitalization, eNOS levels were lower ( $p < 0.001$ ) than in patients who recovered, which was combined with a higher level of D-dimer ( $p < 0.05$ ) and its more frequent increase ( $p = 0.04$ ) compared with patients who recovered. The eNOS content in the blood serum of patients with COVID-19 with pneumonia was correlated ( $p < 0.05$ ) not only with the lethal outcome of the disease, but also with the formation of thrombotic complications, which occurred more often in patients with COVID-19 with pneumonia in the event of an adverse outcome ( $p = 0.0001$ ). The threshold level of eNOS in the blood serum  $\leq 201.75$  pg/ml (AUC = 0.892,  $p < 0.001$ ) was indicative of a high probability of death.

**Conclusion.** The eNOS content in the blood serum of patients with COVID-19 pneumonia at the time of hospitalization is lower ( $p < 0.001$ ) than in healthy individuals, and the degree of its decrease depends on the severity of the disease, the development of oxygen dependence and the subsequent outcome of this disease. Limiting levels of eNOS in the blood serum of patients with COVID-19 pneumonia, which are important for predicting the risk of developing oxygen dependence and fatal outcome of the disease, have been established.

## Ключові слова:

коронавірусна хвороба, COVID-19, пневмонія, ендотеліальна дисфункція, гемостаз, діагностика, прогноз.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 450-456

## Вміст ендотеліальної NO-синтази в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією у взаємозв'язку з параметрами гемостазу залежно від клінічного перебігу та її прогностичне значення

О. В. Рябоконт, І. О. Кулеш, І. Ф. Бєленічев, Ю. Ю. Рябоконт

**Мета роботи** – дослідити вміст eNOS у сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією у взаємозв'язку з параметрами гемостазу та з'ясувати її прогностичне значення під час оцінювання ризику розвитку кисневої залежності та летального наслідку.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням перебували 123 хворих на COVID-19 із пневмонією. Всі пацієнти обстежені та одержали лікування відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722. У сироватці крові хворих визначено вміст eNOS імуноферментним методом.

**Результати.** Встановлено, що вміст eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією на час госпіталізації (на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби) нижчий ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових осіб. Розвиток кисневої залежності у хворих на COVID-19 із пневмонією супроводжувався поглибленням ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтними змінами, що підтверджувало зниження вмісту eNOS у сироватці крові ( $p < 0,001$ ), підвищення рівня фібриногену ( $p < 0,05$ ) та D-димеру ( $p < 0,05$ ). Межовий рівень eNOS у сироватці крові  $\leq 327,09$  pg/ml (AUC = 0,861,  $p < 0,001$ ) мав прогностичне значення щодо виникнення кисневої залежності. У хворих на COVID-19 із пневмонією, які надалі померли, на час госпіталізації вміст eNOS був нижчим ( $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів, які одужали; це поєднувалося з вищим рівнем D-димеру ( $p < 0,05$ ) і частішим його підвищенням ( $p = 0,04$ ) порівняно із тими, хто одужав. Вміст eNOS у сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією мав кореляцію ( $p < 0,05$ ) не лише з летальним наслідком хвороби, але і з формуванням тромботичних ускладнень, що частіше у хворих на COVID-19 із пневмонією фіксували в разі несприятливого наслідку ( $p = 0,0001$ ). Межовий рівень eNOS у сироватці крові  $\leq 201,75$  pg/ml (AUC = 0,892,  $p < 0,001$ ) свідчив про високу імовірність летального наслідку.

**Висновки.** Вміст eNOS у сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією на час госпіталізації нижчий ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових осіб, а ступінь його зниження залежав від тяжкості перебігу хвороби, розвитку кисневої залежності та наслідку перебігу цієї хвороби. Встановлені межові рівні eNOS у сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією, що мають значення щодо прогнозу ризику розвитку кисневої залежності та летального наслідку хвороби.

In December 2019, a new coronavirus, SARS-CoV-2, was detected, evolving into a pandemic with its own name coronavirus disease-19 (COVID-19) [1]. It soon became clear that the clinical manifestations of COVID-19 ranged from asymptomatic and mild to severe and critical. The main pathogenetic mechanism to explain severe and critical disease courses was considered to be an excessive inflammatory immune response of cells, including endothelial cells, to SARS-CoV-2 infection [2].

Convincing evidence that SARS-CoV-2 infects endothelial cells lining both pulmonary and non-pulmonary vessels is currently available [3,4]. Endothelial cells express the angiotensin-converting enzyme 2 receptor on their membrane, which is required by SARS-CoV-2 for binding to the S1 subunit of the adhesion protein [3]. Morphological examination on biopsies of various organs have shown the expression of both angiotensin-converting enzyme 2 receptor and transmembrane serine protease 2 co-receptor on the endothelial cell membrane, that leads to the virus S-protein priming by proteases of target cells, fusion between the virus envelope and the cellular membrane and virus entry into cells [5,6]. The results of electron microscopy of the lung endothelium have demonstrated the presence of SARS-CoV-2 intracellularly, also confirming the ability of this virus to infect endothelial cells [7].

Today, there is mounting evidence to support the role of endothelial dysfunction as one of the key pathogenetic mechanisms of COVID-19 progression, including the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) SARS-CoV-2 [8,9]. However, most studies on the pathogenetic mechanisms of lung damage induced by COVID-19 have focused on the respiratory epithelium, in particular alveolar type II cells, which are the primary target of the virus. Nowadays, in the context of ongoing circulation of SARS-CoV-2, taking into account its tropism to vascular endothelial cells, there is a need to clarify the pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction and the clinical significance of these changes, especially in patients with SARS-CoV-2 pneumonia [10].

According to researchers [11], endothelial dysfunction and the associated risk of thrombosis are the pathogenetic basis of clinical and paraclinical manifestations of COVID-19. The study on pathogenetic mechanisms and clinical significance of endothelial dysfunction will help to develop proper effective key elements of therapeutic management of COVID-19 patients with pneumonia [11].

## Aim

To examine the association between serum eNOS levels and hemostatic parameters in COVID-19 patients with pneumonia and to determine its prognostic value in assessing the risk of oxygen requirements and death.

## Material and methods

A total of 123 patients with COVID-19 and pneumonia were followed up. The diagnosis of COVID-19 in all the patients

was confirmed by the detection of RNA-SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab specimens by polymerase chain reaction; pneumonia was diagnosed by chest X-ray or computed tomography. All patients enrolled in the study were hospitalized in Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council and received examination and treatment in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 722 dated 28.03.2020 "Organization of Medical Care for Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)". Informed consent was obtained from each patient before the study.

Serum eNOS levels (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on the basis of the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (scientific adviser – PhD, DSc, Associate Professor R. O. Shcherbyna). To assess changes in eNOS levels, a control group of 20 healthy individuals was formed and patients with COVID-19 pneumonia were divided into groups, depending on the disease severity, oxygen requirements and consequences: 32 patients with moderate disease severity without oxygen requirements; 45 patients with severe disease and oxygen requirements who recovered; 46 patients who died.

The prognostic significance of eNOS levels was assessed for hemostatic parameters in the development of oxygen requirements by dividing patients into groups: 32 patients with moderate disease severity without oxygen requirements; 91 patients with severe disease and oxygen requirements. The prognostic significance of eNOS levels in relation to hemostasis parameters in the development of a lethal outcome was assessed by dividing patients into groups: 77 patients who recovered; 46 patients who died.

An Excel database of patients enrolled in the study was generated. Statistical processing of the data was performed using the software Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The data were checked for normal distribution using the Shapiro–Wilk test; non-parametric methods of statistical data processing were used in cases of non-normal distribution. The results of quantitative data were presented in the form of median and interquartile ranges Me [Q25; Q75]. The Mann–Whitney test was employed for analyzing differences between quantitative features in independent samples, and the  $\chi^2$  test was used to determine differences between qualitative features. To identify diagnostic significance of eNOS in predicting the risk of oxygen requirements and death in COVID-19 with pneumonia, a ROC analysis was performed to determine cut-offs. Spearman's correlation was calculated to assess whether the quantitative parameters vary together. The gamma rank correlation coefficient was used to detect the relationships between quantitative and rank characteristics. Differences at a p value  $< 0.05$  were considered significant.

**Table 1.** Serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization depending on the clinical course of the disease, Me [Q25; Q75]

Parameter, units of measurement	Healthy people, n = 20	COVID-19 patients with pneumonia		
		without oxygen requirements, n = 32	recovered patients requiring supplemental oxygen support, n = 45	patients requiring supplemental oxygen who died, n = 46
eNOS, pg/ml	2036.29 [1984.49; 2450.09]	883.12 [596.32; 1148.39] <sup>1</sup>	595.24 [295.15; 759.74] <sup>1,2</sup>	155.08 [105.41; 562.27] <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>: significant differences compared to healthy people ( $p < 0.001$ ); <sup>2</sup>: compared to patients without oxygen requirements ( $p < 0.001$ ); <sup>3</sup>: compared to recovered patients with the need for supplemental oxygen ( $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Comparison of serum eNOS and hemostatic parameters in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization depending on the need for supplemental oxygen, Me [Q25; Q75]

Parameter, units of measurement	COVID-19 patients with pneumonia	
	without oxygen requirements, n = 32	with oxygen requirements, n = 91
eNOS, pg/ml	883.12 [596.32; 1148.39]	297.36 [157.89; 601.73]*
Prothrombin index, %	111.4 [102.5; 120.5]	107.1 [94.8; 123.9]
International normalized ratio	0.94 [0.88; 1.01]	0.93 [0.83; 1.05]
Fibrinogen, g/l	4.4 [3.8; 5.7]	5.3 [4.1; 6.4]*
Increased fibrinogen, abs. (%)	21 (65.6 %)	73 (80.2 %)
D-dimer, µg/ml	0.7 [0.1; 0.9]	1.3 [0.7; 2.2]*
Increased D-dimer, % (abs.)	60.0 (3 from 5)	81.5 (44 from 54)
Thrombocytes, $\times 10^9/l$	205.0 [162.5; 243.0]	209.0 [175.0; 265.0]
Thrombocytopenia, abs. (%)	10 (31.3 %)	25 (27.5 %)
Thrombocytosis, abs. (%)	1 (3.1 %)	4 (4.4 %)

\*: significant differences compared to patients without the need for supplemental oxygen ( $p < 0.05$ ).

## Results

According to the study results, it has been found that the serum eNOS level in patients with COVID-19 and pneumonia was significantly lower ( $p < 0.001$ ) than that in healthy control subjects at the time of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease.

The rate of serum eNOS decrease in COVID-19 patients with pneumonia clearly depended on the disease severity, oxygen therapy requirements and the subsequent disease outcome. The serum eNOS level in recovered patients from severe disease with oxygen requirements was lower ( $p < 0.001$ ) than that in patients with moderate disease without signs of oxygen requirements. The serum eNOS level in patients who died was lower ( $p < 0.001$ ) than that in patients with moderate disease course without signs of oxygen requirements and with severe disease course requiring supplemental oxygen, who subsequently recovered (Table 1).

The role of eNOS in the progression of COVID-19 in patients with pneumonia was confirmed by correlations found between indicators of immune inflammation, hemostasis and biochemical signs characterizing the onset of multiple organ failure. Thus, we have found a relationship between eNOS levels and the development of absolute lymphopenia ( $\gamma = 0.29$ ,  $p = 0.003$ ) and the degree of C-reactive protein increase ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ), confirming the role of immune inflammation in endothelial cell damage. Correlations have been found between eNOS levels and hyperfibrinogenemia ( $\gamma = 0.22$ ,  $p = 0.04$ ) and a decrease in the international normalized ratio ( $\gamma = 0.58$ ,  $p < 0.0001$ ), reaffirming the role of endothelial dysfunction to induce hypercoagulability. In addition, correlations between eNOS levels and a decrease in glomerular filtration rate ( $\gamma = 0.34$ ,  $p = 0.0001$ ) and its severity ( $r = +0.34$ ,

$p < 0.05$ ) have been found, supporting the role of endothelial dysfunction in acute kidney injury in COVID-19 patients with pneumonia.

In the next section of our work, we compared serum eNOS levels and hemostatic parameters of patients with COVID-19 pneumonia with the onset of oxygen supplementation and determined the prognostic significance of eNOS in assessing the risk of developing oxygen requirements. It has been revealed that the need for supplemental oxygen in COVID-19 patients with pneumonia was accompanied by decreased serum eNOS levels (3-fold,  $p < 0.001$ ), indicating deteriorated symptoms of endothelial dysfunction and procoagulant changes, as evidenced by higher levels of fibrinogen (1.2-fold,  $p < 0.05$ ) and D-dimer (1.9-fold,  $p < 0.05$ ) (Table 2).

Given the almost threefold lower serum eNOS levels found in patients with COVID-19 pneumonia and oxygen requirements, we performed a ROC analysis to assess the prognostic significance of this indicator in the risk of the need for supplemental oxygen at the time of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease. It has been found that the threshold serum eNOS level  $\leq 327.09$  pg/ml (AUC = 0.861,  $p < 0.001$ ) showed a high probability of the need for supplemental oxygen in patients with COVID-19 pneumonia (sensitivity – 58.6 %, specificity – 100.0 %) (Fig. 1).

Comparison of serum eNOS levels and hemostatic parameters in COVID-19 patients with pneumonia, considering the consequences of this disease, has revealed significantly lower (4.5 times,  $p < 0.001$ ) eNOS levels at the time of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease in patients who died, as compared to recovered patients. A significant decrease in eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia who died was associated with a higher level of D-dimer ( $p < 0.05$ ) and a greater frequency of its elevation (90.0 % vs 68.9 %,  $\chi^2 = 4.03$ ,  $p = 0.04$ )

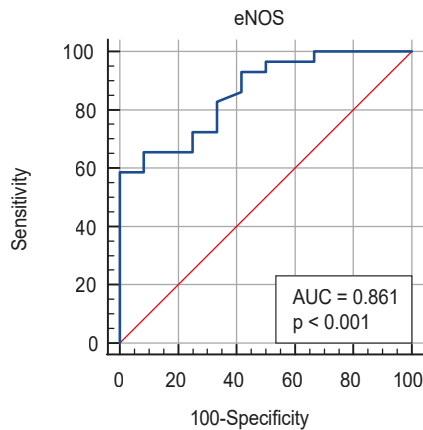


**Table 3.** Comparison of serum eNOS and hemostatic parameters in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization depending on the disease outcome, Me [Q25; Q75]

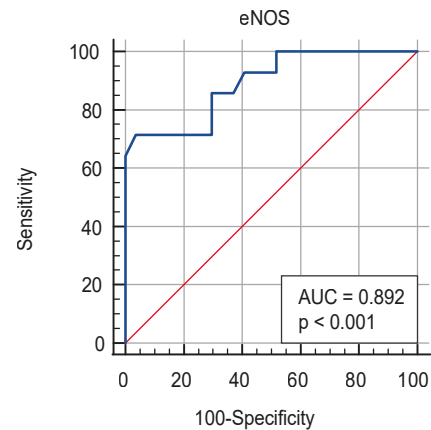
Parameter, units of measurement	COVID-19 patients with pneumonia	
	recovered patients, n = 77	patients who died, n = 46
eNOS, pg/ml	703.46 [327.09; 958.88]	155.08 [105.41; 562.27]*
Prothrombin index, %	110.0 [98.4; 124.0]	107.1 [94.8; 123.6]
International normalized ratio	0.94 [0.87; 1.04]	0.93 [0.83; 1.03]
Fibrinogen, g/l	5.2 [3.9; 5.9]	5.6 [4.3; 6.3]
Increased fibrinogen, abs. (%)	56 (72.7 %)	38 (82.6 %)
D-dimer, µg/ml	0.9 [0.5; 1.8]	1.3 [0.9; 2.3]*
Increased D-dimer, % (abs.)	68.9 (20 from 29)	90.0 (27 from 30)*
Thrombocytes, $\times 10^9/l$	220.0 [181.0; 287.0]	204.0 [158.0; 251.0]
Thrombocytopenia, abs. (%)	19 (24.7 %)	16 (34.8 %)
Thrombocytosis, abs. (%)	4 (5.2 %)	1 (2.2 %)

\*: significant differences compared to recovered patients ( $p < 0.05$ ).

1

**Fig. 1.** Prognostic significance of serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization in assessing the risk of oxygen requirements.

2

**Fig. 2.** Prognostic significance of serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization in assessing the risk of death.

compared to patients who recovered, indicating not only the presence of severe endothelial dysfunction but also thrombosis (Table 3). It should be noted that the serum eNOS level in COVID-19 patients with pneumonia was strongly correlated not only with the lethal outcome of the disease (gamma 0.79,  $p < 0.05$ ), but also with thrombotic complications (gamma 0.86,  $p < 0.05$ ). In patients with fatal COVID-19, thrombotic complications (pulmonary embolism, ischemic stroke, myocardial infarction) were significantly more common than in recovered COVID-19 patients with pneumonia, namely 23.9 % (11 of 46) versus 1.3 % (1 of 77) ( $\chi^2 = 16.72$ ,  $p = 0.0001$ ).

Based on the almost 4.5-fold lower serum eNOS levels detected at the time of hospitalization in patients with COVID-19 pneumonia who died, we conducted a ROC analysis to assess the prognostic significance of this indicator in the risk of death. It has been found that the threshold serum eNOS level  $\leq 201.75$  pg/ml (AUC = 0.892,  $p < 0.001$ ) indicated a high probability of death from COVID-19 in patients with pneumonia (sensitivity – 71.4 %, specificity – 96.3 %) (Fig. 2).

## Discussion

The endothelial barrier integrity is known to be particularly important for the functioning of any organ and strictly regulated to ensure a controlled exchange of oxygen and substances between the circulatory system and tissues [10]. Under physiological conditions, the endothelium has anticoagulant, anti-inflammatory and antioxidant properties. A transition from functional endothelium to dysfunctional one, when the endothelium is rapidly getting prothrombotic, proinflammatory and prooxidant properties, occurs in the development of many pathological conditions. However, a considerable period of time is required to restore endothelial functions in the future [12]. Endothelial cell damage in COVID-19 occurs not only due to the direct effect of SARS-CoV-2, but also due to the development of immune disorders, in particular, a “cytokine storm” [13].

According to the study results, endothelial dysfunction has been revealed in COVID-19 patients with pneumonia in all clinical variants, as evidenced by significantly lower serum eNOS levels compared to healthy people ( $p < 0.001$ ). It should be noted that decreased eNOS levels

were associated with increased severity of COVID-19 with pneumonia, the development of oxygen requirements and further adverse outcomes of the disease. At the time of hospitalization, serum eNOS levels were the lowest in patients who died ( $p < 0.001$ ). The informative value of endothelial assessment in predicting the course of COVID-19 is also evidenced by the results of other researchers. For example, faster detachment of SARS-CoV-2-infected endothelial cells without effective regeneration has been shown [12]. A decrease in the number of endothelial cells on the vascular lumen surface led to a decreased NO production due to a decrease in eNOS, that consequently impaired endothelium-dependent vasodilation [12].

A study [14] has demonstrated that an increase in the number of circulating endothelial cells was an informative predictor of severe COVID-19. Another study has shown the prognostic value of endothelial glycocalyx assessment by the perfusion border region in COVID-19 patients [15]. In patients with critical COVID-19 who were mechanically ventilated, severe glycocalyx damage was detected, and it was the degree of glycocalyx thinning that showed the highest informative value in predicting 60-day mortality in this category of COVID-19 patients [16]. It is believed that shear-induced NO production is largely absent in endothelial cells lacking glycocalyx [17].

Multiorgan failure occurrence in the context of severe and critical COVID-19 is worthy of note. A number of studies have demonstrated immunohistochemical evidence of direct SARS-CoV-2 viral infection of endothelial cells in various locations, including kidney [16] and liver [18]. According to the results of our correlation analysis, we have found a relationship between eNOS levels and a decrease in glomerular filtration rate ( $\gamma = 0.34$ ,  $p = 0.0001$ ) and its severity ( $r = +0.34$ ,  $p < 0.05$ ), confirming the role of endothelial dysfunction in acute kidney injury in patients with COVID-19 and pneumonia.

The results of our study have shown that the need for supplemental oxygen in patients with COVID-19 pneumonia, which reflected the progression of ARDS, was accompanied by decreased serum eNOS levels (3-fold,  $p < 0.001$ ), indicating a worsening of endothelial dysfunction and procoagulant changes, as indicated by higher levels of fibrinogen (1.2-fold,  $p < 0.05$ ) and D-dimer (1.9-fold,  $p < 0.05$ ). It is known that eNOS expression is clearly dependent on an increase in the pool of L-arginine, which is synthesized from L-citrulline in the citrulline-NO cycle. The eNOS synthesis cycle is characterized by the presence of arginosuccinate synthase enzyme, which limits the rate of reactions in this cycle and allows controlling NO synthesis induced by eNOS [19]. In the context of ARDS, the availability of L-arginine decreases, which can lead to the cleavage of eNOS, causing oxidative damage to both the pulmonary endothelium and epithelium [2]. The ARDS severity is known to reflect the degree of hypoxemia caused by a mismatch between ventilation and perfusion rates, which is primarily the result of changes in the pulmonary vessels [20].

By results of our study, a comparison of serum eNOS levels and hemostatic parameters in COVID-19 patients with pneumonia depending on the disease outcomes, has shown that at the time of hospitalization, eNOS levels in patients who died were 4.5 times lower ( $p < 0.001$ ) than that in patients who

recovered. Significantly decreased eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia who died was associated with a higher level of D-dimer ( $p < 0.05$ ) and a greater frequency of its elevation (90.0 % vs. 68.9 %,  $p = 0.04$ ) compared to patients who recovered, indicating not only the presence of severe endothelial dysfunction but also thrombosis. As is commonly known, diffuse pulmonary inflammation, which occurs in the context of ARDS, stimulates an increase in arginase activity in endothelial cells reducing the L-arginine availability and, accordingly, causing the eNOS destruction and contributing to endothelial dysfunction. These changes explain the formation of an intrapulmonary shunt to areas where gas exchange is compromised, further worsening the mismatch between ventilation and perfusion rates, leading to progressive hypoxemia [2,21].

The results of a study [22] have shown that mortality from COVID-19 may be associated with a decrease in the production and bioavailability of endothelial NO. In addition, vasoconstriction, which progresses as a result of decreased eNOS activity and reduced NO bioavailability, has a certain contribution to thrombotic complications [23]. Based on our study results, the serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia were strongly correlated not only with fatal outcomes of the disease ( $\gamma = 0.79$ ,  $p < 0.05$ ), but also with thrombotic complications ( $\gamma = 0.86$ ,  $p < 0.05$ ). In patients with fatal outcome, thrombotic complications (pulmonary embolism, ischemic stroke, myocardial infarction) were significantly more common than in COVID-19 patients with pneumonia who recovered (23.9 % vs. 1.3 %,  $p = 0.0001$ ).

NO deficiency and reduced eNOS are valuable indicators of endothelial dysfunction and thrombotic events in various pathological conditions [24]. Since endothelial dysfunction causes a deterioration in the endogenous NO availability due to decreased production or increased breakdown, some researchers have suggested that exogenous inhalation of NO can compensate for its deficiency by providing pulmonary vasodilation, direct antiviral action, and antithrombotic effects [25]. ARDS during the epidemic caused by SARS-CoV in 2002–2003, inhaled NO was tested in 6 critically ill patients. The results of the treatment showed a number of positive effects, including a reduction in pulmonary hypertension, improved arterial oxygenation, and a decrease in the intensity of infiltrative changes in the lung parenchyma [26]. Inhaled NO therapy for patients with COVID-19 is currently being investigated in a range of clinical trials [11].

## Conclusions

1. The serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia at the time of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] was lower ( $p < 0.001$ ) than in healthy individuals, and their degree of decrease depends on the disease severity, oxygen requirements and subsequent outcomes of the disease. The role of eNOS in the progression of COVID-19 in patients with pneumonia has been confirmed by correlations ( $p < 0.05$ ) between eNOS levels and the development of absolute lymphopenia, C-reactive protein levels, hyperfibrinogenemia, decreased international normalized ratio, glomerular filtration rate and its severity.

2. The need for supplemental oxygen in COVID-19 patients with pneumonia was accompanied by worsening of endothelial dysfunction and procoagulant changes, confirmed by decreased serum eNOS levels ( $p < 0.001$ ), increased levels of fibrinogen ( $p < 0.05$ ) and D-dimer ( $p < 0.05$ ). The threshold serum level of eNOS  $\leq 327.09$  pg/ml (AUC = 0.861,  $p < 0.001$ ) was predictive of oxygen requirements in patients with COVID-19 pneumonia.

3. In patients with COVID-19 pneumonia who died, the admission eNOS levels were lower ( $p < 0.001$ ) than in recovered patients, that was associated with higher levels of D-dimer ( $p < 0.05$ ) and a greater frequency of its elevation ( $p = 0.04$ ) compared to recovered patients. The eNOS levels were strongly correlated not only with the lethal outcome of the disease (gamma 0.79,  $p < 0.05$ ), but also with thrombotic complications (gamma 0.86,  $p < 0.05$ ), which occurred more often in patients with unfavorable outcome (23.9 % vs. 1.3 %,  $p = 0.0001$ ). The threshold serum level of eNOS  $\leq 201.75$  pg/ml (AUC = 0.892,  $p < 0.001$ ) indicated a high probability of death from COVID-19 in patients with pneumonia.

**Prospects for further research.** Prospects for further research in this area, in our opinion, are to determine the diagnostic significance of eNOS levels in assessing the effectiveness of treatment for patients with oxygen requirements and to develop ways of correcting endothelial dysfunction in patients with COVID-19 pneumonia.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.08.2024  
Після доопрацювання / Revised: 10.09.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 23.09.2024

#### Information about authors:

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Kuliesh I. O., MD, Graduate student of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5575-9901

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2273-8511

#### Відомості про авторів:

Рябокoнь О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Кулеш І. О., аспірант каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рябокoнь Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

#### References

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Guimarães LM, Rossini CV, Lameu C. Implications of SARS-CoV-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021;111-112:64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003
- Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):729-37. doi: 10.1111/bjd.19327
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Alweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-2. doi: 10.1056/NEJMc2011400
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
- Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, Formisano R, D'Anna SE, Baccetti T, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*. 2022;10(4):812. doi: 10.3390/biomedicines10040812
- de Rooij LPMH, Becker LM, Carmeliet P. A Role for the Vascular Endothelium in Post-Acute COVID-19? *Circulation*. 2022;145(20):1503-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231
- Latreille E, Lee WL. Interactions of Influenza and SARS-CoV-2 with the Lung Endothelium: Similarities, Differences, and Implications for Therapy. *Viruses*. 2021;13(2):161. doi: 10.3390/v13020161
- Elyaspour Z, Zibaeenezhad MJ, Razmkhah M, Razeghian-Jahromi I. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211042940. doi: 10.1177/10760296211042940
- Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi: 10.3390/ijms23116196
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937-42. doi: 10.1093/cid/cia449
- Guerville C, Burtley S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. doi: 10.1093/infdis/jiaa528
- Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackard J, Tepasse PR, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24(1):145-57. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Pahakis MY, Kosky JR, Dull RO, Tarbell JM. The role of endothelial glycoalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;355(1):228-33. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.01.137
- Kondo Y, Larabee JL, Gao L, Shi H, Shao B, Hoover CM, et al. L-SIGN is a receptor on liver sinusoidal endothelial cells for SARS-CoV-2 virus. *JCI Insight*. 2021;6(14):e148999. doi: 10.1172/jci.insight.148999
- Flam BR, Eichler DC, Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide*. 2007;17(3-4):115-21. doi: 10.1016/j.niox.2007.07.001
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825
- Monticelli LA, Buck MD, Flamar AL, Saenz SA, Tait Wojno ED, Yudanin NA, et al. Arginase 1 is an innate lymphoid-cell-intrinsic metabolic checkpoint controlling type 2 inflammation. *Nat Immunol*. 2016;17(6):656-65. doi: 10.1038/ni.3421
- Ozdemir B, Yazici A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? *Med Hypotheses*. 2020;144:109970. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109970

23. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem Pharmacol.* 2019;166:300-12. doi: [10.1016/j.bcp.2019.05.030](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.05.030)
24. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(1):4-18. doi: [10.2174/157016112798829760](https://doi.org/10.2174/157016112798829760)
25. Martel J, Ko YF, Young JD, Ojcius DM. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):168-71. doi: [10.1016/j.micinf.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.002)
26. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis.* 2004;39(10):1531-5. doi: [10.1086/425357](https://doi.org/10.1086/425357)

# Динаміка товщини м'яких тканин у ділянці одномоментної дентальної імплантації при застосуванні м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом

Є. Ю. Неженцев<sup>а,а-д</sup>, С. О. Чертов<sup>б,е,ф</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

**Мета роботи** – порівняти в динаміці застосування ксеногенної колагенової матриці та м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом (ММАКМ), для збільшення товщини м'яких тканин в ділянці одномоментної дентальної імплантації.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили 51 пацієнта, яким здійснили одномоментну дентальну імплантацію. Залежно від техніки виконання дентальної імплантації пацієнтів поділили на 2 групи. До основної групи залучили 25 осіб, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали у підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone, після цього формували ММАКМ з фіксацією надалі тимчасової коронки. До групи порівняння залучили 26 пацієнтів, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали у підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone; після цього зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та фіксували тимчасову коронку. Товщину прикріпленої слизової оболонки (ПСО) навколо імплантату визначали до імплантації, через 3 місяці та через рік після імплантації (пародонтологічним зондом здійснювали вимірювання відстані від вершини центру альвеолярного гребеня до слизово-ясеного з'єднання по центру у вестибулярному напрямку). Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері, застосувавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** Товщина ПСО в ділянці одномоментної дентальної імплантації в обох групах і до імплантації, і в динаміці не залежала від щелепи. До імплантації у пацієнтів обох груп найменші показники товщини ПСО зафіксовано в ділянці ікла та першого моляра. Товщина ПСО не залежала від віку та статі пацієнтів, а також від типу зубів і щелеп. Застосування ММАКМ під час одномоментної дентальної імплантації забезпечило вірогідне збільшення товщини ПСО через 3 місяці після імплантації на 1,38 мм, а через рік – на 1,45 мм (різниця між групами через 3 місяці становила 0,29 мм, а через рік – 0,32 мм); достовірне збільшення товщини ПСО на обох щелепах через 3 місяці (на 1,36 мм на верхній щелепі та на 1,41 мм на нижній) і через рік (на верхній щелепі на 1,44 мм, на нижній – на 1,5 мм), різниця між групами через рік становила на верхній щелепі 0,32 мм, на нижній – 0,33 мм; вірогідне збільшення товщини ПСО через рік у ділянках усіх зубів. Протягом року спостереження в обох групах не зафіксовані випадки невдачі дентальної імплантації, виживання імплантатів через рік після встановлення – на рівні 100 %.

**Висновки.** Ефективності одноетапної дентальної імплантації сприяє адекватна товщина ПСО, забезпечена застосуванням ММАКМ.

## Ключові слова:

одномоментна дентальна імплантація, м'які тканини, ксенографт Sensobone, вільний сполучнотканинний аутографт.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 457-463

\*E-mail:  
ae1404vk@gmail.com

## Dynamics of soft tissue thickness in the area of one-stage dental implantation with the use of a soft tissue cuff reinforced with bone graft material

Ye. Yu. Niezhentsev, S. O. Chertov

**Aim.** The study aims to compare the dynamics of the increase in the thickness of soft tissues in the area of one-stage dental implantation after the use of a xenogenic collagen matrix and a soft tissue cuff reinforced with bone graft material (BGM).

**Materials and methods.** The study enrolled 51 patients who received one-stage dental implantation. Depending on the dental implantation technique, the patients were divided into two groups. The main group comprised 25 patients who after teeth extraction had their implants placed into a prepared socket preliminary filled with Sensobone xenograft, after which BGM was formed with the subsequent fixation of a temporary crown. The comparison group included 26 patients who after teeth extraction had their implants placed into a prepared socket preliminary filled with Sensobone xenograft, after which the soft tissue area was filled with Sensobone xenograft, with the subsequent fixation of the temporary crown. The attached mucous membrane (AMM) thickness around the implant was measured before implantation and again after 3 months and one year (the distance from the top of the alveolar ridge center to the middle of the muco-gingival junction in the vestibular direction was measured with a periodontal probe). The results of the study were processed on a PC using the statistical package of the licensed software Statistica 13.0 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** The thickness of the AMM around the one-stage dental implantation area before implantation and in the dynamics did not depend on the jaw in both groups. Before implantation, the lowest values of the AMM thickness in patients of both groups were registered in the area of the canine and the first molar. The AMM thickness did not depend on the age and sex of the patients, as well as on the type of teeth and jaws. The use of BGM in one-stage dental implantation provided a significant increase in the AMM thickness by 1.38 mm in 3 months after implantation, and by 1.45 mm in a year (the intergroup difference was 0.29 mm in 3 months and 0.32 mm in a year), and a significant increase in the AMM thickness on both jaws, by 1.36 mm on the upper

## Keywords:

one-stage dental implantation, soft tissues, Sensobone xenograft, free connective tissue autograft.

Zaporozhye Medical Journal.  
2024;26(6):457-463

jaw and 1.41 mm on the lower jaw in 3 months and by 1.44 mm on the upper jaw and by 1.5 mm on the lower jaw in a year (the intergroup difference was 0.32 mm on the upper jaw and 0.33 mm on the lower jaw in a year) as well as a significant increase in the AMM thickness in all teeth after a year of follow-up. There were no dental implant failures in both groups, and the survival rate of implants was 100 % one year after the placement.

**Conclusions.** The effectiveness of one-stage dental implantation is facilitated by the adequate AMM thickness provided by BGM.

Згідно з даними наукової літератури, немає значущої різниці за втратою м'яких і кісткової тканин навколо імплантатів, що встановлені під час одномоментної та двоетапної імплантації. Втім, рекомендують застосовувати одноетапний підхід, оскільки це сприяє скороченню періоду лікування та більш ранньому одержанню хороших естетичних результатів [1]. Успіх дентальної імплантації залежить від створення м'якотканинного бар'єра, що може захистити кісткові структури під ним та забезпечити остеоінтеграцію навколо тіла імплантату. Естетика зубного протезу на імплантатах залежить від здоров'я та стабільності слизової оболонки навколо них [2].

М'які тканини навколо імплантату (періімплантатна слизова оболонка) відіграють дуже важливу роль. Після встановлення імплантату загоєння слизової оболонки сприяє прикріпленню м'яких тканин (трансмукозальне прикріплення), що є бар'єром між кістковою тканиною і ротовою порожниною, запобігає потраплянню патогенної мікрофлори на поверхню імплантату, забезпечує остеоінтеграцію та фіксацію імплантату [3]. Показано, що товщина м'яких тканин може відіграти вирішальну роль у підтримці альвеолярного гребеня [4]. Фенотип м'яких тканин навколо імплантату включає ширину кератинізованої слизової оболонки, товщину слизової оболонки та висоту супракрестальної тканини [5]. Від функціонального стану та властивостей м'яких тканин в ділянці імплантату залежать успішність остеоінтеграції, естетичні результати, терміни ефективного використання дентальних імплантатів, відсутність ускладнень.

У фаховій літературі показано, що ширина м'яких тканин навколо одномоментних імплантатів більше схожа на таку навколо природних зубів, а ступінь запалення в періімплантатних тканинах менший порівняно з двоетапними імплантатами [1,5]. Стабільність слизової оболонки навколо імплантату пов'язана зі збереженням маргінальної кістки. Слизова оболонка навколо імплантату покрита ороговілим епітелієм [6,7,8,9]. Встановлено, що стабільність м'яких тканин після імплантації залежить від висоти ороговілої тканини, фенотипу пародонта та висоти сосочка [10,11,12,13]. Covani U. et al. встановили, що в разі одномоментної дентальної імплантації з використанням ксенотрансплантату, крім позитивних кінцевих естетичних результатів, у перший рік спостереження у тканинах навколо імплантату зберігався ранній приріст, а на 5-річному етапі дослідження зафіксовано мінімальні зміни на рівні кістки [14].

Комплекс методів збереження об'єму твердих і м'яких тканин навколо імплантату включає методи збільшення ширини кератинізованої слизової оболонки ясен і методи збільшення товщини м'яких тканин (створення об'єму ясен від кісткового гребеня до краю слизової оболонки) [15,16].

Одним із ключових етапів під час дентальної імплантації є застосування трансплантатів [17]. Встановлено, що виконання індивідуальних анатомічно розроблених

негайних тимчасових реставрацій після видалення одного зуба та негайне встановлення імплантату мінімізують втрату об'єму тканини, а отже покращують кінцевий естетичний результат [18].

Отже, забезпечення достатнього об'єму м'яких тканин у ділянці встановленого імплантату є важливим завданням у дентальній імплантології, оскільки це один із факторів, що впливає на віддалені результати імплантації і в функціональному аспекті, і з погляду естетики.

## Мета роботи

Порівняти в динаміці застосування ксеногенної колагенової матриці та м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом, для збільшення товщини м'яких тканин в ділянці одномоментної дентальної імплантації.

## Матеріали і методи дослідження

Клінічні дослідження здійснили на базі приватних стоматологічних клінік (ТОВ «ДНІПРО ДЕНТАЛ ХАБ» і ТОВ «КЛІНІКА ЛІКАРЯ НЕЖЕНЦЕВА») та кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. До дослідження залучили 51 пацієнта, яким здійснили одномоментну дентальну імплантацію.

Залежно від техніки дентальної імплантації пацієнтів поділили на 2 групи. До основної групи спостереження залучили 25 осіб, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали у підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone, після цього формували м'якотканинну манжету, армовану кістковопластичним матеріалом (ММАКМ), – зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та вільним сполучотканинним аутоотрансплантатом; надалі фіксували тимчасову коронку. До групи порівняння залучили 26 пацієнтів, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали у підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone, після цього зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone і фіксували тимчасову коронку. Пацієнти із груп дослідження зіставні за віком і статтю (табл. 1).

Пацієнтам обох груп спостереження встановлено по 35 дентальних імплантатів (табл. 2). За кількістю встановлених імплантатів у визначені зуби достовірної різниці між групами не встановлено.

Для оцінювання товщини прикріпленої слизової оболонки (ПСО) навколо імплантату визначали розташування слизово-ясенного з'єднання методом «валика». Пародонтологічним зондом притискали рухому слизову оболонку біля імплантату, утворюючи валик, який поступово зондом зміщували у коронарному напрямку. Початок слизово-ясенного з'єднання визначали у місці припинення руху валика. Після цього пародонтологічним

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за статтю та віком, абс. (%)

Показник	Основна група, n = 25	Група порівняння, n = 26
Чоловіки	16 (64 %)	15 (57,7 %)
Жінки	9 (36 %)	11 (42,3 %)
Середній вік	48,2 (44,0; 54,0)	47,1 (39,0; 54,0)

Таблиця 2. Кількість установлених дентальних імплантатів у пацієнтів із груп дослідження, абс. (%)

Місце встановлення імплантату	Основна група спостереження, n = 25	Група порівняння, n = 26
Центральний різець	5 (14,3 %)	5 (14,3 %)
Бічний різець	6 (17,1 %)	7 (20 %)
Ікло	3 (8,6 %)	3 (8,6 %)
Перший премоляр	5 (14,3 %)	5 (14,3 %)
Другий премоляр	6 (17,1 %)	4 (11,4 %)
Перший моляр	10 (28,6 %)	11 (31,4 %)
Загалом	35 (100,0 %)	35 (100,0 %)

зондом вимірювали товщину прикріпленої слизової оболонки навколо імплантату (відстань від вершини центру альвеолярного гребеня до слизово-ясенного з'єднання по центру у вестибулярному напрямку). Товщину слизової оболонки навколо імплантату визначали до імплантації, через 3 місяці та через рік після неї.

Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми Statistica 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JР2804I382130ARCN10-J). Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали за t-критерієм Ст'юдента. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Коли параметри мали розподіл, що відрізнявся від нормального, описову статистику наводили як медіану та міжквартильний розмах – Ме (Q25; Q75). Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали для непов'язаних вибірок за критерієм Манна–Вітні, для пов'язаних – Вілкоксона. Усі тести двобічні; статистично значущою вважали різницю, коли  $p < 0,05$ .

## Результати

У пацієнтів обох груп товщина слизової оболонки (відстань від вершини центру альвеолярного гребеня до слизово-ясенного з'єднання по центру у вестибулярному напрямку) у ділянці запланованої імплантації майже однакова, вірогідно не відрізнялася (табл. 3). Так, в основній групі спостереження вона становила 1,15 (1,05; 1,22) мм, у групі порівняння – 1,16 (1,09; 1,23) мм.

Згідно з даними, що наведені в таблиці 3, через 3 місяці після імплантації у пацієнтів обох груп визначено вірогідне збільшення товщини ПСО: в основній групі спостереження – на 1,38 мм (2,53 (2,45; 2,61) мм проти 1,15 (1,05; 1,22) мм,  $p < 0,0000001$ ); це достовірно більше (на 0,29 мм), ніж у групі порівняння (2,53 (2,45; 2,61) мм проти 2,24 (2,16; 2,32) мм;  $p < 0,0000001$ ), де зафіксовано збільшення на 1,08 мм (2,24 (2,16; 2,32) мм проти 1,16 (1,09; 1,23) мм,  $p < 0,0000001$ ).

Через рік після імплантації в основній групі спостереження визначено достовірне збільшення товщини ПСО на 1,45 мм ( $p < 0,0000001$ ); це вірогідно більше

на 0,07 мм, ніж було через 3 місяці після імплантації ( $p < 0,006$ ), та на 0,32 мм більше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,0000001$ ). Зазначимо, що у групі порівняння через рік після імплантації зафіксовано збільшення товщини ПСО на 1,12 мм ( $p < 0,0000001$ ); ці дані зіставні з тими, що встановлені через 3 місяці після імплантації ( $p = 0,124$ ).

У результаті аналізу показників товщини ПСО в ділянці одномоментної дентальної імплантації залежно від щелепи (табл. 4) не виявили достовірної різниці в обох групах ні до імплантації, ні в динаміці. В обох групах виявлено вірогідне збільшення товщини ПСО на обох щелепах у динаміці щодо показника до імплантації. Так, в основній групі спостереження через 3 місяці після імплантації товщина ПСО збільшилася на 1,36 мм ( $p < 0,000000$ ) на верхній щелепі та на 1,41 мм ( $p < 0,000001$ ) на нижній; у групі порівняння – на 1,07 мм ( $p < 0,000001$ ) та 1,13 мм ( $p < 0,000001$ ) відповідно. Через рік в основній групі спостереження товщина ПСО збільшилася на 1,44 мм ( $p < 0,000001$ ) на верхній щелепі та 1,5 мм ( $p < 0,000000$ ) на нижній; у групі порівняння – на 1,11 мм ( $p < 0,000000$ ) та 1,16 мм ( $p < 0,000001$ ) відповідно. В основній групі спостереження товщина ПСО достовірно більша порівняно з показниками пацієнтів із групи порівняння через 3 місяці після імплантації: на верхній щелепі – на 0,28 мм ( $p < 0,000001$ ), на нижній – на 0,27 мм ( $p < 0,001$ ); через рік – на верхній щелепі – на 0,32 мм ( $p < 0,000001$ ), на нижній – на 0,33 мм ( $p < 0,0001$ ).

Проаналізували товщину ПСО за типом зубів у динаміці (табл. 5). Визначили, що в основній групі спостереження встановлено достовірне збільшення товщини ПСО в ділянках усіх зубів. Так, показник товщини слизової оболонки порівняно з показником до імплантації в ділянці центрального різця (ЦР) збільшився на 1,59 мм ( $p < 0,0000001$ ) через 3 місяці, на 1,43 мм ( $p < 0,0000001$ ) через рік; у ділянці бічного різця (БР) – на 1,34 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,4 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці ікла (Ік) – на 1,41 мм ( $p < 0,000001$ ) і 1,48 мм ( $p < 0,000003$ ) відповідно; в ділянці першого премоляра (1ПМ) – на 1,38 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,46 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці другого премоляра (2ПМ) – на 1,44 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,5 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці першого

**Таблиця 3.** Динаміка товщини слизової оболонки в ділянці одномоментної дентальної імплантації, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група спостереження, n = 25	Група порівняння, n = 26	p
До імплантації, мм	1,15 (1,05; 1,22)	1,16 (1,09; 1,23)	0,656
Через 3 місяці після імплантації, мм	2,53 (2,45; 2,61)*	2,24 (2,16; 2,32)*	<0,0000001
Через рік після імплантації, мм	2,60 (2,53; 2,70)*§	2,28 (2,19; 2,35)*	<0,0000001

\*: достовірні відмінності показників через 3 місяці та через рік після імплантації щодо показника до імплантації у межах однієї групи спостереження,  $p < 0,05$ ; §: вірогідні відмінності між показниками через 3 місяці та через рік після імплантації в межах однієї групи спостереження,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4.** Динаміка товщини слизової оболонки в ділянці одномоментної дентальної імплантації залежно від щелепи, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група спостереження, n = 25		Група порівняння, n = 26		p
	Верхня щелепа	Нижня щелепа	Верхня щелепа	Нижня щелепа	
До імплантації, мм	1,16 (1,07; 1,23)	1,12 (1,03; 1,20)	1,17 (1,08; 1,24)	1,13 (1,09; 1,14)	1-2 = 0,215 3-4 = 0,176 1-3 = 0,594 2-4 = 0,718
Через 3 місяці після імплантації, мм	2,52 (2,46; 2,59)	2,53 (2,35; 2,71)	2,24 (2,15; 2,32)	2,26 (2,19; 2,33)	1-2 = 0,842 3-4 = 0,614 1-3 < 0,000001 2-4 < 0,001
Через рік після імплантації, мм	2,60 (2,54; 2,66)	2,62 (2,48; 2,74)	2,28 (2,19; 2,36)	2,29 (2,23; 2,32)	1-2 = 0,559 3-4 = 0,696 1-3 < 0,000001 2-4 < 0,0001

\*: вірогідні відмінності показників через 3 місяці та через рік після імплантації щодо показника до імплантації в межах однієї групи спостереження,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 5.** Динаміка товщини слизової оболонки в ділянці одномоментної дентальної імплантації за типом зубів в основній групі спостереження (n = 25), Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Кількість імплантів	До імплантації	Через 3 місяці після імплантації	Через рік після імплантації	p
ЦР, мм	5	1,23 (1,22; 1,25)	2,58 (2,55; 2,63)	2,66 (2,62; 2,73)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 < 0,003
БР, мм	6	1,23 (1,21; 1,25)	2,57 (2,55; 2,60)	2,63 (2,59; 2,63)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,178
Ік, мм	3	1,05 (1,03; 1,08)	2,46 (2,37; 2,55)	2,53 (2,49; 2,61)	1-2 < 0,00001 1-3 < 0,000003 2-3 = 0,129
1ПМ, мм	5	1,19 (1,18; 1,20)	2,57 (2,54; 2,59)	2,65 (2,63; 2,67)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,111
2ПМ, мм	6	1,20 (1,18; 1,25)	2,64 (2,53; 2,71)	2,70 (2,64; 2,74)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,198
1М, мм	10	1,05 (1,03; 1,06)	2,41 (2,35; 2,49)	2,50 (2,44; 2,57)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 < 0,01
Загалом	35	1,15 (1,05; 1,22)	2,53 (2,45; 2,61)	2,60 (2,53; 2,70)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 < 0,006

моляра (1М) – на 1,36 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,45 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно.

До імплантації в пацієнтів основної групи спостереження найменші показники товщини слизової оболонки зафіксовані в ділянках Ік та 1М, що становили 1,05 (1,03; 1,08) мм та 1,05 (1,03; 1,06) мм, вірогідно менші порівняно з показниками, що зафіксовані в ділянках ЦР (на 0,18 мм,  $p < 0,0004$  і  $p < 0,000001$  відповідно), БР (на 0,18 мм,  $p < 0,00001$  і  $p < 0,000001$  відповідно), 1ПМ (на 0,14 мм,  $p < 0,00007$  і  $p < 0,000001$  відповідно), 2ПМ (на 0,15 мм,  $p < 0,0003$  і  $p < 0,000001$  відповідно).

Зауважимо, що товщина ПСО в ділянках усіх зубів у динаміці після імплантації вірогідно збільшилася, але в ділянці Ік залишалася достовірно меншою за відповідний показник у ділянках 1ПМ (на 0,13 мм,  $p < 0,03$ ), 2ПМ

(на 0,08 мм через 3 місяці,  $p < 0,02$ , на 0,11 мм через рік,  $p < 0,01$ ). Достовірно меншою в динаміці залишалася також товщина ПСО в ділянці 1М порівняно з показниками через 3 місяці в ділянках БР і 1ПМ (на 0,16 мм,  $p < 0,001$ ), 2ПМ (на 0,23 мм,  $p < 0,0001$ ); через рік – у ділянках БР (на 0,13 мм,  $p < 0,004$ ), 1ПМ (на 0,15 мм,  $p < 0,001$ ) і 2ПМ (на 0,05 мм,  $p < 0,0001$ ). Товщина ПСО в ділянці 1М залишалася вірогідно меншою щодо показника в ділянці ЦР через 3 місяці (на 0,17 мм,  $p < 0,002$ ) і через рік (на 0,16 мм,  $p < 0,002$ ).

У групі порівняння також встановлено достовірне збільшення товщини ПСО у динаміці в ділянках усіх зубів (табл. 6). Зокрема, показник товщини ПСО щодо показника до імплантації в ділянці ЦР збільшився на 1,09 мм ( $p < 0,0000001$ ) через 3 місяці та 1,24 мм



**Таблиця 6.** Динаміка товщини слизової оболонки в ділянці одномоментної дентальної імплантації за типом зубів у групі порівняння (n = 26), Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Кількість імплантів	До імплантації	Через 3 місяці після імплантації	Через рік після імплантації	p
ЦР, мм	5	1,13 (1,06; 1,23)	2,22 (2,13; 2,30)	2,37 (2,31; 2,40)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 < 0,01
БР, мм	7	1,23 (1,22; 1,25)	2,29 (2,30; 2,34)	2,33 (2,34; 2,39)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,405
Ік, мм	3	1,11 (1,03; 1,16)	2,18 (2,05; 2,35)	2,19 (2,10; 2,30)	1-2 < 0,0003 1-3 < 0,0001 2-3 = 0,905
1ПМ, мм	5	1,18 (1,18; 1,21)	2,28 (2,23; 2,32)	2,32 (2,29; 2,34)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,300
2ПМ, мм	4	1,19 (1,19; 1,20)	2,26 (2,24; 2,29)	2,30 (2,27; 2,33)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,308
1М, мм	11	1,08 (1,05; 1,09)	2,17 (2,11; 2,23)	2,21 (2,16; 2,30)	1-2 < 0,0000001 1-3 < 0,0000001 2-3 = 0,252
Загалом	35	1,16 (1,09; 1,23)	2,24 (2,16; 2,32)	2,28 (2,19; 2,35)	1-2 < 0,00001 1-3 < 0,00001 2-3 = 0,124

( $p < 0,0000001$ ) через рік; в ділянці БР – на 1,06 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,1 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці Ік – на 1,07 мм ( $p < 0,0003$ ) та 1,08 мм ( $p < 0,0001$ ) відповідно; в ділянці 1ПМ – на 1,1 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,14 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці 2ПМ – на 1,07 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,11 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно; в ділянці 1М – на 1,09 мм ( $p < 0,0000001$ ) та 1,13 мм ( $p < 0,0000001$ ) відповідно.

У групі порівняння в динаміці визначено вірогідне збільшення товщини ПСО в ділянках усіх зубів. Згідно з даними, що наведені в *таблицях 5 і 6*, цей показник достовірно вищий у пацієнтів основної групи спостереження в ділянках ЦР (на 0,36 мм,  $p < 0,001$  через 3 місяці та 0,29 мм,  $p < 0,0005$  через рік), БР (на 0,28 мм,  $p < 0,00003$  та 0,3 мм,  $p < 0,00004$  відповідно), Ік (на 0,28 мм,  $p < 0,01$  та 0,34 мм,  $p < 0,007$  відповідно), 1ПМ (на 0,29 мм,  $p < 0,00007$  та 0,33 мм,  $p < 0,0000001$  відповідно), 2ПМ (на 0,36 мм,  $p < 0,00005$  та 0,4 мм,  $p < 0,00001$  відповідно), 1М (на 0,24 мм,  $p < 0,000003$  та 0,29 мм,  $p < 0,0000000$  відповідно).

Як і в пацієнтів з основної групи спостереження, у групі порівняння найменші показники товщини ПСО зафіксовано в ділянках Ік та 1М, що становили 1,11 (1,03; 1,16) мм і 1,08 (1,05; 1,09) мм та і були вірогідно меншими порівняно з відповідними даними в ділянках ЦР – на 0,02 мм ( $p < 0,005$ ) і 0,05 мм ( $p < 0,000000$ ), БР – на 0,12 мм ( $p < 0,001$ ) і 0,15 мм ( $p < 0,000000$ ) відповідно. Крім того, визначили, що в ділянці 1М товщина ПСО достовірно менша порівняно з показниками, що зафіксовані в ділянках 1ПМ (на 0,1 мм,  $p < 0,00003$ ) та 2ПМ (на 0,11 мм,  $p < 0,000001$ ). Встановили, що товщина ПСО вірогідно менша в ділянках ЦР щодо відповідних показників у ділянках 1ПМ (на 0,05 мм,  $p < 0,009$ ) і 2ПМ (на 0,06 мм,  $p < 0,002$ ), а в ділянці БР достовірно більша від показників, що зафіксовані в ділянках 1ПМ (на 0,05 мм,  $p < 0,007$ ) і 2ПМ (на 0,04 мм,  $p < 0,0004$ ). У динаміці вірогідно меншою товщина ПСО залишалася в ділянці 1М щодо показників, встановлених у ділянках ЦР (на 0,05 мм,  $p < 0,001$ ), БР (на 0,12 мм,  $p < 0,007$ ) та 1ПМ (на 0,11 мм,  $p < 0,01$ ) і через 3 місяці, і через рік

(у ділянці ЦР – на 0,16 мм ( $p < 0,003$ ), БР – на 0,12 мм ( $p < 0,01$ ) і 1ПМ – на 0,11 мм ( $p < 0,02$ )).

Здійснили кореляційний аналіз, у результаті якого не виявили залежності товщини ПСО від віку та статі пацієнтів, а також від типу зубів і щелеп.

Протягом року спостереження в обох групах не було жодної невдачі дентальної імплантації, виживання імплантів через рік після встановлення – на рівні 100 %.

## Обговорення

Аналіз даних, що одержали, дав підстави зробити висновок, що у пацієнтів обох груп у динаміці спостерігали достовірне збільшення товщини ПСО. Так, через 3 місяці у групі із застосуванням ММАКМ товщина ПСО збільшилася на 1,38 мм, це вірогідно більше (на 0,29 мм), ніж у групі із ксеногенною колагеновою матрицею, де зафіксовано збільшення на 1,08 мм. Через рік після імплантації у групі із застосуванням ММАКМ досягнуто достовірне збільшення товщини ПСО на 1,45 мм (2,60 (2,53; 2,70) мм проти 1,15 (1,05; 1,22) мм), і це вірогідно більше (на 0,32 мм), ніж у групі із ксеногенною колагеновою матрицею (2,60 (2,53; 2,70) мм проти 2,28 (2,19; 2,35) мм). Зазначимо, що у групі із ксеногенною колагеновою матрицею через рік після імплантації зареєстровано збільшення товщини ПСО лише на 1,12 мм (2,28 (2,19; 2,35) мм проти 1,16 (1,09; 1,23) мм).

У фаховій літературі показано, що збільшення товщини ПСО у разі використання вільного сполучнотканинного трансплантату в дентальній імплантології коливається від 1,3 мм до 1,5 мм. У роботі Y. Fujita et al. встановлено: у пацієнтів після одномоментної дентальної імплантації з використанням сполучнотканинного трансплантату через рік збільшення товщини м'яких тканин відбулося на 1,37 мм, компенсувавши резорбцію кістки та збільшивши контур слизової оболонки на 0,87 мм [19].

Для запобігання атрофії м'яких тканин, резорбції кістки та запаленню необхідно поєднувати дентальну

імплантацію з аугментацією м'яких тканин. Встановлено, що використання об'ємно стабільної колагенової мембрани у поєднанні з м'якотканним трансплантатом сприяє істотному збільшенню об'єму м'яких тканин (визначено збільшення товщини ясен на 1,5 мм у місці імплантації) [20]. У результаті дослідження G. Tommasato et al. виявлено, що саме сполучнотканинний трансплантат характеризувався найкращою ефективністю, збільшивши товщину м'яких тканин [21]. Ці дані підтверджено під час нашого дослідження.

У результаті аналізу даних встановили, що товщина ПСО в ділянці одномоментної дентальної імплантації в обох групах не залежала від щелепи (ні до імплантації, ні в динаміці). Спостерігали вірогідне збільшення товщини ПСО на обох щелепах: у групі із застосуванням ММАКМ через 3 місяці після імплантації товщина ПСО збільшилася на 1,36 мм на верхній щелепі та на 1,41 мм на нижній, у групі із ксеногенною колагеновою матрицею – на 1,07 мм та 1,13 мм відповідно. Через рік у групі із застосуванням ММАКМ товщина ПСО достовірно збільшилася на верхній щелепі на 1,44 мм (2,60 (2,54; 2,66) мм проти 1,16 (1,07; 1,23) мм), на нижній щелепі – на 1,5 мм (2,62 (2,48; 2,74) мм проти 1,12 (1,03; 1,20) мм); у групі із ксеногенною колагеновою матрицею – на 1,11 мм (2,28 (2,19; 2,36) мм проти 1,17 (1,08; 1,24) мм) та на 1,16 мм (2,29 (2,23; 2,32) мм проти 1,13 (1,09; 1,14) мм) відповідно. У групі пацієнтів, у яких застосовано ММАКМ, через рік спостереження товщина ПСО достовірно більша порівняно з показниками, що встановлені у групі із ксеногенною колагеновою матрицею (на верхній щелепі – на 0,32 мм, на нижній – на 0,33 мм).

Середні показники товщини слизової оболонки до імплантації в ділянці ЦР становили 1,23 (1,22; 1,25) мм у групі із застосуванням ММАКМ та 1,13 (1,06; 1,23) мм у групі із ксеногенною колагеновою матрицею; БР – 1,23 (1,21; 1,25) мм та 1,23 (1,22; 1,25) мм відповідно; Ік – 1,05 (1,03; 1,08) мм та 1,11 (1,03; 1,16) мм; 1ПМ – 1,19 (1,18; 1,20) мм та 1,18 (1,18; 1,21) мм; 2ПМ – 1,20 (1,18; 1,25) мм та 1,19 (1,19; 1,20) мм; 1М – 1,05 (1,03; 1,06) мм та 1,08 (1,05; 1,09) мм. Зіставні дані одержали інші дослідники. Так, M. Sun M. et al., дослідивши товщину ясен у здорових осіб, встановили: середні показники центральних різців, бічних різців та іклів становили  $1,24 \pm 0,03$  мм,  $1,21 \pm 0,03$  мм і  $1,11 \pm 0,03$  мм відповідно [22]. Ganji K. K. et al., вивчивши товщину ПСО премолярів верхньої щелепи, виявили, що в ділянці 1ПМ цей показник становив  $>1,2$  мм у 55 % пацієнтів, 2ПМ – 1,1–1,3 мм у 45 % [23].

Згідно з результатами нашого дослідження, залежно від типу зубів показники товщини ПСО в ділянці одномоментної дентальної імплантації в динаміці вірогідно збільшувалися в обох групах. Через рік після імплантації встановлено достовірне збільшення товщини ПСО в ділянках усіх зубів і у групі із застосуванням ММАКМ (ЦР – на 1,43 мм, БР – на 1,40 мм, Ік – на 1,48 мм, 1ПМ – на 1,46 мм, 2ПМ – на 1,50 мм, 1М – на 1,45 мм), і в групі із ксеногенною колагеновою матрицею (ЦР – на 1,24 мм, БР – на 1,10 мм, Ік – на 1,08 мм, 1ПМ – на 1,14 мм, 2ПМ – на 1,11 мм, 1М – на 1,13 мм). Зауважимо, що у групі із ксеногенною колагеновою матрицею в динаміці встановлено вірогідне

збільшення товщини ПСО в ділянках усіх зубів, цей показник достовірно вищий у групі із застосуванням ММАКМ: через рік у ділянці ЦР – на 0,29 мм, БР – на 0,30 мм, Ік – на 0,34 мм, 1ПМ – на 0,33 мм, 2ПМ – на 0,40 мм, 1М – на 0,29 мм.

Встановили також, що до імплантації у пацієнтів обох груп найменша товщина ПСО зафіксована в ділянках Ік та 1М, що становила 1,05 (1,03; 1,08) мм та 1,05 (1,03; 1,06) мм у групі із застосуванням ММАКМ та 1,11 (1,03; 1,16) мм та 1,08 (1,05; 1,09) мм у групі із ксеногенною колагеновою матрицею.

Seyssens L. et al. рекомендують визначити доцільність застосування сполучнотканинного трансплантату при одномоментній дентальній імплантації, коли очікуваним є підвищений ризик рецесії в естетичній зоні (тонкий біотип ясен, товщина щічної кістки  $<0,5$  мм) [25]. Під час дентальної імплантації сполучнотканинний трансплантат характеризується високими показниками виживаності та відносно низькою частотою періімплантиту в середній і віддаленій перспективі внаслідок підтримки рівня краю м'яких тканин і крайової кісткової тканини з часом [24,26].

## Висновки

1. Товщина ПСО в ділянці одномоментної дентальної імплантації в обох групах і до процедури, і в динаміці не залежала від щелепи. До імплантації у пацієнтів обох груп найменші показники товщини ПСО зафіксовані в ділянках ікла та першого моляра. Товщина ПСО не залежала від віку та статі пацієнтів, а також від типу зубів і щелеп.

2. Застосування ММАКМ під час одномоментної дентальної імплантації забезпечило:

– достовірне збільшення товщини ПСО через 3 місяці після імплантації на 1,38 мм, а через рік – на 1,45 мм (у разі застосуванні ксеногенної колагенової матриці через 3 місяці після імплантації визначено достовірне збільшення товщини ПСО на 1,08 мм, через рік – на 1,12 мм), різниця між групами становила через 3 місяці 0,29 мм, через рік – 0,32 мм;

– вірогідне збільшення товщини ПСО на обох щелепах через 3 місяці на 1,36 мм на верхній щелепі та на 1,41 мм на нижній (у групі із ксеногенною колагеновою матрицею – на 1,07 мм і 1,13 мм відповідно), через рік на верхній щелепі – на 1,44 мм та на нижній – на 1,5 мм (у групі із ксеногенною колагеновою матрицею – на 1,11 мм та 1,16 мм), різниця між групами через рік становила на верхній щелепі 0,32 мм, на нижній – 0,33 мм;

– достовірне збільшення товщини ПСО через рік у ділянках усіх зубів (ЦР – на 1,43 мм, БР – на 1,4 мм, Ік – на 1,48 мм, 1ПМ – на 1,46 мм, 2ПМ – на 1,5 мм, 1М – на 1,45 мм), і це вірогідно більше, ніж у групі із ксеногенною колагеновою матрицею (у ділянці ЦР – на 0,29 мм, БР – на 0,30 мм, Ік – на 0,34 мм, 1ПМ – на 0,33 мм, 2ПМ – на 0,40 мм, 1М – на 0,29 мм).

3. Протягом року спостереження в обох групах не зафіксовані випадки невдачі дентальної імплантації, виживання імплантатів через рік після встановлення – на рівні 100 %.

4. Ефективності одноетапної дентальної імплантації сприяє адекватна товщина ПСО, забезпечена застосу-

ванням м'якотканинної манжети, армованої кістково-пластичним матеріалом.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення ефективності застосування м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом, у ділянці одномоментної дентальної імплантації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.09.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.09.2024

### Відомості про авторів:

Неженцев Є. Ю., аспірант каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-9337-1457

Чертов С. О., канд. мед. наук., доцент, зав. каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9867-1061

### Information about the authors:

Niezhentsev Ye. Yu., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgical and Propeaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chertov S. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical and Propeaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Guarnieri R, Di Nardo D, Di Giorgio G, Miccoli G, Testarelli L. Influence of the Microgap/Interface Vertical Position on Early Marginal Bone Remodeling Around One-Stage Implants with Laser-Microtextured Collar Surface: A Randomized Clinical Study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2019;39(4):553-60. doi: 10.11607/prd.3420
- Geurs NC, Vassilopoulos PJ, Reddy MS. Soft tissue considerations in implant site development. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2010;22(3):387-405. doi: 10.1016/j.coms.2010.04.001
- Shirozaki MU, da Silva RA, Romano FL, da Silva LA, De Rossi A, Lucisano MP, et al. Clinical, microbiological, and immunological evaluation of patients in corrective orthodontic treatment. *Prog Orthod.* 2020;21(1):6. doi: 10.1186/s40510-020-00307-7
- Natto ZS, Parashis A, Steffensen B, Ganguly R, Finkelman MD, Jeong YN. Efficacy of collagen matrix seal and collagen sponge on ridge preservation in combination with bone allograft: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(6):649-59. doi: 10.1111/jcpe.12722
- Tavelli L, Barootchi S, Avila-Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol.* 2021;92(1):21-44. doi: 10.1002/JPER.19-0716
- Heydari M, Ataie A, Riahi SM. Long-Term Effect of Keratinized Tissue Width on Peri-implant Health Status Indices: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2021;36(6):1065-75. doi: 10.11607/jomi.8973
- Perussolo J, Souza AB, Matarazzo F, Oliveira RP, Araújo MG. Influence of the keratinized mucosa on the stability of peri-implant tissues and brushing discomfort: A 4-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(12):1177-85. doi: 10.1111/clr.13381
- Ramanauskaitė A, Schwarz F, Sader R. Influence of width of keratinized tissue on the prevalence of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(23):8-31. doi: 10.1111/clr.13766
- Tastan Eroglu Z, Ozkan Sen D, Oncu E. Association of Peri-Implant Keratinized Mucosa Width and Mucosal Thickness with Early Bone Loss: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2024;13(7):1936. doi: 10.3390/jcm13071936
- Alkan Ö, Kaya Y, Tunca M, Keskin S. Changes in the gingival thickness and keratinized gingival width of maxillary and mandibular anterior teeth after orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2021;91(4):459-67. doi: 10.2319/092620-820.1
- Temmerman A, Cleeren GJ, Castro AB, Teughels W, Quirynen M. L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Periodontol Res.* 2018;53(5):793-800. doi: 10.1111/jre.12568
- Shi J, Guan ZQ, Wang XX. [Relationship between dental implant mucosa and dental implant papilla levels and peri-implant soft tissue stability]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2022;31(1):75-8. Chinese.
- Garabetyan J, Malet J, Kerner S, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. The relationship between dental implant papilla and dental implant mucosa around single-tooth implant in the esthetic area: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(12):1229-37. doi: 10.1111/clr.13536
- Covani U, Canullo L, Toti P, Alfonsi F, Barone A. Tissue stability of implants placed in fresh extraction sockets: a 5-year prospective single-cohort study. *J Periodontol.* 2014;85(9):e323-32. doi: 10.1902/jop.2014.140175
- Giannobile WV, Jung RE, Schwarz F. Groups of the 2nd Osteology Foundation Consensus Meeting. Evidence-based knowledge on the aesthetics and maintenance of peri-implant soft tissues: Osteology Foundation Consensus Report Part 1-Effects of soft tissue augmentation procedures on the maintenance of peri-implant soft tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(15):7-10. doi: 10.1111/clr.13110
- Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang HL. The peri-implant phenotype. *J Periodontol.* 2020 Mar;91(3):283-288. doi: 10.1002/JPER.19-0566
- Felice P, Pistilli R, Barausse C, Trullenque-Eriksson A, Esposito M. Immediate non-occlusal loading of immediate post-extractive versus delayed placement of single implants in preserved sockets of the anterior maxilla: 1-year post-loading outcome of a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2011;8(4):361-72.
- Amato F, Amato G, Polara G, Spedicato GA. Guided Tissue Preservation: Clinical Application of a New Provisional Restoration Design to Preserve Soft Tissue Contours for Single-Tooth Immediate Implant Restorations in the Esthetic Area. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020;40(6):869-79. doi: 10.11607/prd.4692
- Fujita Y, Nakano T, Ono S, Shimomoto T, Mizuno K, Yatani H, et al. CBCT analysis of the tissue thickness at immediate implant placement with contour augmentation in the maxillary anterior zone: a 1-year prospective clinical study. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):59. doi: 10.1186/s40729-021-00344-9
- Badalyan K, Possessor A, Stepanyan Z, Levonyan E, Melkumyan I. Use of volume-stable collagen matrix for soft tissue augmentation at teeth and dental implants site. *Georgian Med News.* 2022;(328-329):38-42.
- Tommasato G, Del Fabbro M, Oliva N, Khijmatgar S, Grusovin MG, Sculean A, et al. Autogenous graft versus collagen matrices for peri-implant soft tissue augmentation. A systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2024;28(5):300. doi: 10.1007/s00784-024-05684-5
- Sun M, Liu X, Xia T, Meng H. Non-invasive evaluation of labial gingival and alveolar crest thickness in the maxillary anterior teeth region by 15-MHz B-mode ultrasonography. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):10. doi: 10.1186/s12903-020-01377-z
- Ganji KK, Alswilem RO, Abouonq AO, Alruwaili AA, Alam MK. Non-invasive evaluation of the correlation between thickness of the buccal bone and attached gingiva of maxillary premolars. *J Esthet Restor Dent.* 2019;31(3):240-5. doi: 10.1111/jerd.12395
- Stefanini M, Barootchi S, Sangiorgi M, Pispero A, Grusovin MG, Mancini L, et al. Do soft tissue augmentation techniques provide stable and favorable peri-implant conditions in the medium and long term? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2023;34(26):28-42. doi: 10.1111/clr.14150
- Seyssens L, De Lat L, Cosyn J. Immediate implant placement with or without connective tissue graft: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2021;48(2):284-301. doi: 10.1111/jcpe.13397
- Qiu X, Li X, Li F, Hu D, Wen Z, Wang Y, et al. Xenogeneic collagen matrix versus free gingival graft for augmenting keratinized mucosa around posterior mandibular implants: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(5):1953-64. doi: 10.1007/s00784-022-04853-8

# Аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів після хірургічних втручань з приводу ускладнених форм раку товстого кишківника

М. А. Кубрак<sup>ID</sup>\*<sup>A,B,C,D</sup>, С. М. Завгородній<sup>ID</sup><sup>A,F</sup>, М. Б. Данилюк<sup>ID</sup><sup>E</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:

рак, ободова кишка, ускладнення, результати лікування, виживаність, хіміотерапія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 6(147). С. 464-467

\*E-mail: bravorio@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити віддалені результати лікування хворих, які прооперовані у зв'язку з ускладненнями раку ободової кишки у хірургічному стаціонарі загального профілю.

**Матеріали і методи.** До групи дослідження залучили 71 (100,0 %) хворого з ускладненими формами раку ободової кишки. Радикальні хірургічні втручання виконали 48 (67,6 %) пацієнтам, циторедуктивні паліативні операції – 18 (25,4 %), симптоматичні – 5 (7,0 %) хворим.

**Результати.** У післяопераційному періоді лише 37 (58,7 %) хворих звернулися по спеціалізовану допомогу до онколога на третій рівень надання медичної допомоги, решта 26 (41,3 %) пацієнтів з тих чи інших причин відмовилися від консультації онколога та специфічного лікування.

**Висновки.** З-поміж 37 (58,7 %) прооперованих, які звернулися по допомогу до онколога, у 19 (51,4 %) хворих розпочато курс хіміотерапії, 7 (18,9 %) пацієнтам рекомендовано динамічне спостереження без специфічного лікування, а 9 (24,3 %) особам призначено симптоматичне лікування за стандартами паліативної медичної допомоги.

За період спостереження з-поміж 43 (68,3 %) пацієнтів із неметастатичним раком у 6 (14,0 %) прооперованих діагностовано місцевий рецидив, у 8 (18,6 %) – регіональний, у 12 (27,9 %) – метастатичний. У 17 (39,5 %) хворих не виявлено даних про рецидив раку ободової кишки. Показники кумулятивної однорічної та трирічної виживаності у хворих на рак ободової кишки становили 56,3 ± 5,9 % та 38,0 ± 5,8 % відповідно.

## Keywords:

cancer, colon, complications, treatment results, survival, chemotherapy.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):464-467

## Analysis of long-term outcomes after surgical treatment of patients with complicated forms of colon cancer

M. A. Kubrak, S. M. Zavorodnii, M. B. Danyliuk

**The aim of the study.** To evaluate long-term outcomes in patients who underwent surgery due to complications of colon cancer in a general surgical hospital.

**Materials and methods.** The study group included 71 (100 %) patients with complicated forms of colon cancer. Radical surgical interventions were performed in 48 (67.6 %) patients, palliative cytoreductive operations – in 18 (25.4 %) hospitalized patients, symptomatic – in 5 (7.0 %) patients.

**Results.** In the postoperative period, only 37 (58.7 %) patients sought help from an oncologist at the third level of medical care. The remaining 26 (41.3 %) patients refused to consult an oncologist and specific treatments for whatever reason.

**Conclusions.** Of the 37 (58.7 %) operated patients who sought oncological care, a chemotherapy course was initiated for 19 (51.4 %), dynamic follow-up without specific treatments was recommended for 7 (18.9 %) patients and symptomatic treatments according to the standards of palliative medical care – for 9 (24.3 %).

During the follow-up period, among 43 (68.3 %) patients with non-metastatic cancer, 6 (14.0 %) of the operated patients had local recurrences, 8 (18.6 %) – regional, and 12 (27.9 %) – distant ones. In 17 (39.5 %) patients, no findings on recurrent colon cancer were revealed. Cumulative 1-year and 3-year survival rates in this category of patients were 56.3 ± 5.9 % and 38.0 ± 5.8 %, respectively.

Рак ободової кишки (РОК) за рівнями діагностики та поширеності посідає третє місце в структурі світової онкозахворованості, а також друге місце за показником смертності [1,2].

Понад 50,0 % хворих оперують ургентно у зв'язку з виникненням різних ускладнень [3,4].

Такі операції здійснюють, аби врятувати життя пацієнта, але при цьому не завжди вдається дотриматися критеріїв онкологічної радикальності втручань. Це погіршує віддалені результати лікування хворих на РОК [5].

У сучасній онкохірургії ускладнених форм раку ободової кишки залишаються недостатньо висвітленими аспекти, вивчення яких сприятиме покращенню післяопераційних результатів лікування пацієнтів із раком ободової кишки.

## Мета роботи

Оцінити віддалені результати лікування хворих, які прооперовані у зв'язку з ускладненнями раку ободової кишки у хірургічному стаціонарі загального профілю.

## Матеріали і методи дослідження

До групи дослідження залучили 71 (100 %) хворого, яких прооперували у зв'язку з ускладненнями, що виникли на фоні РОК, в умовах відділення хірургії КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя).

Структура групи дослідження за статтю: 35 (49,3 %) жінок, 36 (50,7 %) чоловіків, середній вік котрих становив  $67,9 \pm 12,7$  року.

Хірургічні втручання здійснили з приводу гострої кишкової непрохідності у 49 (69,1 %) оперованих, перфорації пухлинного процесу – у 13 (18,3 %), гострої кишкової кровотечі – у 3 (4,2 %) пацієнтів, поєднання перфорації РОК із непрохідністю – у 4 (5,6 %), гострої товстокишкової непрохідності з кровотечею – у 2 (2,8 %) оперованих.

За локалізацією онкопроцесу розрізняли карциноми правої половини ободової кишки – у 23 (32,4 %) хворих, лівої – у 48 (67,6 %) пацієнтів.

Радикальні хірургічні втручання виконали 48 (67,6 %) обстеженими: 17 (35,4 %) хворим – правобічну геміколектомію, 23 (47,9 %) – резекцію сигмоподібної кишки з пухлиною, 8 (16,7 %) – лівобічну геміколектомію.

Циторедуктивні паліативні втручання здійснили 18 (25,4 %) госпіталізованими: правобічну геміколектомію – 4 (22,2 %) хворим, резекцію лівих відділів кишківника з пухлиною – 11 (61,1 %), лівобічну геміколектомію – 3 (16,7 %) пацієнтам.

Втручання, спрямовані на усунення симптомів ускладнення, виконали 5 (7,0 %) хворим: цекостомію – 3 (60,0 %), накладання обхідного анастомозу – 2 (40,0 %) пацієнтам.

За класифікацією TNM 2017 року, стадія II визначена у 15 (21,1 %) хворих, III – у 32 (45,1 %), IV – у 24 (33,8 %) прооперованих.

У періопераційному періоді у 32 (45,1 %) хворих із групи дослідження діагностували післяопераційні ускладнення. Рання смертність у стаціонарі становила 8 (11,3 %) випадків.

Усі пацієнти в післяопераційному періоді направлені на наступний рівень надання специфічної онкологічної допомоги для вирішення питання щодо ад'ювантної хімієтерапії, відповідно до чинних протоколів лікування РОК.

Контроль ефективності лікування здійснили шляхом виконання комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням та колоноскопії кожні 3 місяці на першому році після операції, кожні 6 місяців на другому та третьому році після втручання. Нагляд за хворими тривав 36 місяців після операції.

Усі лікувально-діагностичні процедури, здійснені в пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, відповідали етичним стандартам інституційного дослідницького комітету Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також Гельсінської декларації 1964 року зі змінами та доповненнями, іншим етичним стандартам.

Статистичний аналіз здійснили, застосувавши програму Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Дані в тексті і таблицях наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметич-

не  $\pm$  стандартне відхилення), абсолютні (n) та відносні (%) величини. Оцінювання виживаності здійснили за допомогою методу Каплана–Меєра.

## Результати

3-поміж 63 пацієнтів, які після виписки з хірургічного стаціонара були направлені до КНП «Запорізький регіональний протипухлинний центр» ЗОР (м. Запоріжжя), лише 31 (49,2 %) хворий звернувся по допомогу до онколога на третій рівень надання медичної допомоги. Ще 6 (9,5 %) осіб звернулися по допомогу до онколога в приватні лікувальні заклади. Решта 26 (41,3 %) пацієнтів з тих чи інших причин відмовилися від консультації онколога та специфічного лікування.

Отже, по допомогу до онколога звернулися 37 (58,7 %) прооперованих, і в 19 (51,4 %) із них розпочато курс специфічного хімієтерапевтичного лікування відповідно до чинних протоколів лікування РОК. Так, 14 (73,7 %) пацієнтів отримували лікування з приводу неметастатичного раку ободової кишки, 5 (26,3 %) – метастатичного раку. Ще 7 (18,9%) хворим рекомендовано динамічне спостереження без хімієтерапевтичного лікування (2A стадія онкозахворювання без факторів несприятливого прогнозу).

Решта 9 (24,3 %) пацієнтів направлені до онколога та сімейного лікаря з рекомендаціями для симптоматичного лікування згідно зі стандартами паліативної медичної допомоги, оскільки ці хворі мали протипоказання до специфічної терапії (оцінка за шкалою ECOG 4 бали, діагностовані декомпенсовані порушення органів і систем, стійкі порушення гемопоезу, як-от тромбоцитопенія, агранулоцитоз тощо, виражена токсичність 3–4 ст.). Структура наступного лікування пацієнтів після хірургічного втручання наведена в *таблиці 1*.

Серед пацієнтів із неметастатичним РОК п'ятеро (35,7 %) хворих отримували лікування за схемою FOLFOX4 (4–6 місяців), четверо (21,1 %) – XELOX (6 циклів), троє (15,8 %) прооперованих одержували монотерапію капецитабіном (6 циклів), один (5,2 %) – у режимі de Gramont (6 циклів), ще одній (5,2 %) пацієнтці призначено терапію за схемою FOLFOX4 (6 циклів), надалі – XELOX (3 цикли). 3-поміж хворих із метастатичним раком ободової кишки двоє (40,0 %) отримували лікування за схемою FOLFOX6 (5–6 місяців), двоє (40,0 %) – FOLFIRI (4–6 місяців), один (20,0 %) пацієнт – XELIRI (5 місяців).

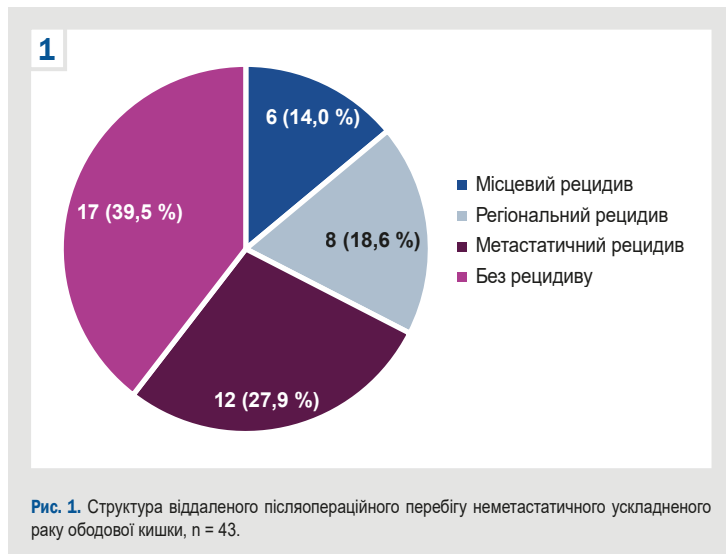
Із 43 (68,3 %) пацієнтів групи дослідження з неметастатичним раком за період спостереження у 6 (14,0 %) прооперованих виявлено місцевий рецидив, у 8 (18,6 %) – регіональний рецидив (у регіональні лімфатичні вузли), у 12 (27,9 %) діагностовано віддалені вторинні метастази (віддалений, метастатичний рецидив). У 17 (39,5 %) хворих за 36 місяців спостереження не виявлено рецидиву онкозахворювання товстого кишківника (*рис. 1*).

Зауважимо, що у двох (4,7 %) пацієнтів виявлено локорегіональні рецидиви, а в чотирьох (9,3 %) – віддалені рецидиви на фоні хімієтерапії.

Повторно прооперували п'ятьох (19,2 %) хворих із рецидивами раку. Хімієтерапію одержували 12 (46,2 %) пацієнтів, симптоматичне лікування призначе-

**Таблиця 1.** Структура післяопераційного лікування хворих з ускладненими формами раку ободової кишки, n = 63

Тактика післяопераційного лікування	Кількість пацієнтів, n	Відносна величина, %
Звернулися до онколога	37	58,7
– почато курс хіміотерапії	19	51,4
– динамічне спостереження	7	18,9
– симптоматична терапія за місцем проживання	9	24,3
Не звернулися до онколога	26	41,3



но 9 (34,6 %) хворим. На фоні поліхіміотерапії у трьох (25,0 %) хворих спостерігали регресування онкопроцесу, у п'ятьох (41,7 %) – стабілізацію, а в чотирьох (33,3 %) – прогресування РОК.

Враховуючи, що з-поміж 20 (31,7 %) хворих із метастатичним РОК хіміотерапію отримували лише 5 (25,0 %) осіб, результативність їхнього лікування можна оцінити як незадовільну. Так, випадки регресування та стабілізації онкопроцесу не зафіксовано, прогресування РОК діагностовано у 20 (100,0 %) прооперованих.

Показники кумулятивної одно- та трирічної виживаності у хворих на рак ободової кишки становили 56,3 ± 5,9 % та 38,0 ± 5,8 % відповідно.

## Обговорення

Оцінювання віддалених результатів є важливим етапом аналізу ефективності обраної тактики комплексного лікування хворих з ускладненою онкопатологією товстого кишківника [6,7]. Цей аналіз передбачає вивчення низки параметрів, як-от загальна та безрецидивна виживаність пацієнтів, показники рецидивності (місцеві, регіональні, метастатичні), рівні звернення онкохворих по специфічне лікування (хіміс-, променева терапія, імунотерапія тощо) [8,9,10].

Беззаперечно, у разі ускладнених форм РОК, коли в багатьох випадках доцільним є паліативне чи навіть симптоматичне хірургічне втручання, важливу роль у комплексному лікуванні відіграє специфічна хіміотерапія [11].

За даними багатьох авторів, рівень призначення ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів зі злоякісними захво-

рюваннями товстої кишки становить 50,0–80,0 % [12,13]. Втім, на практиці цей показник значно нижчий за очікуваний і сягає лише 30,2 %. Це пов'язано передусім із недостатнім рівнем звернень після операції до онколога – лише 58,7 %. Цим зумовлені доволі високі показники рецидивування онкозахворювання (місцеві, регіональні, метастатичні) у пацієнтів із неметастатичним РОК – 60,5 %. Ці дані істотно перевищують рівні, що наведені іншими авторами – 11,8–28,7 % [14].

Наслідком цього є досить низькі показники загальної однорічної (12 місяців) і трирічної (36 місяців) виживаності в групі дослідження – 56,3 ± 5,9 % та 38,0 ± 5,8 % відповідно. Ці показники також відрізняються від тих, що наведені у фаховій літературі [15,16].

## Висновки

1. У післяопераційному періоді лише 37 (58,7 %) хворих звернулися по спеціалізовану допомогу до онколога, решта 26 (41,3 %) пацієнтів з тих чи інших причин відмовилися від консультації онколога та специфічного лікування.

2. З-поміж 37 (58,7 %) прооперованих, які звернулися по допомогу до онколога, у 19 (51,4 %) хворих розпочато курс хіміотерапії, 7 (18,9 %) пацієнтам рекомендовано динамічне спостереження без специфічного лікування, а 9 (24,3 %) особам призначено симптоматичне лікування за стандартами паліативної медичної допомоги.

3. З 43 (68,3 %) хворих на неметастатичний рак за період спостереження у 6 (14,0 %) прооперованих виявлено місцевий рецидив, у 8 (18,6 %) – регіональний, у 12 (27,9 %) – метастатичний. У 17 (39,5 %) хворих не виявлено даних про рецидив раку ободової кишки.

4. Показники кумулятивної однорічної та трирічної виживаності у хворих на рак ободової кишки становили 56,3 ± 5,9 % та 38,0 ± 5,8 % відповідно.

**Перспективи подальших досліджень.** Аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів, які прооперовані з приводу ускладнених форм онкопатології товстого кишківника, актуалізує доцільність обов'язкового післяопераційного спостереження та, якщо є показання, призначення специфічної хіміотерапії цим хворим.

## Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп у мирний та військовий час», № 0122U201230 (2022–2026 рр.).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 21.10.2024

## Відомості про авторів:

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3082-3406](https://orcid.org/0000-0003-3082-3406)

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4515-7522](https://orcid.org/0000-0003-4515-7522)

#### Information about the authors:

Kubrak M. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(2 D):e240029. doi: [10.6004/jnccn.2024.0029](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0029)
- Yang KM, Jeong MJ, Yoon KH, Jung YT, Kwak JY. Oncologic outcome of colon cancer with perforation and obstruction. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):247. doi: [10.1186/s12876-022-02319-5](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02319-5)
- Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics.* 2014;34(7):1908-28. doi: [10.1148/rg.347130090](https://doi.org/10.1148/rg.347130090)
- Siriwardena AK. Evidence-based management of the patient with synchronous colorectal cancer and liver metastases. *Surg Open Sci.* 2024;20:203-4. doi: [10.1016/j.sopen.2024.07.006](https://doi.org/10.1016/j.sopen.2024.07.006)
- Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol.* 2019;23(12):1141-61. doi: [10.1007/s10151-019-02110-x](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02110-x)
- Antony P, Harnoss JC, Warschkow R, Schmied BM, Schneider M, Tarantino I, et al. Urgent surgery in colon cancer has no impact on survival. *J Surg Oncol.* 2019;119(8):1170-1178. doi: [10.1002/jso.25469](https://doi.org/10.1002/jso.25469)
- González NS, Ros Montaña FJ, Illescas DG, Argota IB, Ballabrera FS, Élez Fernández ME. New Insights into Adjuvant Therapy for Localized Colon Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(3):507-20. doi: [10.1016/j.hoc.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.02.006)
- Li G, Qin R, Zhao X, Zhao D, Li P. Limitations on participation and global quality of life among CRC survivors with permanent stomas: moderated mediation analysis of psychological distress and family functioning. *Support Care Cancer.* 2023;31(9):526. doi: [10.1007/s00520-023-07993-z](https://doi.org/10.1007/s00520-023-07993-z)
- Emile SH. Radical resection of colon cancer: More isn't necessarily better. *Surgery.* 2022;171(2):555. doi: [10.1016/j.surg.2021.10.005](https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.005)
- Awad H, Elshebli S, Hasan K, Eid Y, Obeidat F, Alzyoud M, et al. Comparing Clinicopathological and Immunohistochemical Features of Colorectal Carcinoma between Young and Old Age Groups. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(16):1743. doi: [10.3390/diagnostics14161743](https://doi.org/10.3390/diagnostics14161743)
- Fabregas JC, Ramnarain B, George TJ. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21(3):198-203. doi: [10.1016/j.clcc.2022.05.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.05.006)
- Öhring K, Karlberg M, Edler D, Hallström M, Ragnhammar P. A combined analysis of mismatch repair status and thymidylate synthase expression in stage II and III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2013;12(2):128-35. doi: [10.1016/j.clcc.2012.11.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.11.003)
- Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, et al. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(4):659-67. doi: [10.1007/s00280-009-1206-3](https://doi.org/10.1007/s00280-009-1206-3)
- Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(8):1381-6. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181ab580b](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181ab580b)
- Nicholl MB, Wright BE, Conway WC, Aarnes-Leong T, Sim MS, Faries MB. Does specialized surgical training increase lymph node yield in colon cancer? *Am Surg.* 2009;75(10):887-91.

# Вплив рівнів тривожності у жінок із гіпертензивними розладами на перебіг і завершення вагітності

А. Є. Гусева \*

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ

## Ключові слова:

вагітність, стрес, тривожність, артеріальна гіпертензія, психоемоційні реакції, пологи.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 468-475

## \*E-mail:

dr.alionayevgeniivna@gmail.com

**Мета роботи** – проаналізувати вплив рівнів тривожності у жінок із гіпертензивними розладами на перебіг і завершення вагітності для виявлення залежності між психоемоційним станом вагітних і ймовірністю виникнення ускладнень, несприятливих наслідків.

**Матеріали і методи.** Обстежили 120 вагітних, яких поділили на три групи: група 1 – жінки із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ),  $n = 40$ ; група 2 – пацієнтки, у яких діагностовано гестаційну гіпертензію,  $n = 40$ ; група 3 – обстежені без гіпертензивних розладів,  $n = 40$ . Жінки проходили спеціалізоване психометричне тестування для оцінювання рівнів тривожності / стресу. Аналіз здійснили за допомогою шкали Спілбергера–Ханіна, шкали психологічного стресу (PSM-25) та шкали оцінювання впливу травматичної події (IES-R). Статистично результати опрацювали та графічно оформили, застосувавши програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 та програму для всебічного аналізу даних Statistica 10 for Windows.

**Результати.** Високий рівень реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна переважав у вагітних із ХАГ, що є додатковим стресовим фактором і потребує постійного контролю ще до настання вагітності. Проаналізувавши результати за шкалою IES-R, встановили: високий рівень за субшкалою вторгнення в усіх групах дослідження може бути зумовлений власне вагітністю як стресовим фактором. За субшкалою уникнення одержали зіставні результати, тобто вагітність спричинила перенапруження психологічних механізмів захисту. Проте переважання у групі жінок із гестаційною гіпертензією дає підстави припустити, що високий артеріальний тиск після 20 тижнів вагітності є одним із факторів, що сприяють активації механізмів уникнення тривожності. Результати за субшкалою фізіологічного збудження показали: гіпертонічні розлади (до вагітності або ті, що виникли під час вагітності) спричиняли активацію вегетативної нервової системи з розвитком гіперреакції організму. У жодній з обстежених не зафіксували високий рівень стресу за PSM-25, а отже жінки не відчували психічного дискомфорту, що потребувало застосування широкого спектра методів для його зниження. З-поміж способу розродження переважав кесарів розтин, найбільший відсоток випадків – у групі жінок із ХАГ. У цій групі зафіксована також найбільша кількість передчасних пологів і найбільша частка ускладнень у новонароджених. Це свідчить про негативний вплив саме ХАГ на завершення вагітності.

**Висновки.** Підвищений рівень тривожності у вагітних жінок може негативно впливати на їхнє здоров'я, а також на розвиток плода. Наявність додаткових гіпертензивних розладів під час вагітності може суттєво ускладнити її перебіг, збільшуючи ризик передчасних пологів і розвитку ускладнень у новонароджених. Тому нині вкрай необхідно завчасно оцінювати психоемоційний стан жінок, залучати вузьких спеціалістів, розробляти та вживати комплекс психопрофілактичних заходів для підвищення нервово-психічної стійкості у вагітних і зменшення частки негативних перинатальних наслідків.

## Keywords:

pregnancy, stress, anxiety, hypertensive disorders, psycho-emotional reactions, childbirth.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2024;26(6):468-475

## The effect of anxiety levels in women with hypertensive disorders on the pregnancy course and outcome

A. Ye. Husieva

**Aim.** To analyze the influence of anxiety levels in women with hypertensive disorders on the pregnancy course and outcome in order to identify the relationship between the psycho-emotional state of pregnant women and the probability of developing complications or adverse consequences.

**Materials and methods.** 120 pregnant women were examined and divided into three groups: group 1 – pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH),  $n = 40$ ; group 2 – pregnant women who developed gestational hypertension,  $n = 40$ ; group 3 – pregnant women without hypertensive disorders,  $n = 40$ . The women underwent specialized psychometric testing to assess anxiety/stress levels. The analysis was carried out using the Spielberger–Hanin Scale, the Psychological Stress Scale (PSM-25) and the Impact of Traumatic Event Rating Scale (IES-R). Statistical processing of the results and graphic design were performed using a Microsoft Excel 2016 spreadsheet and the comprehensive data analysis program Statistica 10 for Windows.

**Results.** An elevated level of state and trait anxiety according to the Spielberger–Hanin scale prevailed in pregnant women with CAH, which was an additional stress factor and required continuous monitoring even before the pregnancy onset. Evaluating the IES-R scale results, high levels of the intrusion subscale in all studied groups could be caused directly by pregnancy as a stressful factor. According to the avoidance subscale, we have seen similar results, so, pregnancy contributed to overstraining psychological defense mechanisms. However, the predominance in the group of women with gestational hypertension has suggested that high blood pressure after 20 weeks of pregnancy was one of the contributory factors in the activation of mechanisms for avoiding anxiety. The results of the hyperarousal subscale have demonstrated that the presence of hypertensive disorders (before or during pregnancy) caused the autonomic nervous system activation with the body hyperreactivity. The absence of a high level of stress according to the PSM-25 in all studied groups has demonstrated that women did not experience mental discomfort, which required the use of a wide range of methods to reduce it. Cesarean section was the prevailing delivery mode, the highest percentage was among women with CAH. This group also had the highest number of premature births and the maximum proportion of complications in newborns, indicating the influence of CAH as a negative factor in pregnancy outcomes.



**Conclusions.** The results of this study have demonstrated that an increased level of anxiety in pregnant women could negatively affect their health, as well as the fetal development. In addition, concomitant hypertensive disorders in pregnancy could significantly complicate the pregnancy course, increasing the risk for premature birth and complications in newborns. Therefore, in today's realities, it is extremely necessary to assess the psycho-emotional state of women in advance, involve specialist physicians, develop and implement a set of psycho-prophylactic measures to increase the neuropsychological stability of pregnant women and reduce the number of negative perinatal outcomes.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, стрес – це стан занепокоєння або психічного напруження, спричинений складною ситуацією; природна реакція людини, що спонукає до вирішення проблеми та зменшення загрози в житті. Кожна людина певною мірою відчуває стрес, проте індивідуальна реакція на нього істотно впливає на загальне самопочуття [1].

Вагітність – нормальний фізіологічний стан жінки дитородного віку. Психічному здоров'ю матері науковці приділяють усе більше уваги, оскільки підтверджено тісний зв'язок стресу та несприятливих наслідків і для матері, й для плода [2,3]. У вагітних жінок частіше діагностують депресію та тривогу, ніж у невагітних. Це пов'язано із гормональними, психосоціальними змінами, а також зміною ролі в суспільстві [4,5].

Вважають, що ускладнення вагітності, спричинені стресом, є однією з головних причин материнської захворюваності та смертності. Стрес може призводити до репродуктивних втрат, передчасних пологів, порушення росту плода, народження дитини з малою масою тіла, виникнення психосоматичних і психопатологічних розладів і у вагітних, і в передбачуваного потомства [6,7,8,9]. Зміни під час вагітності створюють фон, на якому доволі легко розвиваються нервово-психічні розлади [10].

Розлади психічного здоров'я, як-от тривога та/або депресія, – найпоширеніші розлади психічного здоров'я, що діагностують у жінок репродуктивного віку; вони можуть посилюватися під час вагітності [11,12]. Вплив хронічного психологічного стресу та травматичних подій пов'язаний із багатьма негативними наслідками для здоров'я, включаючи серцево-судинні, цереброваскулярні захворювання, імуносупресію та смертність [13,14,15].

Гіпертензивні розлади вагітних (ГРВ) виявляють у майже 5–10 % випадків вагітностей. Вони є однією з провідних причин захворюваності та смертності матері та плода [16,17,18]. Дослідження показали, що артеріальна гіпертензія (АГ), спричинена вагітністю, тісно пов'язана з суб'єктивним або об'єктивним стресом [19].

У результаті дослідження С. Holland & М. М. Richmond встановлено, що особистісні характеристики жінки (тривожність, депресивність, стресостійкість) у передгравідарному періоді зумовлюють ризик виникнення преєклампсії (ПЕ) [20]. Серед вагітних із ГРВ зафіксовано більшу частку осіб, у яких виявлено депресію, тривогу та стрес, ніж з-поміж жінок без ГРВ. У підгрупі жінок із ПЕ виявлено більше симптомів депресії та визначено гірші стратегії їх подолання. Встановлено, що учасники, які краще справляються, мають менший ризик проблем із психічним здоров'ям [20,21].

У результаті досліджень на тваринах підтверджено, що гіпертензія під час вагітності зумовлює тривалі зміни настрою та когнітивних функцій матері [22]. Надлишок гормонів стресу, як-от адреналіну та кортизолу, може послабити імунну систему, роблячи організм вагітної

більш вразливим для різних захворювань і патологічних станів, зокрема може спричинити ПЕ [23]. Тому своєчасна діагностика тривожності / стресу, а також призначення психопрофілактичних заходів із залученням психотерапевта є важливим етапом у веденні вагітних жінок [24].

Важливо пам'ятати, що всі люди відрізняються за реакцією на стрес, тому конкретна стратегія лікування або втручання, що оптимальна для одного пацієнта, може не відповідати потребам іншого хворого [25]. Це обґрунтовує доцільність розроблення заходів, що матимуть оптимальний загальний терапевтичний вплив на вагітних.

## Мета роботи

Проаналізувати вплив рівнів тривожності у жінок із гіпертензивними розладами на перебіг і завершення вагітності для виявлення залежності між психоемоційним станом вагітних і ймовірністю виникнення ускладнень, несприятливих наслідків.

## Матеріали і методи дослідження

Обсерваційне аналітичне дослідження здійснили ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ) у відділенні внутрішньої патології вагітних. Усі жінки надали письмову інформовану згоду на участь. Комісія з біоетики та деонтології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» за результатами оцінювання етичних і морально-правових аспектів випробування затвердила дослідження (протокол від 27.10.2022 р. № 6).

Обстежили 120 вагітних, яких поділили на три групи: група 1 – жінки із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ),  $n = 40$ ; група 2 – пацієнтки, у яких діагностовано гестаційну гіпертензію (ГГ),  $n = 40$ ; група 3 – обстежені без гіпертензивних розладів (ГР),  $n = 40$ .

Критерій залучення до дослідження – вагітність і ГР будь-якого терміну. Критерії виключення не застосовували.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», ХАГ – це АГ, що виникла до вагітності або в терміні до 20 тижнів вагітності, або якщо жінка вже приймає антигіпертензивні препарати, та АГ зберігається після 6 тижнів (42 доби післяпологового періоду); ГГ – АГ, що виникла в строк після 20 тижнів вагітності без патологічної протеїнурії чи інших органних порушень, артеріальний тиск нормалізовано протягом 6 тижнів післяпологового періоду [26].

Жінкам запропонували пройти спеціалізоване психометричне тестування для оцінювання рівнів тривожності / стресу. Аналіз здійснили за допомогою шкали Спілберґера–Ханіна, шкали психологічного стресу (PSM-25) та шкали оцінювання впливу травматичної події (IES-R).

**Таблиця 1.** Соціально-демографічні показники обстежених жінок, абс. ч. (%)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження			
	1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40	
Вік (роки), M ± m	32,4 ± 4,2	30,2 ± 5,8	30,6 ± 5,4	
≤30	10 (25,0)*	16 (40,0)	19 (47,5)*	
31–40	26 (65,0)	22 (55,0)	20 (50,0)	
≥41	4 (10,0)	2 (5,0)	1 (2,5)	
Місце проживання	м. Київ	6 (15,0)*	22 (55,0)*	15 (37,5)*
	Київська область	14 (35,0)	12 (30,0)	9 (22,5)
	Інші області	20 (50,0)*	6 (15,0)*	16 (40,0)
Робота	Ні	8 (20,0)	10 (25,0)	14 (35,0)
	Так	32 (80,0)	30 (75,0)	26 (65,0)
Інвалідність	Ні	28 (70,0)	30 (75,0)	33 (82,5)
	I група	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	II група	4 (10,0)*	0 (0)*	2 (5,0)
	III група	8 (20,0)	10 (25,0)	5 (12,5)
Шлюб	Ні	6 (15,0)	4 (10,0)	6 (15,0)
	Так	34 (85,0)	36 (90,0)	34 (85,0)
Наявність дітей	Ні	30 (75,0)	34 (85,0)	24 (60,0)
	Так	10 (25,0)	6 (15,0)	16 (40,0)

\*: різниця достовірна щодо показників вагітних із групи 1,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Акушерський анамнез, абс. ч. (%)

Дані анамнезу	Група дослідження		
	1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40
Завершення попередніх вагітностей пологоми:	17 (42,5)	8 (20,0)*#	19 (47,5)#
– термінові	16 (40,0)*	4 (10,0)*#	16 (40,0)#
– передчасні	1 (2,5)	4 (10,0)	3 (7,5)
– фізіологічні	7 (17,5)*	0 (0)*#	12 (30,0)#
– патологічні	10 (25,0)	8 (20,0)	7 (17,5)
Преєклампсія під час попередніх пологів:	6 (15,0)*	0 (0)*	3 (7,5)
– помірної	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
– тяжка	5 (12,5)*	0 (0)*	3 (7,5)
Позаматкова вагітність	2 (5,0)	0 (0)	1 (2,5)
Аборт самовільний	6 (15,0)	8 (20,0)	5 (12,5)
Аборт штучний	18 (45,0)*#	6 (15,0)*	6 (15,0)#
Вагітність перша	16 (40,0)*	28 (70,0)*#	18 (45,0)#

\*: різниця достовірна щодо показників пацієнтів із групи 1,  $p < 0,05$ ; #: різниця достовірна щодо показників обстежених із групи 3,  $p < 0,05$ .

Шкала Спілбергера–Ханіна – психологічне тестування, під час якого оцінюють рівень реактивної (здатність реагувати у певний «стресовий» момент) та особистісної тривожності (особистісної характеристики) [27]. Кількість балів  $\leq 30$  відповідає низькому рівню тривожності, 31–44 – помірному,  $\geq 45$  – високому.

Шкала психологічного стресу (PSM-25) дає змогу визначити рівень психічного напруження [28]. Сума балів 0–99 відповідає низькому рівню, 100–154 – помірному,  $\geq 155$  – високому рівню стресових розладів.

Шкала оцінювання впливу травматичної події (IES-R) призначена для виявлення посттравматичного стресового розладу через симптоми, що домінують (вторгнення, уникнення, фізіологічне збудження) [12]. Результати оцінюють так: 0–4 – низький рівень, 5–8 – помірний, 9–12 – підвищений,  $\geq 13$  – високий.

Статистично результати опрацювали та графічно оформили, застосувавши програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 та програму для всебічного аналізу даних Statistica 10 for Windows. Крім описової статистики, використали U-критерій

Манна–Вітні для оцінювання достовірності, коефіцієнт кореляції Пірсона, критерій  $\chi^2$ -квадрат.

Термін обстеження вагітних – від першого до третього триместру. Середній термін вагітності в жінок із групи 1 –  $23,3 \pm 8,5$  тижня, групи 2 –  $29,6 \pm 10,7$  тижня, групи 3 –  $30,3 \pm 8,5$  тижня. Середній вік обстежених із групи 1 становив  $32,4 \pm 4,2$  року, групи 2 –  $30,2 \pm 5,8$  року, групи 3 –  $30,6 \pm 5,4$  року. У всіх групах дослідження переважали жінки віком від 31 до 40 років; найчастіше вони не мали інвалідності, перебували у шлюбі, працювали та не мали дітей. Більшість жінок із групи 2 – жительки Києва (55 %), на відміну від груп 1 і 3, де переважали жителі інших областей України, крім Київської (50 % і 40 % відповідно), *таблиця 1*.

## Результати

У групі 1 ця вагітність перша у 40 % ( $n = 16$ ) жінок, у групі 2 – у 70 % ( $n = 28$ ), у групі 3 – у 45 % ( $n = 18$ ).

У 40,0 % жінок групи 1 ( $n = 16$ ) попередні вагітності завершилися терміновими пологоми, у 2,5 % ( $n = 1$ ) – передчасними. 3-поміж них 17,5 % ( $n = 7$ ) випадків – фізіологічні пологи, 25,0 % ( $n = 10$ ) – патологічні (шляхом операції кесаревого розтину). Тяжка ПЕ діагностована у 12,5 % ( $n = 5$ ) жінок, помірної – у 2,5 % ( $n = 1$ ). Крім того, у цій групі 5 % ( $n = 2$ ) обстежених мали позаматкову вагітність, 15 % ( $n = 6$ ) – самовільний аборт, 18 % ( $n = 45$ ) – штучний аборт в анамнезі.

Проаналізувавши акушерський анамнез жінок із групи 2, встановили: попередні вагітності завершилися пологоми у 20 % ( $n = 8$ ) обстежених, зокрема у 10 % ( $n = 4$ ) – терміновими пологоми, у 10 % ( $n = 4$ ) – передчасними. Усі пологи 20 % ( $n = 8$ ) були патологічними. Випадки ПЕ та позаматкової вагітності не зафіксовані. Самовільний аборт в анамнезі – у 20 % ( $n = 8$ ) вагітних, штучний – у 15 % ( $n = 6$ ).

У групі 3 пологоми завершилися 47,5 % ( $n = 19$ ) вагітностей, 3-поміж них 40,0 % – термінові ( $n = 16$ ), 7,5 % ( $n = 3$ ) – передчасні. За способом розродження: 30,0 % ( $n = 12$ ) випадків – через природні пологи шляхи, 17,5 % ( $n = 7$ ) шляхом операції кесаревого розтину. Тяжку ПЕ діагностували в 7,5 % ( $n = 3$ ) жінок. Позаматкова вагітність діагностована у 2,5 % ( $n = 1$ ) випадків, самовільний аборт – у 12,5 % ( $n = 5$ ), штучний – у 15,0 % ( $n = 6$ ). Детальні дані щодо акушерського анамнезу наведено у *таблиці 2*.

Здійснили психометричне тестування, результати якого наведено в *таблиці 3*. Так, високий рівень реактивної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна переважав у жінок групи 1 – 50 % ( $n = 20$ ). У цій групі визначено найбільшу частку високого рівня особистісної тривожності – 75 % ( $n = 30$ ). Хоча в групі 1 переважав високий рівень особистісної тривожності, проте, оцінивши кожну групу окремо за рівнями тривожності, виявили, що високий рівень також найчастіший у групі 2 – 52,5 % ( $n = 21$ ) випадків. Високий рівень за субшкалою вторгнення IES-R переважав у всіх групах дослідження. Найвищий рівень – у групах 2 і 3 (45 % ( $n = 18$ ) і 45 % ( $n = 18$ ) відповідно); у групі 1 зафіксовано 40 % ( $n = 16$ ) випадків. Високий рівень за субшкалою уникнення також найчастіший у всіх групах. Найвищий показник встановлено у групі 2 – 60,0 % ( $n = 24$ ); у групі 1 – 57,6 % ( $n = 23$ ),

Таблиця 3. Оцінювання рівнів тривожності / стресу у групах дослідження, абс. ч. (%)

Показник			Група дослідження		
			1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40
Шкала Спілбергера–Ханіна	Реактивна тривожність	Низький рівень	3 (7,5)	5 (12,5)	6 (15,0)
		Помірний рівень	17 (42,5)	22 (55,0)	22 (55,0)
		Високий рівень	20 (50,0)	13 (32,5)	12 (30,0)
	Особистісна тривожність	Низький рівень	2 (5,0)	5 (12,5)	3 (7,5)
		Помірний рівень	8 (20,0) <sup>#</sup>	14 (35,0)	21 (52,5) <sup>#</sup>
		Високий рівень	30 (75,0) <sup>#</sup>	21 (52,5)	16 (40,0) <sup>#</sup>
Шкала оцінки впливу травматичної події (IES-R)	Субшкала вторгнення	Низький рівень	6 (15,0)	6 (15,0)	7 (17,5)
		Середній рівень	11 (27,5)	6 (15,0)	10 (25,0)
		Підвищений рівень	7 (17,5)	10 (25,0)	5 (12,5)
		Високий рівень	16 (40,0)	18 (45,0)	18 (45,0)
	Субшкала уникнення	Низький рівень	6 (15,0)	7 (17,5)	9 (22,5)
		Середній рівень	2 (5,0)	3 (7,5)	6 (15,0)
		Підвищений рівень	9 (22,5)	6 (15,0)	4 (10,0)
		Високий рівень	23 (57,5)	24 (60,0)	21 (52,5)
	Субшкала фізіологічного збудження	Низький рівень	10 (25,0)	12 (30,0)	11 (27,5)
		Середній рівень	10 (25,0)	4 (10,0) <sup>#</sup>	17 (42,5) <sup>#</sup>
		Підвищений рівень	4 (10,0)	8 (20,0) <sup>#</sup>	2 (5,0) <sup>#</sup>
		Високий рівень	16 (40,0)	16 (40,0)	10 (25,0)
Шкала психологічного стресу (PSM-25)	Низький рівень	30 (75,0)	32 (80,0)	33 (82,5)	
	Середній рівень	10 (25,0)	8 (20,0)	7 (17,5)	
	Високий рівень	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

#: різниця достовірна щодо показників жінок групи 3,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4. Перебіг вагітності в обстежених жінок, абс. ч. (%)

Показник	Група дослідження		
	1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40
Загроза переривання вагітності	12 (30,0)	14 (35,0)	8 (20,0)
Загроза передчасних пологів	8 (20,0)	7 (17,5)	10 (25,0)
Гестоз I половини вагітності	7 (17,5)	8 (20,0) <sup>#</sup>	2 (5,0) <sup>#</sup>
Преєклампсія	14 (35,0) <sup>#</sup>	4 (10,0) <sup>#</sup>	0 (0) <sup>#</sup>
Багатоводдя	7 (17,5)	6 (15,0)	6 (15,0)
Маловоддя	4 (10,0)	4 (10,0)	4 (10,0)
Затримка росту плода	3 (7,5)	0 (0)	0 (0)
Патологічні стани плаценти	5 (12,5) <sup>#</sup>	0 (0)	0 (0) <sup>#</sup>
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	0 (0)	3 (7,5)	0 (0)
Передчасний розрив плідних оболонок	2 (5,0)	6 (15,0)	7 (17,5)
Оперативні втручання під час вагітності	0 (0)	0 (0)	2 (5,0) <sup>*</sup>

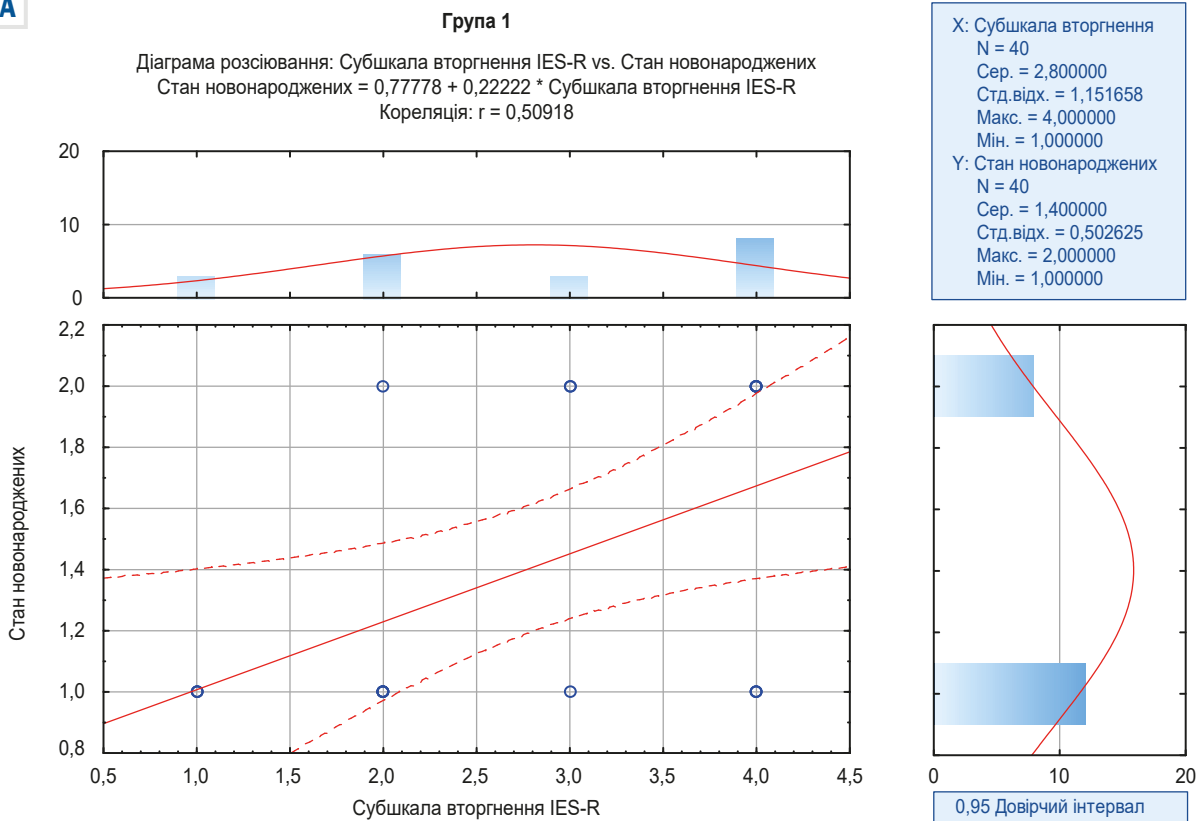
#: різниця достовірна щодо показників пацієнок із групи 3,  $p < 0,05$ ; \*: висічення новоутворення шкіри, нефректомія.

Таблиця 5. Завершення вагітності та стан новонароджених, абс. ч. (%)

Показник	Група дослідження			
	1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40	
Пологи	– термінові	24 (60,0) <sup>**</sup>	36 (90,0) <sup>*</sup>	34 (85,0) <sup>#</sup>
	– передчасні	16 (40,0) <sup>**</sup>	4 (10,0) <sup>*</sup>	6 (15,0) <sup>#</sup>
Спосіб розродження:	– вагінальні	2 (5,0) <sup>**</sup>	10 (25,0) <sup>*</sup>	18 (45,0) <sup>#</sup>
	– кесарів розтин	38 (95,0) <sup>**</sup>	30 (75,0) <sup>*</sup>	22 (55,0) <sup>#</sup>
Стать новонародженого	– чоловіча	26 (65,0) <sup>*</sup>	10 (25,0) <sup>**</sup>	25 (62,5) <sup>#</sup>
	– жіноча	14 (35,0) <sup>*</sup>	30 (75,0) <sup>**</sup>	15 (37,5) <sup>#</sup>
Стан новонародженого	– недоношені	16 (40,0) <sup>#</sup>	4 (10,0) <sup>*</sup>	6 (15,0) <sup>#</sup>
	– доношені	24 (60,0) <sup>#</sup>	36 (90,0) <sup>*</sup>	34 (85,0) <sup>#</sup>
	– здоровий	23 (57,5)	28 (70,0)	30 (75,0)
	– ускладнення <sup>§</sup>	18 (45,0)	12 (30,0)	10 (25,0)
	– неонатальна смерть	0 (0)	0 (0)	1 (2,5) <sup>**</sup>

\*: різниця достовірна щодо показників жінок із групи 1,  $p < 0,05$ ; #: різниця достовірна щодо показників жінок із групи 3,  $p < 0,05$ ; §: вроджені вади розвитку, синдром дихальних розладів, геморагічні ускладнення, асфіксія, порушення кардіореспіраторної адаптації, внутрішньоутробна інфекція; \*\*: множинні вроджені вади розвитку: гідроцефалія, кістозно-адематозна вада легень, агенезія нирок, деформація грудної клітки, нижніх кінцівок, хребта, набряк мозку, плямисті крововиливи під плеврою та епікардом; крайній ступінь незрілості.

1A



**Рис. 1.** Діаграма розсіювання: статистично значущі кореляційні зв'язки між станом новонародженого й оцінками за шкалами тривожності у матерів.  
 А: група 1, IES-R, субшкала вторгнення.

**Таблиця 6.** Коефіцієнт кореляції Пірсона між шкалами тривожності та їх складовими у групах дослідження і станом новонародженого

Шкала тривожності	Група дослідження	Група дослідження		
		1, n = 40	2, n = 40	3, n = 40
Спілбергера-Ханіна	Реактивна тривожність	0,4, p = 0,06	0,13, p = 0,60	0,22, p = 0,20
	Особистісна тривожність	0,2, p = 0,50	0,02, p = 0,90	0,006, p = 0,90
IES-R	Вторгнення	0,5, p = 0,02*	-0,25, p = 0,30	-0,07, p = 0,70
	Уникнення	0,3, p = 0,20	-0,5, p = 0,02*	0,08, p = 0,60
	Фізіологічне збудження	0,2, p = 0,35	0,3, p = 0,40	0,15, p = 0,40
PSM-25		0,2, p = 0,60	0,2, p = 0,40	0,36, p = 0,02*

\*: статистично значущі взаємозв'язки, p < 0,05.

групи 3 – 52,5 % (n = 21). За субшкалою фізіологічного збудження високий рівень зафіксовано у групах 1 і 2 в однакової кількості жінок – по 40 % (n = 16) випадків. Високий рівень стресу за PSM-25 не виявлено у жодній із груп дослідження.

Заходи з профілактики ПЕ вжито у 92,5 % вагітних групи 1 (n = 37), 35,0 % групи 2 (n = 14), 17,5 % групи 3 (n = 7). Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», цим жінкам у терміні 12 тижнів призначено ацетилсаліцилову кислоту у дозі 100–150 мг/добу [26].

Проаналізувавши дані щодо перебігу вагітності (табл. 4), встановили: у групі 1 найчастіше діагностували ПЕ – 35,0 % (n = 14), багатоводдя – 17,5 % (n = 7), затримку росту плода – 7,5 % (n = 3) та патологічні стани

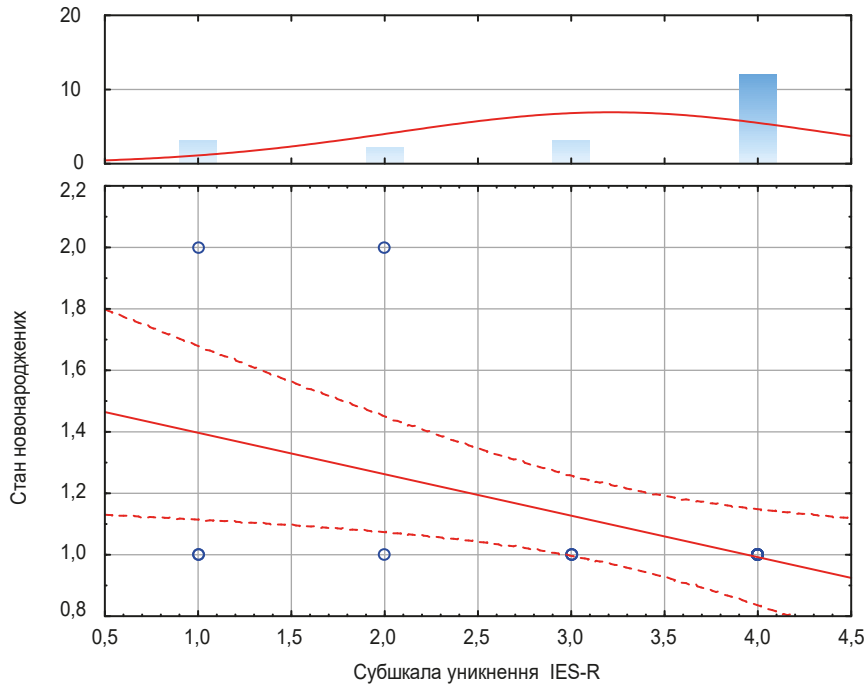
плаценти – 12,5 % (n = 5) випадків. У групі 2 визначено загрозу переривання вагітності – 35,0 % (n = 14), гестоз І половини вагітності – 20,0 % (n = 8), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 7,5 % (n = 3) жінок. У групі 3 діагностували загрозу передчасних пологів – 25,0 % (n = 10), передчасний розрив плідних оболонок – 17,5 % (n = 7) обстежених; 5 % (n = 2) жінок мали оперативні втручання під час вагітності. Маловоддя в усіх групах дослідження виявлено з однаковою частотою – 0 %.

У таблиці 5 наведено дані щодо завершення вагітності та стану новонароджених. У всіх групах дослідження більшість пологів термінові: у групі 1 – 60 % (n = 24); 2 – 90 % (n = 36); 3 – 85 % (n = 34). Найбільшу частку передчасних пологів зафіксовано у групі 1 – 40 % (n = 18); у групі 2 – 10 % (n = 4), групі 3 – 15 % (n = 6).

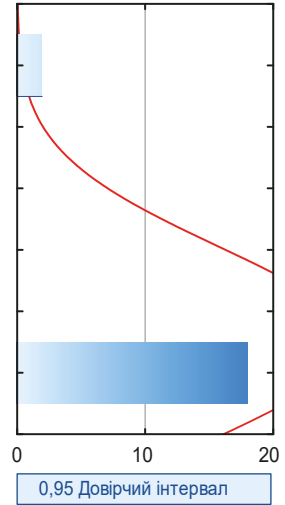
1Б

Група 2

Діаграма розсіювання: Субшкала уникнення IES-R vs. Стан новонароджених  
 Стан новонароджених = 1,5317 - 0,1349 \* Субшкала уникнення IES-R  
 Кореляція: r = -0,5048



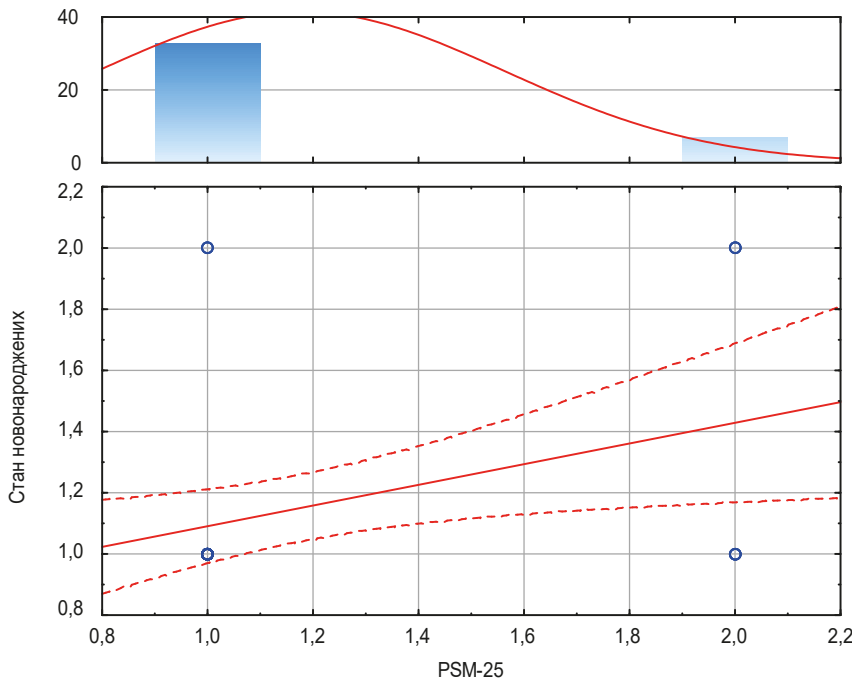
X: Субшкала уникнення IES-R  
 N = 40  
 Сер. = 3,200000  
 Стд.відх. = 1,151658  
 Макс. = 4,000000  
 Мін. = 1,000000  
 Y: Стан новонароджених  
 N = 40  
 Сер. = 1,100000  
 Стд.відх. = 0,307794  
 Макс. = 2,000000  
 Мін. = 1,000000



1В

Група 3

Діаграма розсіювання: PSM-25 vs. Стан новонароджених  
 Стан новонароджених = 0,75325 + 0,33766 \* PSM-25  
 Кореляція: r = 0,35931



X: PSM-25  
 N = 40  
 Сер. = 1,175000  
 Стд.відх. = 0,384808  
 Макс. = 2,000000  
 Мін. = 1,000000  
 Y: Стан новонароджених  
 N = 40  
 Сер. = 1,150000  
 Стд.відх. = 0,361620  
 Макс. = 2,000000  
 Мін. = 1,000000

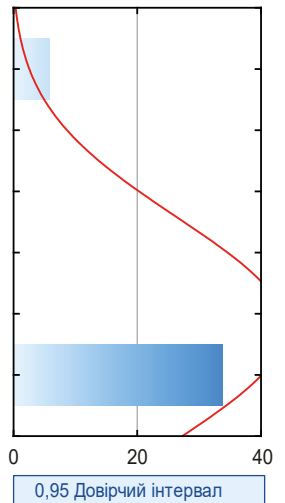


Рис. 1. Діаграма розсіювання: статистично значущі кореляційні зв'язки між станом новонародженого й оцінками за шкалами тривожності у матерів.  
 Б: група 2, IES-R, субшкала уникнення; В: група 3, PSM-25.

3-поміж способів розродження переважав кесарів розтин. Зазначимо, що показаннями до оперативного розродження жінок були стани, наведені в Уніфікованому клінічному протоколі «Кесарів розтин» [29]. Найчастіше показання – тазове передлежання плода та рубець на матці з протипоказаннями до вагінальних пологів. У групі 1 кесарів розтин виконали у 95 % (n = 38) випадків, у групі 2 – 75 % (n = 30), групі 3 – 55 % (n = 22).

Серед новонароджених у групах 1 і 3 переважали хлопці – 65,0 % (n = 26) і 62,5 % (n = 25) відповідно; у групі 2 – дівчата (75 %, n = 30). Найбільша частка недоношених дітей, а отже і передчасних пологів – у групі 1 (40 %, n = 16). Ускладнення новонароджених найчастіше виявляли у групі 1 – 45 % (n = 18). У групі 3 зафіксовано один випадок неонатальної смерті (2,5 %).

На наступному етапі дослідження оцінили кореляційний зв'язок між шкалами тривожності та станом новонародженого (його зрілість), результати наведено в таблиці 6 і на рис. 1. Виявлено помірні прямі кореляційні зв'язки між показниками субшкали вторгнення IES-R у групі 1 і станом новонародженого ( $r = 0,5$ ,  $p \leq 0,05$ ). Між показниками субшкали уникнення IES-R у групі 2 і станом новонародженого встановлено зворотні помірні кореляційні зв'язки ( $r = -0,5$ ,  $p \leq 0,05$ ). Прямі слабкі кореляційні зв'язки виявили між показниками PSM-25 у групі 3 і станом новонародженого ( $r = 0,36$ ,  $p \leq 0,05$ ). Решта кореляційних зв'язків існують лише при  $r \geq 0,05$ . Це означає, що імовірність отримати різницю між групами дослідження випадково є доволі високою.

## Обговорення

Високі рівні реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілберґера–Ханіна, які переважали у групі 1 (вагітні з ХАГ), імовірно, взаємно пов'язані. Відомо, що особистісна тривожність характеризує індивідуальну особливість організму реагувати на стрес, а отже реактивна тривожність (гостра реакція на певну подію) буде в таких жінок вищою. Крім того, реактивна тривожність може бути підвищена внаслідок наявності у вагітних догестаційних ГР, що є додатковим стресовим фактором і потребує постійного контролю ще до настання вагітності.

Оцінюючи результати шкали IES-R, визначили, що високий рівень за субшкалою вторгнення в жінок з усіх груп дослідження міг бути зумовлений власне вагітністю як стресовим фактором. Найвищий рівень зафіксовано у жінок із ГГ та у пацієток без ГР. Це дає підстави припустити, що причиною тривожності як реакції на гостру подію є зміни, які відбуваються саме під час вагітності, а не були до неї. За субшкалою уникнення одержали зіставні результати: вагітність могла бути причиною перенапруження психологічних механізмів захисту. Проте переважання у групі жінок із ГГ дає підстави припустити, що високий артеріальний тиск після 20 тижнів вагітності є одним із факторів, що сприяють активації механізмів уникнення тривожності. Результати за субшкалою фізіологічного збудження показали: ГР (до вагітності або ті, що виникли під час вагітності) спричиняли активацію вегетативної нервової системи з розвитком гіперреакції організму. У жодної з обстежених не зафіксували високий рівень стресу за

PSM-25, а отже жінки не відчували психічного дискомфорту, що потребувало застосування широкого спектра методів для його зниження.

Під час вагітності більшість ускладнень зафіксовано у групі 1. Це підтверджує вплив високого артеріального тиску, що діагностований ще до вагітності.

Найбільший відсоток кесаревого розтину визначили у групі жінок із ХАГ. У цій групі також зафіксовано найбільшу кількість передчасних пологів і найбільшу частку ускладнень у новонароджених. Зробили висновок, що саме ХАГ як негативний чинник впливає на завершення вагітності.

Результати дослідження, що здійснили, як і дані наукової літератури [6, 7, 8], підтверджують: вагітність сама по собі є стресовим фактором і може суттєво впливати на формування тривожності різних рівнів, що часто зумовлено фізіологічними та психоемоційними змінами в організмі. Крім того, ХАГ і високий рівень тривожності погіршують перебіг та завершення вагітності. Підвищений рівень тривожності може спричинити розвиток ГРВ [20], що також ускладнює перебіг вагітності.

## Висновки

1. Підвищений рівень тривожності у вагітних може негативно впливати на стан їхнього здоров'я та на розвиток плода.
  2. Наявність додаткових гіпертензивних розладів під час вагітності може суттєво ускладнити перебіг вагітності, збільшуючи ризик передчасних пологів і розвитку ускладнень у новонароджених.
  3. Коефіцієнт кореляції Пірсона між рівнями тривожності та зрілістю новонароджених свідчить про взаємозв'язок між психоемоційним станом вагітної та терміном розродження.
  4. Доцільно завчасно оцінювати психоемоційний стан жінок, залучати вузьких спеціалістів, розробляти та вживати комплекс психопрофілактичних заходів для підвищення нервово-психічної стійкості у вагітних і зменшення частки негативних перинатальних наслідків.
- Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні дослідження впливу стресорних факторів на перебіг і завершення вагітності з залученням більшої когорти жінок із гіпертензивними розладами, а також в оцінюванні перебігу та завершення їхньої вагітності в умовах важкого психосоціального стресу; крім того, необхідно розробити комплекс психопрофілактичних заходів для таких пацієток.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 21.10.2024

## Відомості про автора:

Гусева А. Є., молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0003-3785-8425

**Information about the author:**

Husieva A. Ye., MD, Junior Researcher of the Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

**References**

- World Health Organization. Stress [Internet]. World Health Organization. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress>
- Dunkel Schetter C, Rahal D, Ponting C, Julian M, Ramos I, Hobel CJ, et al. Anxiety in pregnancy and length of gestation: Findings from the healthy babies before birth study. *Health Psychol.* 2022;41(12):894-903. doi: [10.1037/hea0001210](https://doi.org/10.1037/hea0001210)
- Wu Y, De Asis-Cruz J, Limperopoulos C. Brain structural and functional outcomes in the offspring of women experiencing psychological distress during pregnancy. *Mol Psychiatry.* 2024;29(7):2223-40. doi: [10.1038/s41380-024-02449-0](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02449-0)
- Sun Y, He X, Gu X, Yang X. Risk factors of positive depression screening during the third trimester of pregnancy in a Chinese tertiary hospital: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):824. doi: [10.1186/s12888-023-05343-1](https://doi.org/10.1186/s12888-023-05343-1)
- Guo J, Li X, He J, Ai M, Gan Y, Zhang Q, et al. A propensity score matching study: The prevalence of mental health problems among pregnant women at first antenatal care increased in Chongqing during the first wave of the COVID-19 pandemic. *Front Public Health.* 2023;11:1142461. doi: [10.3389/fpubh.2023.1142461](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1142461)
- Nóblega M, Retiz O, Nuñez Del Prado J, Bartra R. Maternal Stress Mediates Association of Infant Socioemotional Development with Perinatal Mental Health in Socioeconomically Vulnerable Peruvian Settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(7):844. doi: [10.3390/ijerph21070844](https://doi.org/10.3390/ijerph21070844)
- Monk C, Webster RS, McNeil RB, Parker CB, Catov JM, Greenland P, et al. Associations of perceived prenatal stress and adverse pregnancy outcomes with perceived stress years after delivery. *Arch Womens Ment Health.* 2020;23(3):361-9. doi: [10.1007/s00737-019-00970-8](https://doi.org/10.1007/s00737-019-00970-8)
- Tanpradit K, Kaewkiattikun K. The Effect of Perceived Stress During Pregnancy on Preterm Birth. *Int J Womens Health.* 2020;12:287-93. doi: [10.2147/IJWH.S239138](https://doi.org/10.2147/IJWH.S239138)
- Keramat A, Malary M, Moosazadeh M, Bagherian N, Rajabi-Shakib MR. Factors influencing stress, anxiety, and depression among Iranian pregnant women: the role of sexual distress and genital self-image. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):87. doi: [10.1186/s12884-021-03575-1](https://doi.org/10.1186/s12884-021-03575-1)
- Huffhines L, Coe JL, Busuito A, Seifer R, Parade SH. Understanding links between maternal perinatal posttraumatic stress symptoms and infant socioemotional and physical health. *Infant Ment Health J.* 2022;43(3):474-92. doi: [10.1002/imhj.21985](https://doi.org/10.1002/imhj.21985)
- Araji S, Griffin A, Kassahun-Yimer W, Dixon L, Spencer SK, Belk S, et al. No association between perinatal mood disorders and hypertensive pregnancies. *Front Psychiatry.* 2022;13:898003. doi: [10.3389/fpsyt.2022.898003](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.898003)
- Steetskamp J, Treiber L, Roedel A, Thimmel V, Hasenburger A, et al. Post-traumatic stress disorder following childbirth: prevalence and associated factors—a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(5):1531-7. doi: [10.1007/s00404-022-06460-0](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06460-0)
- Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(8):e010931. doi: [10.1161/CIRCIMAGING.120.010931](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931)
- Ebong IA, Quesada O, Fonkoue IT, Mattina D, Sullivan S, Oliveira GM, et al. The Role of Psychosocial Stress on Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84(3):298-314. doi: [10.1016/j.jacc.2024.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.016)
- Guo H, Zheng L, Xu H, Pang Q, Ren Z, Gao Y, et al. Neurobiological Links between Stress, Brain Injury, and Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:8111022. doi: [10.1155/2022/8111022](https://doi.org/10.1155/2022/8111022)
- Luger RK, Kight BP. Hypertension In Pregnancy. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5. doi: [10.1097/AOG.0000000000003892](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892)
- Febres-Cordero DA, Young BC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Neoreviews.* 2021;22(11):e760-e766. doi: [10.1542/neo.22-11-e760](https://doi.org/10.1542/neo.22-11-e760)
- Xing S, Wan L, Fu A, Liu W, Lin L, Wang C, et al. Correlation analysis of stress and family function and coping modes in pregnant women with pregnancy-induced hypertension syndrome. *Ann Palliat Med.* 2021;10(11):11688-94. doi: [10.21037/apm-21-2662](https://doi.org/10.21037/apm-21-2662)
- Holland C, Richmond MM. Advocating for Interventions When Depression Complicates Preeclampsia. *Nurs Womens Health.* 2022;26(2):152-60. doi: [10.1016/j.nwh.2022.01.010](https://doi.org/10.1016/j.nwh.2022.01.010)
- Chapuis-de-Andrade S, Moret-Tatay C, de Paula TA, Irigaray TQ, Antonello ICF, da Costa BE. Psychological factors and coping strategies in pregnancies complicated by hypertension: A cluster-analytic approach. *J Affect Disord.* 2022;296:89-94. doi: [10.1016/j.jad.2021.09.049](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.049)
- Wallace K, Bowles T, Griffin A, Robinson R, Solis L, Railey T, et al. Evidence of Anxiety, Depression and Learning Impairments following Prenatal Hypertension. *Behav Sci (Basel).* 2022;12(2):53. doi: [10.3390/bs12020053](https://doi.org/10.3390/bs12020053)
- Novelia S, Rukmaini, Puspita Sari E. Stress Levels and Pre-Eclampsia in Pregnancy. *Health and Technology Journal (HTechJ).* 2024;2(1):83-8. doi: [10.53713/htechj.v2i1.135](https://doi.org/10.53713/htechj.v2i1.135)
- Zhyvetska-Denysova AA, Tkachenko VB, Vorobiova II. [Psychological components of miscarriage. Ways to overcome]. *Zaporozhye medical journal.* 2021;23(3):348-55. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2021.3.208711](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.208711)
- Pascal R, Casas I, Genero M, Nakaki A, Youssef L, Larroya M, et al. Maternal Stress, Anxiety, Well-Being, and Sleep Quality in Pregnant Women throughout Gestation. *J Clin Med.* 2023;12(23):7333. doi: [10.3390/jcm12237333](https://doi.org/10.3390/jcm12237333)
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period»] Order dated 2022 Jan 24 No. 151 [Internet]. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022\\_151\\_ykp-md\\_giprozlvagitn.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ykp-md_giprozlvagitn.pdf)
- Movchan OV, Yanishen IV, Biriukov VO. Psychoemotional tension as a factor affecting the use of complete removable plastic prosthesis. In: Perspectives of world science and education. Abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Osaka, Japan: CPN Publishing Group; 2020. p. 111-6. Available from: <https://repo.knm.edu.ua/handle/123456789/27488>
- Yarosh N, Artiukhova V, Panchenko V, Fera S, Prykhodko D. Stress-Coping Behavior of the Individual as a Psychological Problem in the Context of the Application of Sanogenic Health Thinking. *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience.* 2021;12(1):183-201. doi: [10.18662/brain/12.1/178](https://doi.org/10.18662/brain/12.1/178)
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Caesarean section»]. Order dated 2022 Jan 5 No. 8 [Internet]. Available from: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35438-dn\\_8\\_05\\_01\\_2022\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35438-dn_8_05_01_2022_dod.pdf)

# Емоційне вигорання у медичних працівників центру нейрохірургії: аналіз поширеності, структури і факторів ризику

А. В. Регуш<sup>1</sup>A,B,C,D, М. В. Маркова<sup>1</sup>\*2,A,E,F, В. А. Плехов<sup>1</sup>2,A,C, Т. П. Яворська<sup>1</sup>3,A,C

<sup>1</sup>КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», Україна, <sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна,

<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 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:

емоційне вигорання, нейрохірургія, медичні працівники, ментальне здоров'я, психологія.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 476-480

\*E-mail:  
markova.md.professor@gmail.com

**Мета роботи** – встановити поширеність і фактори ризику станів емоційного вигорання у медичних працівників центру нейрохірургії.

**Матеріали і методи.** Протягом 2022–2024 років на базі Центру рентгеноваскулярної нейрохірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1» здійснили проспективне дослідження за участю співробітників центру, які залучені до ургентної допомоги хворим на гострий ішемічний інсульт, зокрема виконують механічну тромбектомію тромботичних оклюзій. Середній вік у вибірці становив 32,2 ± 5,8 року; структура за статтю – 40 (80,0 %) чоловіків і 10 (20,0 %) жінок. Під час дослідження використали клініко-психопатологічний, психодіагностичний і статистичний методи. Психодіагностичний метод реалізовано шляхом використання Опитувальника емоційного вигорання за методикою К. Маслач (Maslach Burnout Inventory (MBI) за С. Maslach et al., 1997).

**Результати.** Встановили, що стан медичних працівників центру нейрохірургії не впливає на вираженість жодного з компонентів емоційного вигорання ( $p > 0,05$ ). Статистично значущі відмінності поширеності високих показників компонентів емоційного вигорання виявили між групами медичних працівників, які мають різну спеціалізацію. Так, встановили, що робота у центрі на посаді нейрохірурга достовірно асоціюється з високими показниками за такими компонентами, як «Емоційне виснаження» ( $p = 0,04$ ) та «Деперсоналізація» ( $p = 0,006$ ). Встановлено також прямий кореляційний зв'язок між загальним трудовим стажем, стажем роботи у центрі нейрохірургії, кількістю робочих годин на місяць та інтенсивністю проявів емоційного вигорання в обстеженого контингенту.

**Висновки.** Встановлено поширеність емоційного вигорання серед медичних працівників центру нейрохірургії за різними компонентами: «Емоційне виснаження» – 52,0 %, «Деперсоналізація» – 40,0 %, «Редукція особистих досягнень» – 50,0 %. Це свідчить про високий рівень стресу, який негативно позначається на ментальному здоров'ї обстеженого контингенту. Ризик розвитку емоційного вигорання серед осіб, залучених до дослідження, підвищувався зі збільшенням робочого навантаження, робочого стажу та стажу роботи у центрі. Абсолютний фактор ризику емоційного вигорання – робота на посаді лікаря-нейрохірурга. Перспективним є розроблення психотерапевтичних заходів, що спрямовані на подолання проявів емоційного вигорання у медичних працівників і підвищення їхньої стійкості до стресових умов роботи центру нейрохірургії.

## Keywords:

emotional burnout, neurosurgery, medical professionals, mental health, psychology.

Zaporozhye Medical Journal.  
2024;26(6):476-480

## Emotional burnout among medical staff of a neurosurgery center: analysis of prevalence, structure and risk factors

A. V. Rehus, M. V. Markova, V. A. Pliekhov, T. P. Yavorska

**Aim.** To determine the prevalence and risk factors of emotional burnout among medical workers of a neurosurgery center.

**Materials and methods.** In 2022–2024, a prospective study of the medical staff involved in emergency care for patients with acute ischemic stroke, in particular mechanical thrombectomy, was conducted at the Center for X-ray Endovascular Neurosurgery of Kyiv City Clinical Hospital No. 1. The mean age of the sample was 32.2 ± 5.8 years. The sex structure was: 40 (80.0 %) men and 10 (20.0 %) women. The clinical-psycho-pathological, psychodiagnostic and statistical methods were used. The psychodiagnostic method was implemented by using the Maslach Burnout Inventory (MBI, C. Maslach et al., 1997).

**Results.** It has been determined that such a criterion as the sex of neurosurgery center medical staff did not affect the severity of any component of emotional burnout ( $p > 0.05$ ). Statistically significant differences in the prevalence of high rates of emotional burnout components have been found between groups of medical staff with different specializations. Namely, it has been revealed that working in the center as a neurosurgeon was significantly associated with high rates of such components as "Emotional exhaustion" ( $p = 0.04$ ) and "Depersonalization" ( $p = 0.006$ ). A direct correlation has also been established between the total work experience, length of service at the neurosurgery center and the number of working hours per month with the intensity of emotional burnout manifestations in the selected contingent of individuals.

**Conclusions.** The prevalence of emotional burnout among medical staff of the neurosurgery center has been established for various components of this phenomenon: "Emotional exhaustion" – 52.0 %, "Depersonalization" – 40.0 %, "Reduction of personal achievements" – 50.0 %, indicating a high level of stress and negatively affecting the mental health of the selected contingent. The risk for developing emotional burnout among the medical staff rises with increasing workload, length of service and work experience at the center. An absolute risk factor for emotional burnout is a neurosurgical practice. The development of psychotherapeutic measures aimed at overcoming the manifestations of emotional burnout in medical workers and increasing their resilience to stressful working conditions of the neurosurgery center is promising.



Явище професійного вигорання неодноразово ставало предметом наукового пошуку багатьох дослідників у галузі психіатрії, психології та психотерапії [1,2,3]. Працівники системи охорони здоров'я привертають особливу увагу як найбільш схильні до розвитку таких станів [4,5]. Розрізняють специфічні для таких фахівців фактори ризику:

- безпосередньо пов'язані з роботою: необхідність витратити багато часу на адміністративну та бюрократичну роботу, напружений робочий графік із частими нічними чергуваннями, залученість до надання ургентної медичної допомоги, слабка організація робочого процесу, обмежені можливості професійного розвитку, низький рівень соціальної підтримки (з боку керівництва, колег), робота з великою кількістю пацієнтів (зокрема хворих на невиліковні захворювання), в окремих випадках – недоступність психологічної допомоги тощо;

- зумовлені соціально-демографічними факторами: жіноча стать, молодий вік, наявність дітей, немедичний фах партнера, високі витрати на власну освіту, відчуття дискримінації в суспільстві та колективі (зокрема за ознакою статі), вузьке коло спілкування;

- спричинені індивідуальною психологічною реактивністю: низький рівень соціальної активності, схильність до збудливих, агресивних або інтровертованих і тривожних реакцій, авторитарність, низька самооцінка, крайні варіанти порушення емпатії (надмірна або повністю відсутня), педантизм, низький рівень професійної мотивації тощо [6,7,8].

Абсолютну більшість факторів ризику формування станів професійного вигорання у медичних працівників можна виявити у співробітників нейрохірургічного відділення [9,10,11]. Разом із тим, закономірності формування та клінічні особливості психічних розладів, що пов'язані з професійною діяльністю, у неврологів, нейрохірургів, лікарів-рентгенологів, середнього медичного персоналу та інших спеціалістів, які залучені до надання ургентної допомоги хворим на гострий ішемічний інсульт, висвітлено в науковій літературі недостатньо.

## Мета роботи

Встановити поширеність і фактори ризику станів емоційного вигорання у медичних працівників центру нейрохірургії.

## Матеріали і методи дослідження

Протягом 2022–2024 років на базі Центру рентгеноваскулярної нейрохірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1» здійснили проспективне дослідження за участю співробітників центру, які залучені до ургентної допомоги хворим на гострий ішемічний інсульт, зокрема виконують механічну тромбектомію тромботичних оклюзій. У дослідженні взяли участь 50 спеціалістів: 6 нейрохірургів, 12 неврологів, 4 рентгенологів, 6 анестезіологів і 20 операційних медичних сестер. Середній вік у вибірці обстежених становив  $32,2 \pm 5,8$  року; структура за статтю – 40 (80,0 %) чоловіків і 10 (20,0 %) жінок. Під час дослідження використали клініко-психопатологічний, психодіагностичний і статистичний методи. Психодіагностичний метод реалізовано шляхом використання

Опитувальника емоційного вигорання за методикою К. Маслач (Maslach Burnout Inventory (MBI) за С. Maslach et al., 1997) [12].

Статистично результати опрацювали, застосувавши критерій  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2$ ) з поправкою Єйтса (для якісних даних у нечисленних вибірках). Силу кореляції кількісних показників ( $r$ ) визначено методом Спірмана та інтерпретовано за шкалою Чертока. Достовірними вважали відмінності, для яких значення критерію не перевищувало критичне при рівні значущості  $p < 0,05$ . Під час статистичного аналізу даних застосували стандартні пакети прикладної програми Microsoft Office Excel 2016.

## Результати

У результаті аналізу поширеності явищ емоційного вигорання за методикою MBI серед контингенту дослідження встановили: низькі показники за компонентом «Емоційне виснаження» (діапазон від 0 до 15 балів) мали 6 (12,0 %) осіб, середні (від 16 до 24 балів) – 18 (36,0 %), високі (25 балів і більше) – 26 (52,0 %) анкетованих. Щодо вираженості патологічних проявів за критерієм «Деперсоналізація» встановили: 17 (34,0 %) осіб мали низькі показники (від 0 до 5 балів), 13 (26,0 %) – середні (від 6 до 10 балів), 20 (40,0 %) учасників – високі (11 балів і більше). Показники за компонентом «Редукція особистих досягнень» відповідали низькому рівню (37 балів і більше) у 6 (12,0 %) осіб, середньому (від 31 до 36 балів) – у 19 (38,0 %), низькому (від 0 до 30 балів) – у 25 (50,0 %) опитаних. Детальний аналіз компонентів емоційного вигорання залежно від статі, спеціалізації (фаху), загального трудового стажу, досвіду роботи у центрі нейрохірургії та кількості робочих годин на місяць наведено у *таблиці 1*.

Для визначення факторів ризику виникнення станів емоційного виснаження у медичних працівників центру нейрохірургії окремо вивчили вплив пулу якісних (стать, спеціалізація) і кількісних факторів (загальний трудовий стаж, стаж роботи у центрі нейрохірургії та кількість робочих годин на місяць). Для зручності оцінювання впливу якісних факторів діагностичний ценз для кожного з компонентів емоційного вигорання обрали на рівні умовно високих значень:  $\geq 25$  балів – «Емоційне виснаження»,  $\geq 11$  балів – «Деперсоналізація»,  $\leq 30$  балів – «Редукція особистих досягнень». У *таблиці 2* наведено результати статистичного аналізу якісних показників вибірки.

Встановили, що стать медичних працівників центру нейрохірургії не впливає на вираженість жодного з компонентів емоційного вигорання ( $p > 0,05$ ), її не можна визначати як прогностичний фактор. Статистично значущі відмінності за поширеністю високих показників компонентів емоційного вигорання зафіксовано між групами медичних працівників, які мають різні спеціалізації. Так, виявили, що робота в центрі на посаді нейрохірурга достовірно асоціювалася з високими показниками за такими компонентами, як «Емоційне виснаження» ( $p = 0,04$ ) та «Деперсоналізація» ( $p = 0,006$ ). Разом із тим, робота на посаді середнього медичного персоналу вірогідно асоціювалася з нижчими показниками за названими компонентами ( $p = 0,005$  і  $p = 0,008$  відповідно). Зауважимо, що жоден з аналізованих якісних факторів істотно не впливав на такий компонент емоційного вигорання, як «Редукція особистих досягнень».

**Таблиця 1.** Поширеність компонентів емоційного вигорання в обстеженого контингенту медичних працівників (за MBI), n (%)

Критерій		Емоційне виснаження			Деперсоналізація			Редукція особистих досягнень		
		Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень	Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень	Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
Стать	Чоловіки, n = 40	6 (15,0 %)	11 (27,5 %)	23 (57,5 %)	14 (35,0 %)	9 (22,5 %)	17 (42,5 %)	3 (7,5 %)	15 (37,5 %)	22 (55,0 %)
	Жінки, n = 10	0	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	3 (30,0 %)	4 (40,0 %)	3 (30,0 %)	3 (30,0 %)	4 (40,0 %)	3 (30,0 %)
Фах	Неврологія, n = 12	1 (8,3 %)	3 (25,0 %)	8 (66,7 %)	3 (25,0 %)	3 (25,0 %)	6 (50,0 %)	0	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)
	Нейрохірургія, n = 6	0	0	6 (100,0 %)	0	0	6 (100,0 %)	0	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
	Анестезіологія, n = 6	0	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)	0	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
	Рентгенологія, n = 4	1 (25,5 %)	1 (25,5 %)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,5 %)	1 (25,5 %)	0	1 (25,5 %)	3 (75,0 %)
	Фізіотерапія, n = 2	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0	1 (50,0 %)	0	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0	1 (50,0 %)
	Середній медичний персонал, n = 20	3 (15,0 %)	12 (60,0 %)	5 (25,0 %)	9 (45,0 %)	8 (40,0 %)	3 (15,0 %)	5 (25,0 %)	7 (35,5 %)	8 (40,0 %)
	Загальний стаж роботи	≤5 років, n = 31	6 (19,4 %)	16 (51,6 %)	9 (29,0 %)	16 (51,6 %)	9 (29,0 %)	6 (19,4 %)	5 (16,1 %)	11 (35,5 %)
	6–10 років, n = 6	0	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	4 (66,6 %)	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)	2 (33,3 %)
	11–15 років, n = 8	0	0	8 (100,0 %)	0	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	0	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)
	≥16 років, n = 5	0	0	5 (100,0 %)	0	0	5 (100,0 %)	0	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)
Стаж роботи у центрі нейрохірургії	≤5 років, n = 38	6 (15,8 %)	18 (47,4 %)	14 (36,8 %)	17 (44,7 %)	10 (26,3 %)	11 (28,9 %)	6 (15,8 %)	15 (39,5 %)	17 (44,7 %)
	6–10 років, n = 5	0	0	5 (100,0 %)	0	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	0	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)
	11–15 років, n = 5	0	0	5 (100,0 %)	0	0	5 (100,0 %)	0	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)
	≥16 років, n = 2	0	0	2 (100,0 %)	0	0	2 (100,0 %)	0	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)
Кількість робочих годин на місяць	≤160 годин, n = 34	6 (17,6 %)	17 (50,0 %)	11 (32,4 %)	15 (44,1 %)	12 (26,3 %)	7 (28,9 %)	8 (15,8 %)	14 (39,5 %)	14 (44,7 %)
	161–200 годин, n = 8	0	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	5 (62,5 %)	0	2 (25,0 %)	6 (78,0 %)
	201–240 годин, n = 6	0	0	6 (100,0 %)	0	0	6 (100,0 %)	0	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)
	≥240 годин, n = 2	0	0	2 (100,0 %)	0	0	2 (100,0 %)	0	0	2 (100,0 %)

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз вираженості компонентів емоційного вигорання за критеріями статі та спеціалізації контингенту медичних працівників (за MBI)

Критерій	Емоційне виснаження, $\chi^2$ (p)	Деперсоналізація, $\chi^2$ (p)	Редукція особистих досягнень, $\chi^2$ (p)	
Стать	1,45 (0,23)	0,13 (0,71)	1,13 (0,29)	
Спеціалізація (фах)	Неврологія	0,70 (0,4)	0,01 (0,96)	2,74 (0,09)
	Нейрохірургія	4,3 (0,04)*	7,58 (0,006)*	1,70 (0,19)
	Анестезіологія	1,45 (0,23)	0,01 (0,93)	1,70 (0,19)
	Рентгенологія	0,19 (0,66)	0,01 (0,91)	0,27 (0,6)
	Фізіотерапія	0,61 (0,43)	0,2 (0,65)	0,52 (0,47)
	Середній медичний персонал	8,02 (0,005)*	7,03 (0,008)*	0,75 (0,39)

\*: статистично значущі розбіжності ( $p < 0,05$ ) за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

**Таблиця 3.** Кореляційний аналіз вираженості компонентів емоційного вигорання та показників загального трудового стажу, стажу роботи у центрі нейрохірургії та кількості робочих годин на місяць в обстеженого контингенту медичних працівників (за MBI)

Критерій	Емоційне виснаження, r	Деперсоналізація, r	Редукція особистих досягнень, r
Загальний стаж роботи	+0,73*	+0,60*	-0,33*
Стаж роботи у центрі нейрохірургії	+0,73*	+0,63*	-0,31*
Кількість робочих годин на місяць	+0,67*	+0,52*	-0,44*

\*:  $p < 0,05$ .

У таблиці 3 наведено результати дослідження рівня кореляції між вираженістю компонентів емоційного вигорання та кількісними показниками вибірки. Згідно з результатами дослідження, між вираженістю психопатологічних проявів за компонентом «Емоційне виснаження» та загальним стажом роботи, стажом роботи у центрі нейрохірургії встановлено сильний кореляційний зв'язок ( $r = +0,73$ ,  $p < 0,05$ ). Достовірним також є прямий зв'язок цього компонента з кількістю робочих годин на місяць, але його сила є середньою ( $r = +0,67$ ,  $p < 0,05$ ). Між вираженістю психопатологічних проявів за компонентом «Деперсоналізація» і загальним стажом роботи, стажом роботи у центрі нейрохірургії, кількістю робочих годин на місяць виявлено прямий

кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = +0,6$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = +0,63$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = +0,52$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Між вираженістю показників за компонентом «Редукція особистих досягнень» і загальним стажом роботи, стажом роботи у центрі нейрохірургії, кількістю робочих годин на місяць встановлено зворотний кореляційний зв'язок помірної сили ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Дані, які одержали щодо напряму кореляційного зв'язку, для коректної інтерпретації необхідно інвертувати, оскільки показники вираженості психопатологічних проявів, що вивчали в межах критерію «Редукція особистих досягнень», знаходяться у зворотній залежності щодо балів, які їх оцінюють.

Зауважимо, що високі показники вираженості психопатологічних проявів у рамках компонентів емоційного вигоряння у лікарів-нейрохірургів треба пов'язувати не лише з особливостями професії та колом обов'язків, які покладені на фахівців, але і з тим, що саме ці спеціалісти (у межах дослідження, що здійснили) мають найбільший загальний стаж роботи, стаж роботи в умовах центру нейрохірургії та найбільшу кількість робочих годин на місяць. Відносно низькі показники емоційного вигоряння, що зафіксовані в середнього медичного персоналу центру, зумовлені гетерогенністю цієї групи працівників за критеріями частоти чергувань та безпосередньої участі у хірургічних втручаннях.

## Обговорення

Результати, які одержали, збігаються з даними досліджень, що присвячені порушеній темі. Так, праця Л. Бегази присвячена психологічним особливостям емоційного вигоряння лікарів різних спеціальностей [4]. Авторка здійснила дослідження за допомогою Опитувальника емоційного вигоряння за методикою К. Маслач. У результаті встановлено поширеність різних компонентів емоційного вигоряння у середньому на рівні майже 50 %. Дослідниця зауважила, що спеціалісти, які надають екстрену медичну допомогу (медицина невідкладних станів, анестезіологи, нейрохірурги тощо), більш схильні до виникнення емоційного виснаження, оскільки у цій групі аналізований показник був високим у 63 % респондентів [4].

У дослідженні Н. О. Теренди та співавт. встановлено значну поширеність професійного вигоряння серед лікарів [13]. Науковці визначили його як одну з провідних проблем у вітчизняній системі охорони здоров'я. Автори зробили висновок, що одним із факторів ризику виникнення ментальних проблем, асоційованих із професійним стресом, є високі показники смертності серед пацієнтів відділення, і, на жаль, це є доволі частим у нейрохірургічній практиці. Крім того, дослідники показали, що жіноча стать і менший вік, а отже і стаж роботи є предриспозитивними факторами для виникнення станів професійного вигоряння [13]. Це дещо суперечить результатам, що одержали під час нашого дослідження. Такі розбіжності можна пояснити специфічними умовами праці в центрі нейрохірургії, що суттєво відрізняються від умов роботи інших закладів з надання медичної допомоги.

Цей висновок підтверджують метааналізи, які здійснили I. Zaed et al. [14, 15]. Праці цих науковців присвячено визначенню особливостей проявів професійного вигоряння серед нейрохірургів-практиків і нейрохірургів-резидентів – молодих спеціалістів, які перебувають на етапі отримання відповідної лікарської ліцензії. Проаналізувавши шість великих досліджень із загальною кількістю респондентів понад 3000, автори зробили висновок, що явища вигоряння зафіксовані у 45,4 % молодих лікарів і у 51,1 % лікарів, які мали тривалу практику [14, 15].

Підвищений ризик виникнення станів професійного вигоряння серед спеціалістів нейрохірургічного профілю також підтверджують М. Т. Neal та М. К. Lyons [16]. Автори встановили, що поширеність цих станів серед лікарів-нейрохірургів варіює від 27 % до 57 %. Серед факторів, що їх спричиняють, дослідники визначили

гостроту станів пацієнтів нейрохірургічних відділень, високий ризик виникнення вторинних (нерідко ятрогенних) ускладнень і високу адміністративну відповідальність. Дослідники зробили висновок, що вирішенню цієї проблеми сприятимуть психоосвітні заходи, спрямовані на подолання проявів професійного вигоряння та підвищення стійкості до стресових ситуацій, на всіх етапах кар'єри спеціалістів [16].

## Висновки

1. Встановлено поширеність емоційного вигоряння серед медичних працівників центру нейрохірургії за різними компонентами: «Емоційне виснаження» – 52,0 %, «Деперсоналізація» – 40,0 %, «Редукція особистих досягнень» – 50,0 %. Це свідчить про високий рівень стресу, який негативно позначається на ментальному здоров'ї обстеженого контингенту.

2. Ризик розвитку емоційного вигоряння серед осіб, залучених до дослідження, підвищувався зі збільшенням робочого навантаження, робочого стажу та стажу роботи у центрі. Абсолютний фактор ризику емоційного вигоряння – робота на посаді лікаря-нейрохірурга.

3. Перспективним є розроблення психотерапевтичних заходів, що спрямовані на подолання проявів емоційного вигоряння у медичних працівників і підвищення їхньої стійкості до стресових умов роботи центру нейрохірургії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні рівня професійної дезадаптації медичних працівників для розроблення заходів психотерапевтичної корекції станів професійного вигоряння.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 13.09.2024

Схвалено до друку / Accepted: 24.09.2024

## Відомості про авторів:

Регуш А. В., канд. мед. наук, керівник Центру рентгеноваскулярної нейрохірургії, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», Україна.

ORCID ID: 0009-0000-6679-6767

Маркова М. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сексології, психотерапії та медичної психології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0726-4925

Плехов В. А., PhD, асистент каф. сексології, психотерапії та медичної психології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6884-0151

Яворська Т. П., д-р мед. наук, доцент, професор каф. променевої діагностики факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-1411-0161

## Information about the authors:

Rehush A. V., MD, PhD, Head of the Center of X-ray Endovascular Neurosurgery, Kyiv City Clinical Hospital No. 1, Ukraine.

Markova M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Sexology, Psychotherapy and Medical Psychology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Pliekhov V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Sexology, Psychotherapy and Medical Psychology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Yavorska T. P., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## References

1. Assonov D. [Emotional burnout of healthcare professionals: models, risk factors and protective factors]. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2021;6(2):e0602295. Ukrainian. doi: [10.26766/pmgp.v6i2.295](https://doi.org/10.26766/pmgp.v6i2.295)
2. Richards AE, Curley KL, Zhang N, Bendok BR, Zimmerman RS, Patel NP, et al. Burnout and Emotional Intelligence in Neurosurgical Advanced Practice Providers Across the United States: A Cross-Sectional Analysis. *World Neurosurg*. 2021;155:e335-44. doi: [10.1016/j.wneu.2021.08.066](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.08.066)
3. Yu J, Zou F, Sun Y. Job satisfaction, engagement, and burnout in the population of orthopedic surgeon and neurosurgeon trainees in mainland China. *Neurosurg Focus*. 2020;48(3):E3. doi: [10.3171/2019.12.FOCUS19830](https://doi.org/10.3171/2019.12.FOCUS19830)
4. Beheza L. Psykholohichni osoblyvosti emotsiinoho vyhorannia likariv. *Psychological perspectives*. 2020;36:37-48. doi: [10.29038/2227-1376-2020-36-37-48](https://doi.org/10.29038/2227-1376-2020-36-37-48)
5. Mackel CE, Nelton EB, Reynolds RM, Fox WC, Spiotta AM, Stippler M. A Scoping Review of Burnout in Neurosurgery. *Neurosurgery*. 2021;88(5):942-54. doi: [10.1093/neuros/nyaa564](https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa564)
6. Naumenko H. [From burnout to involvement of medical staff. Strategies for successful creation of an effective organizational culture in a medical institution (practical cases of the Mayo Clinic)]. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2020;5(2). Available from: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/238>
7. Senturk JC, Melnitchouk N. Surgeon Burnout: Defining, Identifying, and Addressing the New Reality. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(6):407-14. doi: [10.1055/s-0039-1692709](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692709)
8. Khan R, Hodges BD, Martimianakis MA. When I say ... burnout. *Med Educ*. 2023;57(8):704-5. doi: [10.1111/medu.15088](https://doi.org/10.1111/medu.15088)
9. Berardo L, Gerges C, Wright J, et al. Assessment of burnout prevention and wellness programs for US-based neurosurgical faculty and residents: a systematic review of the literature. *J Neurosurg*. 2020;135(2):392-400. doi: [10.3171/2020.6.JNS201531](https://doi.org/10.3171/2020.6.JNS201531)
10. Romito BT, Okoro EN, Ringqvist JRB, Goff KL. Burnout and Wellness: The Anesthesiologist's Perspective. *Am J Lifestyle Med*. 2020;15(2):118-25. Published 2020 Mar 15. doi: [10.1177/1559827620911645](https://doi.org/10.1177/1559827620911645)
11. Shakir HJ, McPheeters MJ, Shailwani H, Pittari JE, Reynolds RM. The Prevalence of Burnout Among US Neurosurgery Residents. *Neurosurgery*. 2018;83(3):582-90. doi: [10.1093/neuros/nyx494](https://doi.org/10.1093/neuros/nyx494)
12. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory: Third edition*. In: . Zalaquett P, Wood RJ, editors. Lanham (US): Scarecrow Press Inc; 1997. p. 191-218.
13. Terenda NO, Pavliv TB, Terenda OA. Profesiine vyhorannia – odna z nevyryshenykh problem systemy okhorony zdorovia. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2021;2:29-33. doi: [10.11603/1681-2786.2021.2.12377](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2021.2.12377)
14. Zaed I, Jaaidane Y, Chibbaro S, Tinteri B. Burnout Among Neurosurgeons and Residents in Neurosurgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *World Neurosurg*. 2020;143:e529-34. doi: [10.1016/j.wneu.2020.08.005](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.005)
15. Zaed I, Chibbaro S. In Reply to the Letter to the Editor Regarding "Burnout Among Neurosurgeons and Residents in Neurosurgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature". *World Neurosurg*. 2022;164:479. doi: [10.1016/j.wneu.2022.06.011](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.06.011)
16. Neal MT, Lyons MK. Burnout and work-life balance in neurosurgery: Current state and opportunities. *Surg Neurol Int*. 2020;11:456. doi: [10.25259/SNI\\_736\\_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_736_2020)

## Моніторинг властивостей похідних 1,2,4-тріазолу щодо створення оригінальних антимікробних препаратів

Л. І. Кучеренко<sup>1,A,F</sup>, Ю. В. Карпенко<sup>1,\*1,A,C,D</sup>, М. В. Оглобліна<sup>3,B,C</sup>, В. В. Зажарський<sup>2,B,C,D</sup>,  
М. В. Білан<sup>2,B,C</sup>, О. М. Кулішенко<sup>2,B,C</sup>, І. В. Бушуєва<sup>1,B,C,E,F</sup>, В. В. Парченко<sup>1,A,C,F</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна, <sup>3</sup>Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, 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** – комплексне вивчення антимікробних властивостей нових похідних 1,2,4-тріазолу за допомогою інструментів *in silico* та *in vitro* досліджень.

**Матеріали і методи.** Використали комп'ютерні методи пошуку сполуки з вираженою антибактеріальною активністю, *in silico* дослідження з застосуванням молекулярного докінгу (рецептори бета-лактамаза класу А (PDB id: 1n9b) і бета-лактамаза класу А SHV-1 (PDB id: 2zd8)) та *in vitro* дослідження на 16 видах мікроорганізмів. Після цього для сполук, що пройшли *in silico* аналіз, здійснили *in vitro* дослідження на антимікробну активність. Після підготовки розчинів різних концентрацій через 24 години ріст культури виміряли за зональною шкалою для зчитування розмірів зон пригнічення росту мікроорганізмів (Antibiotic Zone Scale-C, модель PW297, Індія), використали програмне забезпечення TrpDig2 (2016, F. James Rohlf). Статистично результати дослідження опрацювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 13 (StatSoft Inc., США).

**Результати.** За результатами молекулярного докінгу, сполуки 2 і 7 мають сильну афінність зв'язування з ферментами класу А, тому вони можуть бути ефективними під час лікування інфекції, спричиненої *K. pneumoniae*. Порядок зростання прогнозованої спорідненості зв'язування через розраховану оцінку щодо ферментів TEM і SHV такий: сполука 4 < сполука 3 < сполука 1 < сполука 7 < сполука 2. Встановили, що досліджені хімічні сполуки 1–4, 7 інгібують зростання колоній багатьох видів мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* і *Bacillaceae*.

**Висновки.** Вперше дослідили комплексну інгібувальну дію хімічних сполук 1–4 і 7 щодо 16 штамів бактерій. Встановлено виражену антибактеріальну дію сполук: сполуки 1 – щодо 13, сполуки 2 – щодо 9, сполуки 3 – щодо 10, сполуки 4 – щодо 7, сполуки 7 – щодо 10 з 16 досліджених полірезистентних штамів бактерій.

### Ключові слова:

похідні 1,2,4-тріазолу, біологічна активність, антимікробна дія, дослідження *in silico*, *in vitro*.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 6(147). С. 481-489

\*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

## Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs

L. I. Kucherenko, Yu. V. Karpenko, M. V. Ohloblina, V. V. Zazharskyi, M. V. Bilan, O. M. Kulishenko, I. V. Bushuieva, V. V. Parchenko

**Aim.** A comprehensive study on the antimicrobial properties of new 1,2,4-triazole derivatives using the tools of *in silico* and *in vitro* studies.

**Materials and methods.** Computer search techniques were used to find a compound with a strong antibacterial activity; *in silico* molecular docking (receptors for class A (PDB id: 1n9b) and class A SHV-1 (PDB id: 2zd8) beta-lactamase) and *in vitro* studies on 16 types of microorganisms. Then, the *in silico* analyzed compounds were tested *in vitro* for antimicrobial activity. After preparing solutions of different concentrations, the culture growth was measured on a zonal scale for detecting sizes of microbial growth inhibition zones after 24 hours (Antibiotic Zone Scale-C, model RW297, India) and a TrpDig2 software (2016, F. James Rohlf). Statistical analysis of the study results was carried out using the Statistica 13 software (StatSoft Inc., USA).

**Results.** From the results of molecular docking, a strong binding affinity to class A enzymes has been found in compounds 2, 7, so they could be effective in the treatment of infection caused by *K. pneumoniae*. The ascending order of the predicted binding affinity through the calculated score for TEM and SHV enzymes was as follows: compound 4 < compound 3 < compound 1 < compound 7 < compound 2. According to our results, the studied chemical compounds 1–4, 7 inhibited the growth of many microbial species of the *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* and *Bacillaceae* families.

**Conclusions.** For the first time, studies on the complex inhibitory effect of chemical compounds 1–4, 7 were conducted using 16 bacterial strains. Evident antibacterial effects of the studied compounds have been established: compound 1 against 13, compound 2 – 9, compound 3 – 10, compound 4 – 7, compound 7 – 10 out of 16 tested polyresistant bacterial strains.

### Keywords:

1,2,4-triazole, biological activity, antimicrobial effect, *in silico*, *in vitro*.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):481-489

Використання протимікробних препаратів у клінічній практиці – ключовий елемент сучасної медицини, що сприяє широкому спектру можливостей ефективно протидіяти різноманітним інфекційним захворюванням [1]. Антимікробні засоби є основним компонентом під

час боротьби з різними інфекціями. Ці ліки допомагають суттєво знизити смертність від інфекційних хвороб, покращити лікування складних захворювань, а також забезпечити ефективну підтримку під час хірургічних операцій тощо [2]. Антимікробні ліки сприяють пригні-

ченню росту або повністю знищують патогенні мікроорганізми. Отже, ці засоби є важливою складовою під час лікування інфекційних хвороб, але їхня ефективність з часом може зменшуватись. Залежить ця ефективність не лише від відповідального використання антимікробного препарату, але і від абсолютно об'єктивного показника – резистентності мікроорганізмів [3].

Резистентність до певних антимікробних засобів визначають як відсутність очікуваного терапевтичного ефекту під час їх використання. Тобто лікарські препарати перестають вбивати бактерії або пригнічувати їх розмноження. Стійкість бактерій формується, якщо вони тривалий час перебувають під впливом антибактеріального препарату. Зауважимо, що при цьому спостерігають загибель певної частки бактерій, але інша частина продовжує існувати, розмножуватися і набувати стійкості до цього антимікробного засобу.

Система охорони здоров'я України має бути готова до протистояння різним інфекційним захворюванням, незважаючи на складні умови війни, в яких нині перебуває країна. За словами керівника офісу Всесвітньої організації охорони здоров'я, «внаслідок повномасштабної війни в Україні зростає тяжкість перебігу захворювань, а також збільшилася захворюваність на окремі інфекційні хвороби» [4]. Центр громадського здоров'я щомісяця публікує статистичну інформацію про поширеність в Україні різних інфекційних хвороб, зокрема гострих кишкових інфекційних захворювань, шигельозу, лептоспірозу, правця, кашлюка, дифтерії, менінгококової інфекції, вірусного менінгіту, кору, краснухи, вірусних гепатитів, грипу тощо. Крім того, епідеміологічна ситуація обтяжується зоонозами. Тільки за п'ять місяців 2024 року (січень – травень) за переліком інфекційних хвороб зареєстровано збільшення кількості випадків на 1,5–38,1 %.

Тому розроблення нових молекул, що характеризуватимуться покращеними показниками активності, є завжди актуальним завданням фармацевтичної науки. У цьому контексті як перспективні визначають похідні 1,2,4-тріазолу, які протягом багатьох років є об'єктом наукових студій [5,6]. Антимікробна активність 1,2,4-тріазолів доволі добре досліджена, але ці сполуки мають тенденцію до збільшення кількості активних молекул. Серед похідних 1,2,4-тріазолу є сполуки, які характеризуються сильними протимікробними властивостями, і тому можуть бути активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) потенційних ліків.

Хімічна модифікація речовин шляхом змін функціонального складу або додаткового введення різних замісників – ключовий аспект під час створення нових молекул, які можуть сприяти подоланню резистентності збудників, що поширюються [7].

## Мета роботи

Комплексне вивчення антимікробних властивостей нових похідних 1,2,4-тріазолу за допомогою інструментів *in silico* та *in vitro* досліджень.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження ґрунтується на використанні комп'ютерних методів пошуку сполуки з вираженою антибактері-

альною активністю, здійсненні *in silico* досліджень із застосуванням молекулярного докінгу, а також *in vitro* досліджень на 16 видах мікроорганізмів. Експеримент спрямований на зменшення кількості маніпуляцій і дає змогу комплексно вивчити антимікробні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу (рис. 1).

На початку дослідження з хімічної бази похідних 1,2,4-тріазолу (1000 сполук) обрали 8 сполук із потенційною антибактеріальною активністю за допомогою біоінформаційних засобів (ADME-фільтри, QSAR-аналіз).

Попередньо здійснили *in silico* дослідження сполук, які перетворені на 3D-формат за допомогою Spartan 14. Набір V3LYP і 6-31G\* використали як базовий для оптимізації досліджуваних сполук, а також отримали низку дескрипторів для наступного дослідження. Ці дескриптори – найвища зайнята молекулярна орбітальна енергія ( $E_{\text{HOMO}}$ ), найнижча незайнята молекулярна орбітальна енергія ( $E_{\text{LUMO}}$ ), енергетична щільність, дипольний момент, площа полярної поверхні, ліпофільність, донор та акцептор водневого зв'язку. Оптимізовані сполуки опрацювали, застосувавши інструментальне програмне забезпечення AutoDock [7] для перетворення на формат \*.pdbqt перед розрахунком докінгу за допомогою програмного забезпечення AutoDock Vina [8].

Рецептори (бета-лактамаза класу А (PDB id: 1n9b) [9] і бета-лактамаза класу А SHV-1 (PDB id: 2zd8) [10]) одержали з банку даних білка з роздільною здатністю 0,90 Å та 1,05 Å відповідно. Ці рецептори опрацювали, використавши програмне забезпечення Discovery studio, шляхом видалення молекул води, невеликих молекул, завантажених разом із рецепторами; зберегли у форматі \*.pdb. Активні центри в оброблених рецепторах визначили за допомогою програмного забезпечення AutoDock перед докінгом. Прогнозована сітка для двох рецепторів встановлена так: центр ( $X = 2,890877$ ,  $Y = -27,231308$  і  $Z = 46,482723$ ) для бета-лактамази класу А (PDB id: 1n9b) (рис. 1, 2), а центр ( $X = 23,809919$ ,  $Y = 29,185145$  і  $Z = 3,684532$ ) (рис. 3, 4) встановлено для бета-лактамази SHV-1 класу А (PDB id: 2zd8) і того самого розміру ( $X = 40$ ,  $Y = 40$  і  $Z = 40$ ); інтервал, що дорівнював 1,00 Å, однаковий для обох цілей і збережений у форматі \*.pdbqt. Підготовлені ліганди та рецептори докували за допомогою AutoDock Vina, щоб розрахувати афінність зв'язування та спостерігати типи незв'язувальних взаємодій між комплексами, що аналізували.

У результаті обрали потенційні сполуки-лідери для *in vitro* досліджень (рис. 2). Сполуки ресинтезовано за описаними раніше методиками [11,12].

Після цього для сполук, що пройшли *in silico* аналіз, здійснили *in vitro* дослідження на антимікробну активність. Готували етанольний екстракт сполук 1–5 у розведенні 0,1 %, 0,5 % і 1,0 %. З фільтрувального паперу вирізали диски (діаметр – 6 мм), насичували екстрактами та висушували в ламінарній шафі (LAM 2 kl, PORSA-Ukraine).

Антибактеріальну активність різних концентрацій сполук 1–5 визначали диско-дифузійним методом з епізоотичними (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) та

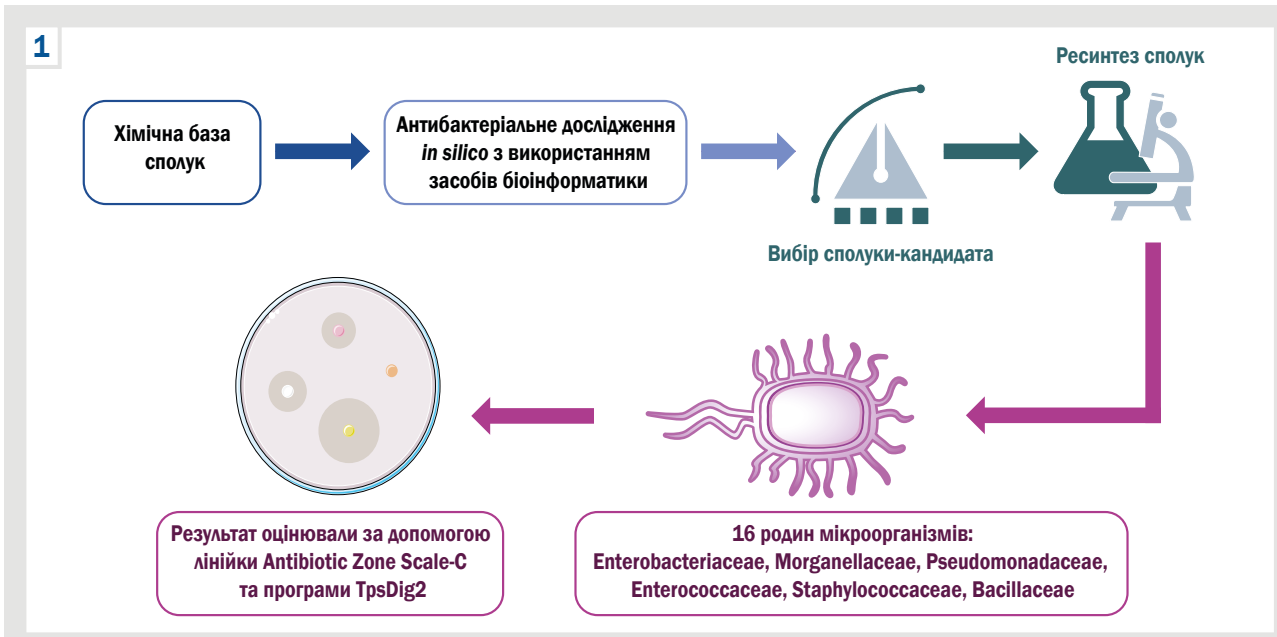


Рис. 1. Структурна схема дослідження антибактеріальної активності сполук.

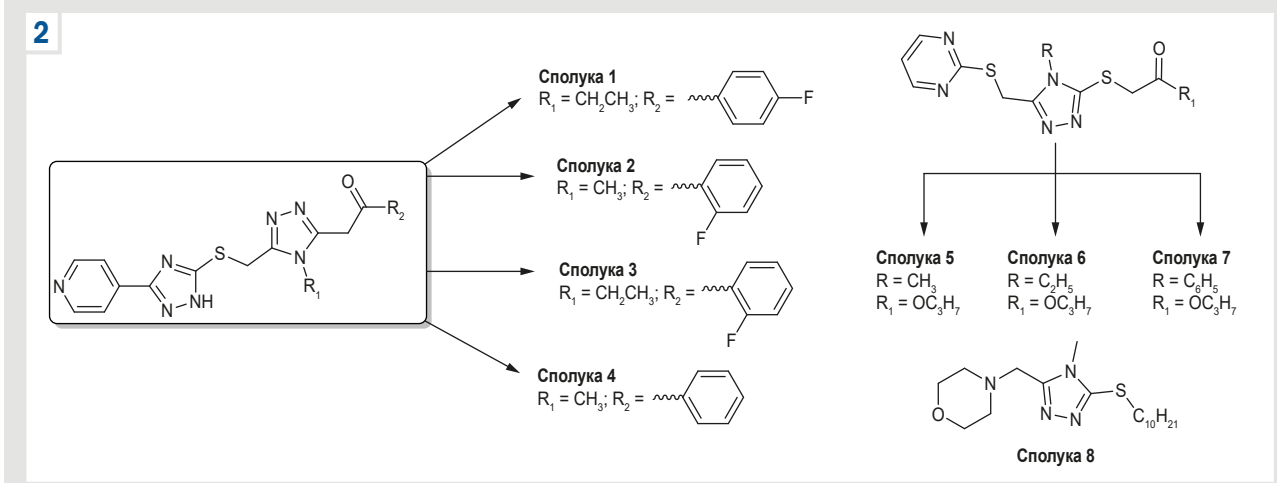


Рис. 2. Структури потенційних сполук-лідерів для in vitro досліджень.

еталонними (*Proteus vulgaris* UNCSM-011, *Escherichia coli* ATCC 25923, *Salmonella typhimurium* UNCSM-014, *Staphylococcus aureus* UNCSM-017, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) штамами мікроорганізмів. Із добових культур цих мікроорганізмів готували завись, в якій кількість бактерій ( $1,5 \times 10^8$  КУО (колонієутворювальних одиниць) за стандартом каламутності) визначали за допомогою денситометра DEN-1 (Латвія, табл. 1).

Надалі завись рівномірно висівали в чашки Петрі з Mueller Hinton Agar (Himedia). На поверхню середовища з інокулятом стерильним пінцетом розкладали диски (діаметр – 6 мм, дотримуючись відстані між дисками як мінімум 24 мм, від країв чашки Петрі – 15 мм), які просочували підготовленими екстрактами, та культивували в термостаті ТСО-80/1 у перевернутому догори дном положенні за температури 37 °С протягом 24 годин.

Як позитивний контроль використали диски з 10 мкг стрептоміцину – антибіотика, що утворюється в процесі життєдіяльності променистих грибів роду

Таблиця 1. Вивчення таксономічного складу 16 видів мікроорганізмів

Клас	Родина	Вид, штамп
Gammaproteobacteria	Enterobacteriaceae	<i>Enterobacter cloacae</i> 1
		<i>Enterobacter cloacae</i> 2
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>rhinoscleromatis</i>
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>ozaenae</i> 1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>ozaenae</i> 2
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>ozaenae</i> 3
		<i>Klebsiella aerogenes</i>
		<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ( <i>typhimurium</i> ) UNCSM-014
		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25923
		<i>Proteus vulgaris</i> UNCSM-011
		Gammaproteobacteria
Pseudomonadaceae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Bacilli	Enterococcaceae	<i>Enterococcus faecalis</i>
		<i>Enterococcus faecium</i>
	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus aureus</i> UNCSM-017
	Bacillaceae	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633

Таблиця 2. Розрахункова оцінка, амінокислотний залишок і типи взаємодій без зв'язування 1n9b

№ сполуки	Енергія зв'язування з 1n9b (кДж/моль)	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
1	-30,5553	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, MET A:46, LEU A:286, ALAA:59, ALAA:285; полярні: GLN A:32, GLN A:28, THR A:58, SER A:26; іонізовані: негативно – GLU A:31, GLU A:48, GLU A:288
2	-28,2986	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, LEU A:286, LEU A:57, MET A:46, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, THR A:58, SER A:26; іонізовані: позитивно – ARG A:292, негативно – GLU A:31
3	-26,7076	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:59, ALAA:285, MET A:46, ILE A:282, LEU A:286; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, THR A:58, SER A:26; іонізовані: негативно – GLU A:31, GLU A:48, GLU A:288
4	-27,8045	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, TRP A:60, ALAA:59, ALAA:285, ILE A:282, LEU A:286, MET A:46; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, THR A:58, SER A:26; іонізовані: позитивно – ARG A:292, негативно – GLU A:31
5	-26,3433	Гідрофобні: LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:284, ALAA:285, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, GLN A:278, HID A:289, SER A:26, SER A:36; іонізовані: негативно – GLU A:31
6	-26,2470	Гідрофобні: LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, LEU A:286, ALAA:280, ALAA:284, ALAA:285, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, SER A:26; іонізовані: позитивно – LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288
7	-31,2168	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, TRP A:60, ALAA:59, ALAA:285; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, THR A:58, SER A:26; іонізовані: негативно – GLU A:31, GLU A:288
8	-26,2973	Гідрофобні: LEU A:35, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, TRP A:290, VAL A:261, ILE A:287, LEU A:286, ALAA:285, ALAA:284, GLY A:283, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, THR A:58; іонізовані: позитивно – ARG A:292, ARG A:259, негативно – GLU A:31, GLU A:48

Таблиця 3. Розрахункова оцінка, амінокислотний залишок і типи взаємодій без зв'язування 2zd8

№ сполуки	Енергія зв'язування з 2zd8 (кДж/моль)	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
1	-31,5434	Гідрофобні: LEU A:35, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284; полярні: GLN A:32, GLN A:28, THR A:58, SER A:26, SER A:36; іонізовані: позитивно – ARG A:292, LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288
2	-32,2216	Гідрофобні: LEU A:35, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, THR A:58, SER A:26, HID A:289, GLN A:39; іонізовані: позитивно – ARG A:292, негативно – GLU A:31
3	-30,8065	Гідрофобні: LEU A:35, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, SER A:26, SER A:36; іонізовані: позитивно – LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288
4	-29,2071	Гідрофобні: LEU A:35, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284, ILE A:282; полярні: GLN A:32, GLN A:28, THR A:58, HID A:289, SER A:26; іонізовані: позитивно – ARG A:292, негативно – GLU A:31
5	-25,8912	Гідрофобні: LEU A:286, ILE A:282, ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284, MET A:46; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, SER A:26; іонізовані негативно – GLU A:31
6	-24,6268	Гідрофобні: ILE A:33, LEU A:30, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284, ILE A:282, LEU A:286, ILE A:287; полярні: GLN A:32, GLN A:28, SER A:26, HID A:289; іонізовані: позитивно – LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288
7	-29,7598	Гідрофобні: LEU A:35, LEU A:286, ILE A:33, ILE A:282, LEU A:286, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:285, ALAA:284; полярні: GLN A:32, GLN A:28, SER A:26, HID A:289; іонізовані: позитивно – LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288
8	-26,7034	Гідрофобні: LEU A:35, LEU A:30, LEU A:250, ILE A:287, TRP A:290, ILE A:33, ILE A:282, LEU A:286, PRO A:29, PRO A:27, ALAA:280, ALAA:285, ALAA:284; полярні: GLN A:32, GLN A:28, HID A:289, SER A:26; іонізовані: позитивно – ARG A:292, LYS A:34, негативно – GLU A:31, GLU A:288

*Streptomyces* [13]. Через 24 години ріст культури виміряли за зональною шкалою для зчитування розмірів зон пригнічення росту мікроорганізмів (Antibiotic Zone Scale-C, модель PW297, Індія), шляхом визначення ділянки пригнічення росту мікроорганізмів навколо дисків, визначали в міліметрах (E. A. Tendencia, 2004; V. V. Zazharskyi et al., 2019). Використали програмне забезпечення TpsDig2 (F. James Rohlf, 2016).

Поверх посівів наносили диски ( $n = 8$ ), насичені відповідними спиртовими розчинами сполук (табл. 1).

Статистично кількісні результати дослідження опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Розраховували середнє значення та стандартне відхилення ( $x \pm SD$ ). Відмінності між значеннями в групах контролю та досліді визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності визначають як вірогідні при  $p < 0,05$  (враховуючи поправку Бонферроні). Дані в таблицях наведені як  $x \pm SD$  (стандартне відхилення).

## Результати

Під час цього дослідження проаналізовано саме грам-негативні факультативно-анаеробні паличкоподібні бактерії групи *Klebsiella*, оскільки їх визначено як достатньо патогенні. Окремі штами бактерій мають полірезистентність до багатьох антибіотиків, що спричинена наявністю R-плазмід; крім того є штами, які характеризуються стійкістю до карбапенемів внаслідок наявності карбапенем-гідролізуючих  $\beta$ -лактамаз. Капсула, що формується цими бактеріями, також є фактором патогенності [14]. *Klebsiella pneumoniae* – один зі збудників пневмонії, а також інфекцій сечостатевої системи, гнійних абсцесів печінки, селезінки [15].

Тому здійснили молекулярний докінг на ферментах  $\beta$ -лактамази: class A beta-lactamase (PDB: 1n9b) та SHV-1 class A beta-lactamase (PDB: 2zd8), які мають *K. pneumoniae*.

Згідно з результатами докінгу, що наведені в таблиці 2, сполуки 2, 3 і 4 зі схожими енергіями зв'язування (-28,2986 кДж/моль, -26,7076 кДж/моль та -27,8045



3

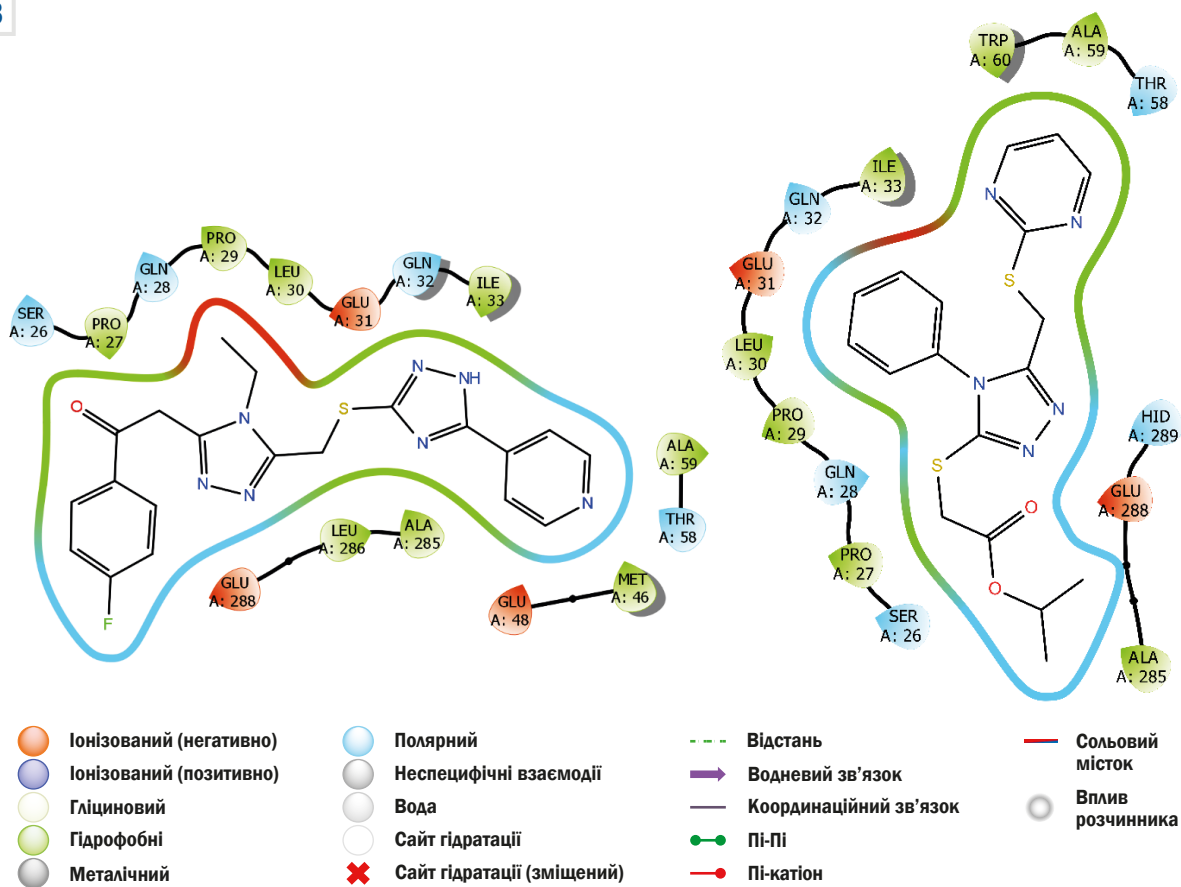


Рис. 3. Мережа взаємодій між ферментом β-лактамази class A beta-lactamase (PDB id: 1n9b) та сполуками 1, 7. Негативно заряджені залишки показані червоним, полярні – блакитним, гідрофобні – зеленим кольором.

кДж/моль відповідно) зв'язуються з чотирма амінокислотами (GLN, HID, THR, SER); сполука 6 із показником зв'язування -26,2470 кДж/моль зв'язується з трьома амінокислотами (GLN, HID, SER); а сполуки 1 і 7 мали найменшу енергію зв'язування (-30,5553 кДж/моль та -31,2168 кДж/моль відповідно), що дало підстави вважати їх найефективнішими проти мікроорганізмів SHV з чотирма амінокислотами (GLN, HID, THR, SER), зв'язаними з ним під час процесу стикування.

Встановили, що атоми алкільного замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра сполуки 1 беруть участь у взаємодії за допомогою гідрофобних взаємодій з амінокислотними залишками GLU A:31, GLU A:48, GLU A:288. Ароматичні замісники та 1,2,4-тріазол зв'язувалися насамперед гідрофобними взаємодіями, а атом Флуору та піридинове кільце – полярними ковалентними зв'язками з амінокислотами GLN, THR, SER (рис. 3).

На рис. 3 для сполуки 7 показана поверхня, намальована навколо активного центру з чергуванням гідрофобних і полярних взаємодій. Встановлено, що структура найактивнішого інгібітора у найімовірнішій докованій конформації є комплементарною акцепторній / донорній області полярного зв'язку активного сайту; отже, основним структурним елементом є естерний залишок карбоксильної кислоти та феніл у 4 положенні 1,2,4-тріазолу. Це дає підстави зробити висновок про

перспективність структурної модифікації цього ядра за четвертим положенням і алкільним залишком при карбоксильній групі.

У таблиці 3 наведено показники докінгу сполук з амінокислотами, що пов'язані з інгібітором SHV-1 class A beta-lactamase (PDB id: 2zd8), та їхніми амінокислотними залишками, а також взаємодії без зв'язування. Згідно з даними, що наведені, сполуки 2 та 7 мають найнижчі показники зв'язування (-32,2216 кДж/моль та -29,7598 кДж/моль). Це дає підстави зробити висновок, що вони є найефективнішими потенційними β-лактамами антибіотиками серед інших, які вивчили.

Під час аналізу молекулярного докінгу для сполуки 2 визначили: полярною частиною виявилася тільки карбоксильна група, інша частина молекули пов'язана гідрофобними взаємодіями з амінокислотними залишками. Сполука 7 внаслідок різноманітнішої просторової будови мала полярні зв'язки з 1,2,4-тріазольним ядром та фенілом у 4 положенні. Важливий фактор, виявлений у цієї сполуки, – піримідинове кільце, що забезпечувало негативний іонізований зв'язок із амінокислотами – GLU A:31, GLU A:288 (рис. 4).

Результати вивчення антибактеріальної дії окремих похідних 1,2,4-тріазолів проти бактерій родин *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae* та *Pseudomonadaceae* наведено в таблиці 4.

4

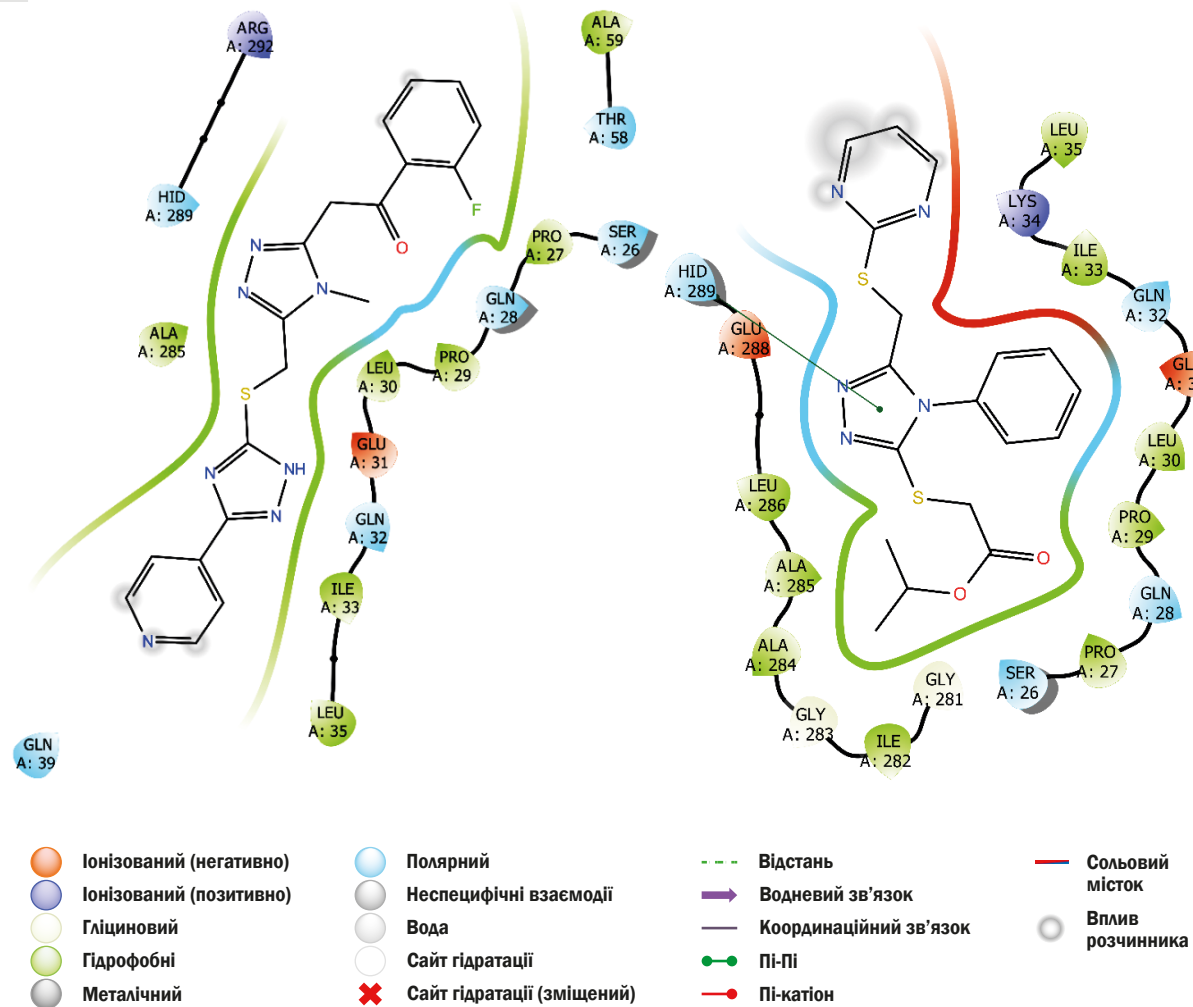


Рис. 4. Мережа взаємодій між ферментом β-лактамази SHV-1 class A beta-lactamase (PDB id: 2zd8) та сполуками 2, 7. Негативно заряджені залишки показані червоним, полярні – блакитним, гідрофобні – зеленим кольором.

Таблиця 4. Вивчення антибактеріальної дії сполук 1–4, 7 ( $x \pm SD$ ,  $n = 8$ ) проти родин *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae* та *Pseudomonadaceae*

Сполука	Конц., %	<i>En. cloacae 1</i>	<i>En. cloacae 2</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Klebsiella pn. ssp. rh.</i>	<i>Klebsiella pn. ssp. oz. 1</i>	<i>Klebsiella pn. ssp. oz. 2</i>	<i>Klebsiella pn. ssp. oz. 3</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
1	0,1	7,06 ± 0,48	7,06 ± 0,79	6,88 ± 0,52	6,80 ± 0,87	6,78 ± 0,55	8,78 ± 1,06	7,44 ± 0,52	6,56 ± 1,07	7,46 ± 0,98	8,14 ± 0,10	9,68 ± 1,05	6,06 ± 0,88
	0,5	7,06 ± 0,73	7,48 ± 0,7	9,18 ± 1,10	6,84 ± 0,90	7,76 ± 0,27	10,86 ± 0,94	7,83 ± 1,05	7,64 ± 1,10	7,54 ± 0,62	8,42 ± 0,71	10,20 ± 0,57	6,92 ± 1,59
	1,0	8,06 ± 0,37	8,38 ± 0,84	9,18 ± 0,83	7,72 ± 1,31	10,12 ± 0,91	10,74 ± 0,94	10,12 ± 0,90	11,8 ± 1,03 <sup>c</sup>	9,40 ± 1,12	10,06 ± 1,03	10,26 ± 0,90	8,68 ± 1,20
2	0,1	7,12 ± 0,33	7,02 ± 0,62	6,52 ± 0,62	6,86 ± 1,0	7,16 ± 0,63	8,78 ± 0,69	8,84 ± 1,04	9,16 ± 0,96	7,54 ± 0,74	10,22 ± 1,07	6,38 ± 0,73	6,18 ± 0,88
	0,5	8,10 ± 0,49	7,18 ± 0,64	6,42 ± 0,49	6,42 ± 0,75	8,12 ± 0,43	9,32 ± 0,58	9,40 ± 1,20	10,96 ± 1,11	8,26 ± 0,64	10,22 ± 0,82	7,92 ± 0,93	7,92 ± 1,02
	1,0	11,14 ± 1,30	8,16 ± 0,66	7,08 ± 0,60	6,72 ± 0,83	8,46 ± 0,50	9,18 ± 0,39	10,46 ± 1,28	13,28 ± 0,90	9,12 ± 0,88	10,58 ± 0,99	8,78 ± 0,69	7,94 ± 0,94
3	0,1	6,14 ± 0,47	8,34 ± 0,64	0,00 ± 0,00	6,30 ± 0,74	6,63 ± 0,46	6,74 ± 0,48	7,82 ± 1,07	7,70 ± 0,98	6,26 ± 0,75	11,16 ± 1,06	6,48 ± 0,58	6,82 ± 0,65
	0,5	6,14 ± 0,73	10,16 ± 1,44	6,16 ± 1,13	6,52 ± 1,30	6,62 ± 0,52	6,74 ± 0,48	10,30 ± 0,48	11,32 ± 1,29	6,92 ± 0,50	11,14 ± 1,12	7,28 ± 0,74	7,44 ± 0,57
	1,0	8,10 ± 0,64	10,5 ± 0,78	6,68 ± 0,78	7,76 ± 0,59	7,17 ± 0,38	7,30 ± 0,64	10,24 ± 0,84	12,02 ± 1,35	7,66 ± 0,58	11,80 ± 1,07 <sup>c</sup>	9,12 ± 1,04	8,22 ± 0,87
4	0,1	7,06 ± 1,03	8,2 ± 0,95	7,90 ± 0,88	6,58 ± 0,60	6,44 ± 0,62	8,22 ± 0,72	0,00 ± 0,00	7,44 ± 1,57	6,62 ± 0,53	9,78 ± 0,35	7,25 ± 0,51	6,26 ± 0,69
	0,5	7,16 ± 0,73	9,06 ± 0,98	9,24 ± 0,61	7,18 ± 0,77	6,44 ± 0,45	8,12 ± 0,62	4,10 ± 1,09	7,76 ± 1,06	6,72 ± 0,77	9,88 ± 0,98	7,54 ± 0,46	7,02 ± 1,22
	1,0	8,06 ± 0,96	10,04 ± 1,19	10,24 ± 0,91	7,44 ± 0,82	6,98 ± 0,46	10,34 ± 0,58	7,76 ± 0,83	9,92 ± 0,73	6,94 ± 0,90	11,2 ± 1,04 <sup>f</sup>	7,66 ± 0,94	8,12 ± 1,02
7	0,1	9,08 ± 1,03	6,74 ± 0,36	7,74 ± 0,44	6,71 ± 0,50	7,08 ± 0,35	6,76 ± 0,54	7,78 ± 0,89	7,50 ± 1,08	6,28 ± 0,89	8,32 ± 0,63	6,76 ± 0,49	7,12 ± 1,23
	0,5	10,13 ± 1,81	6,80 ± 0,90	7,84 ± 0,36	6,78 ± 0,81	7,06 ± 0,67	7,74 ± 0,87	7,80 ± 1,06	9,26 ± 1,13	7,88 ± 0,99	8,54 ± 1,04	6,84 ± 0,59	7,08 ± 1,05
	1,0	11,12 ± 0,97	6,76 ± 0,46	9,08 ± 1,15	7,28 ± 0,58	7,08 ± 0,44	8,18 ± 0,64	9,38 ± 0,71	9,94 ± 2,11	8,12 ± 1,04	9,72 ± 1,06	7,14 ± 0,60	7,88 ± 0,98
Контроль*		14,08 ± 0,86	19,18 ± 0,80	18,74 ± 0,97	17,74 ± 1,28	14,08 ± 1,07	13,72 ± 1,01	9,70 ± 0,98	12,12 ± 0,75	15,54 ± 0,72	28,78 ± 1,14	16,16 ± 0,90	10,76 ± 1,24

\*: диски з 10,0 мкг стрептоміцину використали як позитивний контроль.

Таблиця 5. Вивчення антибактеріальної дії сполук 1–4, 7 ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ ) проти родин *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* та *Bacillaceae*

Сполука	Конц., %	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
1	0,1	6,78 ± 0,83	6,80 ± 0,97	6,84 ± 0,88	6,06 ± 0,88
	0,5	6,92 ± 1,06	7,14 ± 1,24	8,08 ± 1,12	6,92 ± 1,59
	1,0	7,22 ± 0,63	7,26 ± 0,83	8,12 ± 1,21	8,68 ± 1,20
2	0,1	6,38 ± 0,73	6,56 ± 0,71	8,43 ± 0,57	6,18 ± 0,88
	0,5	6,72 ± 0,58	6,92 ± 0,55	9,08 ± 1,24	7,92 ± 1,02
	1,0	6,88 ± 0,99	7,22 ± 1,06	9,14 ± 1,24	7,94 ± 0,94
3	0,1	6,18 ± 0,95	8,04 ± 0,98	7,96 ± 0,96	6,82 ± 0,65
	0,5	6,56 ± 0,65	9,22 ± 1,15	8,26 ± 1,26	7,44 ± 0,57
	1,0	6,92 ± 0,89	10,74 ± 1,06	8,32 ± 1,05	8,22 ± 0,87
4	0,1	6,36 ± 0,81	8,82 ± 0,86	0,00 ± 0,00	6,26 ± 0,69
	0,5	6,42 ± 0,57	9,22 ± 0,94	8,08 ± 0,94	7,02 ± 1,22
	1,0	6,78 ± 0,99	9,90 ± 0,89	10,22 ± 0,88	8,12 ± 1,02
7	0,1	6,34 ± 0,72	6,78 ± 0,50	7,18 ± 0,56	7,12 ± 1,23
	0,5	6,42 ± 0,64	6,84 ± 0,83	7,76 ± 0,81	7,08 ± 1,05
	1,0	6,62 ± 0,68	7,82 ± 0,87	7,92 ± 0,92	7,88 ± 0,98
Контроль*		14,23 ± 0,88	19,80 ± 1,06	19,66 ± 0,96	10,82 ± 1,14

\*: диски з 10,0 мкг стрептоміцину використали як позитивний контроль.

Виявлено бактерицидний вплив лише 1,0 % сполуки 1 (11,14 mm;  $p < 0,05$ ), а також 0,5 % (10,13;  $p < 0,05$ ) та 1,0 % (11,12;  $p < 0,05$ ) сполуки 7 на *E. cloacae* 1; 0,5 % (10,16;  $p < 0,05$ ) і 1,0 % (10,50;  $p < 0,05$ ) сполуки 3; 1,0 % (10,04;  $p < 0,05$ ) сполуки 4 на *E. cloacae* 2 порівняно з даними, що одержані при менших концентраціях. Визначили інгібувальний ефект 1,0 % сполуки 1 на всі три польових штами *K. pneumoniae ssp. ozaenae* (10,12, 10,74 і 10,12;  $p < 0,05$ ), а також високої концентрації сполуки 4 лише на *K. pneumoniae ssp. ozaenae* 2 (10,34;  $p < 0,05$ ), сполук 2, 3 – проти *K. pneumoniae ssp. ozaenae* 3 (10,46 та 10,24;  $p < 0,05$ ). Помірну чутливість *K. pneumoniae ssp. rhinoscleromatis* – лише до високих концентрацій сполук 1, 3, 4, 7 із колюванням зони затримки росту в межах 7,72–7,28 mm. Пригнічення росту і розвитку *Salmonella enterica* виявлено під впливом 1,0 % сполуки 1 (11,80;  $p < 0,05$ ), а також 0,5 % і 1,0 % сполуки 2 (10,96, 13,28;  $p < 0,05$ ), 0,5 % і 1,0 % сполуки 3 (11,32, 12,02;  $p < 0,05$ ), що дорівнювало контролю (12,12). Визначено помірну чутливість *E. coli* до високих концентрацій сполук 1, 2, 7 із зоною затримки росту в межах 8,12–9,40 mm. Визначено сильний антибактеріальний ефект усіх розведень сполук 2 і 3 проти *P. vulgaris* із зоною інгібування 10,22–11,80 ( $p < 0,05$ ) та високих концентрацій сполук 1 і 4 (10,06, 11,20;  $p < 0,05$ ). Зафіксовано бактерицидний вплив лише 0,5 % і 1,0 % сполуки 1 проти *Morganella morganii* (10,20, 10,26;  $p < 0,05$ ) при помірній чутливості досліджених ізолятів *P. aeruginosa* до 1,0 % сполук 1, 3, 4 (8,68, 8,22 і 8,12).

Надалі проаналізували антибактеріальну дію окремих похідних 1,2,4-тріазолів на штаммах мікроорганізмів родин *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* та *Bacillaceae* (табл. 5).

Визначили бактерицидний вплив лише 1,0 % сполуки 3 (10,74;  $p < 0,05$ ) та пригнічення росту і розвитку 0,1 % і 0,5 % сполуки 3 (8,04, 9,22), усіх дослідних розведень сполуки 4 (8,82, 9,22, 9,90) на *E. faecium*. На фоні пригнічення росту та розвитку *S. aureus*, що спричинені сполуками 1–3 (колювався у межах 8,08–9,14 mm), підвищення чутливості дослідженої мікрофлори спостерігали для сполуки 4 у концентрації 1,0 % (10,22;  $p < 0,05$ ) порівняно з мінімальним розведенням. Помірна чутливість

досліджених ізолятів *B. subtilis* для високих концентрацій сполук 1, 3, 4 (8,68, 8,22 і 8,12; контроль – 10,82) свідчить про антибіотикорезистентність штаму. Не виявлено бактерицидної дії різних концентрацій дослідних препаратів на *E. faecalis*.

### Обговорення

Для докінгу проти двох ферментів (1n9b і 2zd8) використали 8 хімічних сполук – потенційних  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Найнижче значення афінності зв'язування описує найвищу здатність інгібувати досліджені мішені. Зважаючи на це, доведено, що сполуки 1 та 7 мають найнижчу інгібувальну активність щодо бета-лактамази класу А (ідентифікатор PDB: 1n9b) і бета-лактамази класу А SHV-1 (ідентифікатор PDB: 2zd8) (табл. 2, 3). Розрахована спорідненість зв'язування для сполуки 2 свідчить про сильніше інгібування з погляду здатності добре зв'язуватися з ферментами TEM і SHV. Встановили, що комбінації атомів, які містили залишки карбоксильних груп та ароматичні ядра, посилювали їхню біологічну активність / інгібувальну активність проти мішеней, що дослідили [16].

Згідно з результатами молекулярного докінгу, сполуки 2 та 7 мають сильну афінність зв'язування з ферментами класу А, а отже можуть бути ефективними під час лікування інфекції, що спричинена *K. pneumoniae*. Порядком зростання прогнозованої спорідненості зв'язування через розраховану оцінку щодо ферментів TEM і SHV такий: сполука 4 < сполука 3 < сполука 1 < сполука 7 < сполука 2.

Результати дають змогу припустити, що похідні 1,2,4-тріазолів мають бактерицидний потенціал, який можна успішно використовувати для виготовлення антибактеріальних препаратів. Згідно з одержаними даними, хімічні сполуки 1–4, 7 інгібують ріст колоній багатьох видів мікроорганізмів сімейств *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* і *Bacillaceae*. Під час аналізу залежності «структура – антимікробна активність» на цих штаммах визначили фактори, що наведені на рис. 5.

5

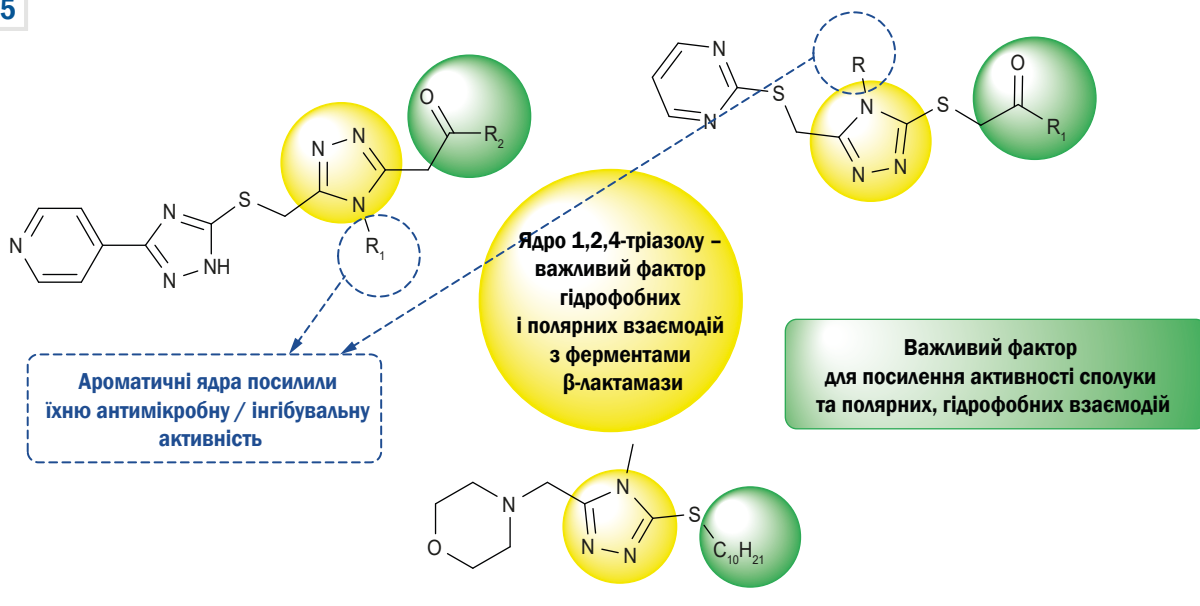


Рис. 5. Фактори, що впливають на показники антимікробної активності.

## Висновки

1. За результатами молекулярного докінгу встановлено, що сполуки 2 і 7 мають сильну афінність зв'язування з ферментами класу А, тому вони можуть бути ефективними під час лікування інфекцій, що спричинена *K. pneumoniae*.

2. Порядок зростання прогнозованої спорідненості зв'язування через розраховану оцінку щодо ферментів TEM і SHV такий: сполука 4 < сполука 3 < сполука 1 < сполука 7 < сполука 2.

3. Уперше дослідили комплексну інгібувальну дію хімічних сполук 1–4, 7 щодо 16 штамів бактерій. Встановлено виражену антибактеріальну дію: сполука 1 – щодо 13, сполука 2 – щодо 9, сполука 3 – щодо 10, сполука 4 – щодо 7, сполука 7 – щодо 10 із 16 досліджених полірезистентних штамів бактерій.

4. Створення нових вітчизняних оригінальних лікарських засобів протимікробної дії на основі похідних 1,2,4-тріазолу сприятиме розробленню нових схем лікування інфекційних хвороб, зниженню високого рівня імпортозалежності вітчизняного ринку лікарських засобів та фінансового навантаження на систему охорони здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення етанольних розведень сполук 1, 3 та 7, що мають потенціал для боротьби з полірезистентними штамми мікроорганізмів.

## Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів», державний реєстраційний № 0123U103937 (2023–2028 рр.).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.10.2024

## Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4390-9949

Оглобіна М. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5696-3621

Захарський В. В., канд. вет. наук, доцент, зав. каф. інфекційних хвороб тварин, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2674-2494

Білан М. В., канд. вет. наук, доцент каф. інфекційних хвороб тварин, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3178-201X

Кулішенко О. М., канд. вет. наук, доцент каф. інфекційних хвороб тварин, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6801-2380

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2283-1695

**Information about the authors:**

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Karpenko Yu. V., PhD, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Ohloblina M. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Zazharskyi V. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Animal Diseases, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Bilan M. V., PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Animal Diseases, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Kulishenko O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Animal Diseases, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Activity, Enzymes Inhibition, Molecular Docking Studies of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives. *J Biomol Struct Dyn.* 2023;42(3):1220-36. doi: 10.1080/07391102.2023.2253906

13. CLSI M100-S21 – Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty First Informational Supplement [Internet]. Ansi.org. 2024 [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://webstore.ansi.org/standards/clsim100s21?srsId=AfmBOOr7rMkHiPcNa65N7eDSm-wJ2SSW4aBK7FKL6N-5qTGVYFj1BnodU>
14. Akinola OT, Oyebamiji AK, Oke DG. In silico analysis on binding action of beta-lactam drugs against TEM and SHV class A beta-lactamases from *Klebsiella pneumoniae*. *Discov Appl Sci.* 2024;6(196):1-10. doi: 10.1007/s42452-024-05783-8
15. Czatzkowska M, Wolak I, Harnisz M, Korzeniewska E. Impact of anthropogenic activities on the dissemination of ARGs in the environment-a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12853. doi: 10.3390/ijerph191912853
16. Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia.* 2023;70(1):139-53. doi: 10.3897/pharmacia.70.e90783

**References**

1. Morandi S, Silvetti T, Lopreiato V, Piccioli-Cappelli F, Trevisi E, Brasca M. Biodiversity and antibiotic resistance profile provide new evidence for a different origin of enterococci in bovine raw milk and feces. *Food Microbiol.* 2024;120:104492. doi: 10.1016/j.fm.2024.104492
2. Tian G, Song Q, Liu Z, Guo J, Cao S, Long S. Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review. *Eur J Med Chem.* 2023;259:115603. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115603
3. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021;10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310
4. Poia A. Cherez viinu v Ukraini zroste tiazhkist ta poshyrenist deiakykh infektsiinykh khvorob – VOOZ [Due to the war in Ukraine, the severity and prevalence of some infectious diseases will increase – WHO]. *Ukrainska pravda.* 2023 Nov 7 [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://life.pravda.com.ua/health/2023/11/7/257504/>
5. Xie F, Ni T, Zhao J, Pang L, Li R, Cai Z, et al. Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(10):2171-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.03.062
6. El-Sebaey SA. Recent advances in 1,2,4-triazole scaffolds as antiviral agents. *Chemistry Select.* 2020;5(37):11654-80. doi: 10.1002/slct.202002830
7. Morakinyo AE, Oyebamiji AK, Morddiyyah A, Chukwuetoo CC, Oyedapo OO. Antioxidant and anti-inflammatory activities of methanolic pulp residue extract of african star apple (*Chrysophyllum albidum*). *Lett Appl Nanobiosci.* 2024;13(1):1-9. doi: 10.33263/LIANBS131.035
8. Ibrahim AO, Semire B, Oladuji TE, Latona DF, Oyebamiji AK, Owonikoko AD, et al. Molecular properties and in silico bioactivity evaluation of (4-fluorophenyl)[5]-3-phen-(4-nitrophenyl yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]methanone derivatives: DFT and molecular docking approaches. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023;18(6):1386-405. doi: 10.1016/j.jtumed.2023.05.011
9. Nukaga M, Mayama K, Hujer AM, Bonomo RA, Knox JR. Ultrahigh resolution structure of a class A beta-lactamase: on the mechanism and specificity of the extended-spectrum SHV-2 enzyme. *J Mol Biol.* 2003;328(1):289-301. doi: 10.1016/s0022-2836(03)00210-9
10. Nukaga M, Bethel CR, Thomson JM, Hujer AM, Distler A, Anderson VE, et al. Inhibition of class A beta-lactamases by carbapenems: crystallographic observation of two conformations of meropenem in SHV-1. *J Am Chem Soc.* 2008;130(38):12656-62. doi: 10.1021/ja7111146
11. Davydenko P, Borovik I, Kulishenko O, Zazharskyi V, Radzykhovskiy M, Dyshkant, O, et al. [Tuberculocidal and tuberculostatic activity of 1,2,4-triazole derivatives in vitro (determination of mic (minimum inhibitory concentration))]. Scientific and technical bulletin of state scientific research control institute of veterinary medical products and fodder additives and institute of animal biology. 2023;24(2):59-71. Ukrainian. doi: 10.36359/scivp.2023-24-2.07
12. Karpenko Y, Kusdemir G, Parchenko V, Tüzün B, Taslimi P, Karatas OF, et al. A Biochemistry-oriented Drug Design: Synthesis, Anticancer

# Вивчення впливу пробіотичних засобів на патогенетичні та клінічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту

М. А. Лучинський<sup>1</sup>, О. О. Помпій<sup>2</sup>, А. П. Ошурко<sup>2</sup>, Е. С. Помпій<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України,

<sup>2</sup>Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, 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:**  
генералізований пародонтит, біоплівки, клінічний перебіг, протоколи лікування, пробіотики.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 490-495

\*E-mail:  
stifter2637@gmail.com

Генералізований пародонтит залишається одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань, ускладнення якого суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Перспективним напрямом підвищення ефективності нехірургічного лікування цієї патології нині вважають застосування пробіотичних засобів. Вивчення особливостей впливу різних пробіотиків на перебіг та ефективність лікування генералізованого пародонтиту дасть змогу запропонувати оптимізовані протоколи комплексного лікування цього захворювання, скоротити терміни реабілітації пацієнтів і підвищити рівень стоматологічного здоров'я населення.

**Мета роботи** – дослідити вплив різних пробіотичних засобів на патогенетичні та клінічні особливості перебігу, ефективність лікування генералізованого пародонтиту в дорослих пацієнтів шляхом аналізу фахової наукової літератури.

В огляді літератури надано коротку характеристику різних груп пробіотиків і розкрито патогенетичні механізми їхньої взаємодії з мікрофлорою біоплівок порожнини рота. Описано механізми імуномодулювальної дії пробіотиків на компоненти місцевої та системної імунної відповіді пацієнтів із генералізованим пародонтитом, наведено шляхи пригнічення активності ферментів, що відповідають за резорбцію кісткової тканини. Наведено результати аналізу відомостей із наукових джерел щодо динаміки змін клінічних симптомів, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних параметрів ротової рідини й сироватки крові в осіб, які хворіли на генералізований пародонтит та отримували комплексну реабілітацію з використанням пробіотичних засобів, порівняно з пацієнтами, яких лікували за традиційними протоколами. Показано статистичні відмінності клінічних і лабораторних показників перебігу пародонтиту в різні терміни лікування пацієнтів.

**Висновки.** Застосування пробіотичних засобів під час лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом істотно впливає на клінічний перебіг захворювання завдяки зміні видового складу назубних біоплівок і модулюванню місцевих імунних, запальних реакцій. Утім відомі результати експериментальних і клінічних досліджень нерідко мають суперечливий характер щодо ефективності окремих штамів пробіотиків і тривалості стабілізації дистрофічно-запального процесу в віддалені строки після лікування; це актуалізує наступні дослідження.

**Keywords:**  
periodontitis,  
biofilms, clinical  
features, treatment  
protocols,  
probiotics.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2024;26(6):490-495

## Studying the impact of probiotic agents on the pathogenetic and clinical features of generalized periodontitis

M. A. Luchynskiy, O. O. Pompii, A. P. Oshurko, E. S. Pompii

Generalized periodontitis remains one of the most prevalent dental diseases, complications of which significantly deteriorate patients' quality of life. Currently, the use of probiotic agents is considered a promising direction to enhance the effectiveness of non-surgical treatment of this pathology. Studying the impact of different probiotics on the pathogenetic and clinical features of generalized periodontitis will allow proposing optimized protocols for comprehensive treatment, reducing patient rehabilitation periods and improving the overall dental health of the population.

**The aim of this study** is to examine the influence of various probiotic agents on the pathogenetic and clinical characteristics, treatment effectiveness of generalized periodontitis in adult patients by analyzing professional scientific literature.

The literature review provides a brief overview of various probiotic groups and discusses pathogenetic mechanisms of their interaction with the microbiota of oral biofilms. The immunomodulatory mechanisms of probiotics on local and systemic immune responses in patients with generalized periodontitis, inhibition of enzymes responsible for bone tissue resorption, are presented. The analysis results of scientific sources regarding the dynamics of changes in clinical symptoms, microbiological, immunological, and biochemical parameters of saliva and blood serum in individuals with generalized periodontitis receiving comprehensive rehabilitation using probiotic agents compared to patients treated with traditional protocols are provided. The study highlights statistical differences in clinical and laboratory indicators of periodontitis progression at different treatment intervals.

**Conclusions.** The use of probiotic agents for treating patients with generalized periodontitis significantly influences the clinical course of the disease by altering the species composition of dental biofilms and modulating local immune and inflammatory reactions. However, the known results of experimental and clinical studies often have conflicting findings regarding the efficacy of specific probiotic strains and the duration of inflammatory process stabilization over extended periods after treatment, which means a further study is required.

Нині залишається актуальним питання щодо лікування одного з найпоширеніших стоматологічних захворювань – генералізованого пародонтиту (ГП). За даними експертної групи Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність цього дистрофічно-запального захворювання тканин пародонта в дорослих коливається в межах від 25 % до 34 %. Виявлено, що цей показник є дещо нижчим у жителів країн Африки, а в населення Північної Америки та Європи захворюваність вища [1]. В Україні поширеність ГП становить від 17 % до 32 % і збільшується з віком пацієнтів [2,3,4]. Ускладнення, що виникають у разі прогресування ГП, включають розвиток травматичної оклюзії, деформацію та втрату цілісності зубних рядів, порушення зовнішнього вигляду, вони значно погіршують якість життя пацієнтів та обґрунтовують необхідність удосконалення підходів щодо діагностики, лікування та профілактики цього захворювання [5].

Як основний чинник розвитку ГП визначають дисбаланс складових елементів мікробіому біоплівки на поверхнях твердих тканин зубів. Збільшення частки пародонтопатогенної мікрофлори призводить до ураження й розвитку незворотних деструктивних змін у тканинах пародонта, зокрема резорбції кісткових структур і створення пародонтальних кишень [6]. Важлива ланка цього патологічного процесу – модифікація імунних реакцій макроорганізму на зміни видового складу біоплівки і руйнування тканин пародонта безпосередньо компонентами місцевого та системного імунітету [7].

Для корекції деструктивних імунних відповідей пацієнтів під час лікування ГП застосовують імуномодулятори – речовини, що впливають на різні ланки імунної системи. Дієвими представниками цієї групи препаратів вважають пробіотики, які, крім імуномодулювальних, мають протизапальні, онкостатичні, антимікробні й антиоксидантні властивості [8,9]. Використання пробіотичних засобів забезпечує відновлення мікрофлори біоплівки порожнини рота, зниження інтенсивності місцевого запального процесу та стабілізацію імунних реакцій пацієнтів. Однак детальні механізми їхньої взаємодії з мікробіомом зубних пляшок і макроорганізмом остаточно не розкрито [10,11]. Штами мікроорганізмів у складі пробіотиків, що застосовують для лікування ГП, різноманітні, але найефективнішими вважають бактерії груп *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Lactococcus*, *Enterococcus* та *Aerococcus*. Це можна пояснити їхньою доступністю, вони є компонентами препаратів різних лікарських форм, не потребують спеціальних умов зберігання [12,13,14].

Вивчення особливостей впливу різних пробіотичних засобів на патогенетичні компоненти, клінічний перебіг та ефективність лікування генералізованого пародонтиту дасть змогу запропонувати оптимізовані протоколи комплексного лікування цього захворювання, скоротити терміни реабілітації пацієнтів і підвищити рівень стоматологічного здоров'я населення.

## Мета роботи

Дослідити вплив різних пробіотичних засобів на патогенетичні та клінічні особливості перебігу, ефективність лікування генералізованого пародонтиту в дорослих пацієнтів шляхом аналізу фахової наукової літератури.

Успіх застосування пробіотиків для лікування ГП почасти можна пояснити здатністю їхніх компонентів взаємодіяти з епітеліальними клітинами ясен і створювати конкурентні відносини з найагресивнішими пародонтопатогенами: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* і *Treponema denticola* [15,16]. Наведено результати лабораторного дослідження показників адгезії та інвазії *P. gingivalis* до епітеліальних клітин ясен в ізолюваному середовищі та в поєднанні з різними пробіотиками групи *Lactobacillus*. Так, через дві години після коінфекції *P. gingivalis* і пробіотиком *L. reuteri* DSM 17938 показники адгезії та інвазії патогену до епітеліальних клітин ясен становили  $0,12 \times 10^6$  КУО/мл і  $0,28 \times 10^6$  КУО/мл. Ці показники під час моноінфікування ясенних клітин лише бактерією *P. gingivalis* втричі більші, становили  $0,85 \times 10^6$  КУО/мл та  $0,91 \times 10^6$  КУО/мл відповідно [17]. Як інший механізм зниження кількості патогенної мікрофлори визначили здатність *L. reuteri* генерувати реутерин – антибактеріальну речовину, що чинить бактеріостатичну дію на штами бактерій *P. gingivalis* і *T. denticola*, а отже, знижує їхню концентрацію серед компонентів назубних біоплівок [18].

У результаті мікробіологічного дослідження встановлено антибактеріальну активність пробіотиків, що містять різні види бактерій роду *Lactobacillus*, щодо іншого відомого представника пародонтопатогенної мікрофлори – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Через 48 годин на антибіограмі, що виконана для цього мікроорганізму, встановлено утворення інгібованої чистої зони в поживному середовищі навколо всіх штамів *Lactobacillus*, але найвищі середні значення одержано для *L. crispatus* та *L. gasseri* –  $10,0 \pm 0,2$  мм<sup>2</sup> та  $9,0 \pm 0,1$  мм<sup>2</sup>, і це достовірно ( $p < 0,001$ ) більше за середні показники інших видів пробіотиків [19].

Суттєве зниження концентрації збудників пародонтиту в ротовій рідині пацієнтів, які отримували пробіотики, встановлено за результатами клінічного дослідження. Після семи днів застосування препарату, що містив *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. rhamnosus* та *L. salivarius*, виявили зменшення кількості *P. gingivalis* з  $89,7 \times 10^4$  КУО/мл до  $85,7 \times 10^4$  КУО/мл, *P. intermedia* – з  $81,0 \times 10^4$  КУО/мл до  $71,0 \times 10^4$  КУО/мл, *A. actinomycetemcomitans* – з  $105,3 \times 10^4$  КУО/мл до  $74,7 \times 10^4$  КУО/мл [20].

Незважаючи на здатність пробіотиків впливати на склад біоплівки ротової порожнини, ефективність їх застосування в клінічних умовах визнають не всі науковці [2,5,21,22]. У проспективному клінічному дослідженні автори вивчили здатність пробіотиків для системного застосування *L. reuteri* DSM 17938 та *L. reuteri* PTA 5289 впливати на клінічні ознаки ГП. Після 42 днів приймання пацієнтами пробіотиків дослідники зафіксували недостовірне ( $p > 0,05$ ) зменшення середніх значень симптомів запального процесу в тканинах пародонта: глибини пародонтальних кишень – з  $1,7 \pm 0,6$  мм до  $1,5 \pm 0,4$  мм, кровоточивості ясен – з  $41 \pm 22$  % до  $20 \pm 7$  %, рівня втрати епітеліального прикріплення ясен – з  $2,10 \pm 0,64$  мм до  $1,74 \pm 0,42$  мм [21].

Визначено також неврогідні ( $p > 0,05$ ) зміни клінічних показників перебігу ГП у групі пацієнтів, яким у комплексній терапії застосовували місцеві пробіотики *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus*. Так, через 30 днів лікування пародонтальний індекс

зменшився з  $44,01 \pm 16,06$  % до  $35,74 \pm 15,18$  %, глибина пародонтальних кишень – з  $2,55 \pm 0,23$  мм до  $2,19 \pm 0,27$  мм, індекс кровоточивості – з  $40,75 \pm 9,58$  % до  $32,15 \pm 8,50$  % [22].

Відомі результати застосування препарату, що містить штам *L. brevis*, у комплексі лікування ГП у віддалені терміни спостереження. У результаті обстеження групи таких пацієнтів через три місяці після початку лікування автори визначили достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення індексу кровоточивості ясен під час зондування (з  $84,23 \pm 2,70$  % до  $14,60 \pm 3,26$  %) і пародонтального індексу (з  $4,47 \pm 0,61$  бала до  $2,95 \pm 0,36$  бала). Це обґрунтовує доцільність тривалішого використання пробіотичних засобів [20].

Ефективність призначення пробіотиків підтверджено результатами іншого дослідження, до якого залучено осіб із ГП I стадії. Частина пацієнтів приймала пробіотик, що містив *Bacillus coagulans*, тричі на добу щодня протягом трьох місяців, інші пародонтологічні хворі отримували плацебо. В осіб групи дослідження пародонтальний та гінгівальний індекси у середньому становили  $0,9 \pm 0,2$  бала та  $0,7 \pm 0,1$  бала відповідно, але були достовірні ( $p < 0,05$ ) нижчими за середні значення, встановлені у контрольній групі, –  $1,5 \pm 0,3$  бала та  $1,6 \pm 0,2$  бала відповідно [23].

Оприлюднено результати обстеження двох груп пацієнтів із ГП через 24 тижні після початку реабілітації. У пацієнтів I групи, які одержали традиційне лікування, зафіксували достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення вираженості клінічних ознак ГП: глибини пародонтальних кишень (із  $6,72 \pm 0,63$  мм до  $5,08 \pm 0,50$  мм), втрати рівня прикріплення ясен (з  $5,92 \pm 0,65$  мм до  $4,79 \pm 0,90$  мм), пародонтального індексу (з  $2,08 \pm 0,18$  бала до  $0,70 \pm 0,40$  бала), кровоточивості ясен під час зондування (з  $81,67 \pm 15,57$  % до  $43,33 \pm 22,09$  %). В осіб II групи, які додатково одержували пробіотик, середні значення симптомів ГП також вірогідно ( $p < 0,05$ ) змінилися, але більш суттєво. Так, глибина пародонтальних кишень у цих хворих зменшилася з  $6,63 \pm 0,75$  мм до  $4,91 \pm 0,73$  мм, втрата рівня прикріплення ясен – з  $6,44 \pm 0,79$  мм до  $4,88 \pm 0,58$  мм, пародонтальний індекс – з  $2,20 \pm 0,43$  бала до  $0,46 \pm 0,19$  бала, показник кровоточивості ясен знизився з  $92,86 \pm 15,28$  % до  $31,21 \pm 15,39$  % [24].

Дослідили результати використання пробіотика, що містить лактобактерії *L. acidophilus* та *L. rhamnosus*. Пацієнтів віком від 45 до 65 років, у яких діагностовано ГП, поділили на дві групи; клінічне оцінювання стану тканин пародонта здійснили через 10 діб. Додатково до традиційної терапії ГП хворим I групи призначили пробіотик. Вихідний середній показник РМА в пацієнтів I групи становив  $33,6 \pm 16,0$  %, а на 10 добу –  $9,2 \pm 9,6$  %. В осіб II групи середній початковий показник РМА становив  $32,00 \pm 2,03$  %, а на 10 добу –  $5,00 \pm 1,12$  %. До лікування середній індекс гігієни (ІГ) за Федоровим–Володкіною для пацієнтів I групи визначили на рівні  $2,3 \pm 0,7$  бала, II групи –  $1,9 \pm 0,3$  бала. Через 10 днів зафіксували істотне покращення ІГ ( $1,2 \pm 0,1$  бала та  $1,1 \pm 0,1$  бала відповідно за групами), але групи хворих достовірно не відрізнялися за середніми значеннями РМА та ІГ ( $p < 0,05$ ). Середні значення індексу кровоточивості ясенної борозни за Мюллеманом під час первинного обстеження становили  $1,4 \pm 0,4$  бала в пацієнтів I групи та

$1,9 \pm 0,3$  бала у хворих II групи. На 10 добу ці показники становили  $0,4 \pm 0,2$  бала та  $0,9 \pm 0,1$  бала відповідно, різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) [25].

Ефективність дії пробіотиків під час лікування ГП підтвердили автори дослідження, у якому вивчили показники глибини пародонтальних кишень, втрати епітеліального прикріплення та кровоточивості під час зондування в пацієнтів у різні терміни після лікування. Через 6 тижнів середні показники глибини пародонтальних кишень у контрольній групі становили  $4,08 \pm 0,76$  мм, через 12 тижнів –  $3,95 \pm 0,78$  мм. У II групі, пацієнти якої приймали пробіотичні засоби, ці показники були кращими й становили  $3,44 \pm 0,64$  мм та  $2,54 \pm 0,52$  мм відповідно. Середній індекс кровоточивості ясен у пацієнтів I групи дорівнював  $58,23 \pm 12,77$  % та  $46,24 \pm 11,4$  %, а в осіб II групи –  $34,25 \pm 6,32$  % та  $13,89 \pm 3,25$  % через 6 і 12 тижнів відповідно. Рівень втрати прикріплення в контрольній групі становив у середньому  $3,99 \pm 0,89$  мм через 6 тижнів і  $3,86 \pm 0,59$  мм через 12 тижнів; у групі дослідження ці показники значно менші –  $3,69 \pm 0,67$  мм і  $3,24 \pm 0,47$  мм за термінами спостереження відповідно [26].

У межах іншої роботи оцінили зміни середніх індексів кровоточивості ясен і зубного нальоту в осіб, яким до комплексу лікування ГП додали пробіотик *B. animalis*. В іншій групі пацієнтів вжито тих самих заходів зі стабілізації ГП, але замість пробіотика призначено плацебо. Через 3 місяці автори обрахували середні індексні значення у хворих обох груп і встановили достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю. Так, показник кровоточивості ясен в осіб I групи змінився з  $9,17 \pm 7,71$  % на  $5,92 \pm 5,12$  %, у II групі – з  $14,07 \pm 7,99$  % на  $12,10 \pm 8,19$  %; індекс зубного нальоту – з  $18,71 \pm 12,14$  % на  $18,27 \pm 7,11$  % у хворих I групи та з  $22,50 \pm 8,54$  % на  $22,66 \pm 9,99$  % у пацієнтів II групи [27].

Для діагностики ГП здійснюють імунологічні та біохімічні дослідження ясенної рідини пацієнтів. Результати такого аналізу дають змогу встановити інтенсивність запального процесу й розробити індивідуальний план лікування [3,4,7]. Значний науковий інтерес викликає вивчення кількості прозапальних цитокінів у слині пацієнтів, зокрема інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6 та фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), які виявляють уже на ранніх стадіях ГП. В експериментальних дослідженнях доведено здатність пробіотиків, зокрема *L. acidophilus* та *L. brevis*, пригнічувати синтез цих прозапальних цитокінів епітеліальними клітинами ясен і в такий спосіб знижувати інтенсивність запального процесу [8,9,28].

Кревікулярна рідина також містить велику кількість клітинних і біохімічних компонентів, що є індикаторами метаболізму в тканинах пародонта та характеризують місцевий запальний процес [10,12]. Один із таких важливих прогностичних критеріїв в осіб із ГП – рівень матриксних металопротеїназ (ММП), протеолітичних ферментів, що можуть руйнувати колаген I типу та запускати резорбцію кісткової тканини. У результаті багатьох клінічних досліджень показано підвищену експресію ММП-8 і ММП-9 у ясенній рідині пацієнтів із ГП. Це дало підстави дослідникам використовувати цей показник як діагностичний критерій перебігу захворювання та способу контролю за ефективністю лікування [29,30,31,32].



В одному з досліджень автори зафіксували позитивний вплив пробіотиків на перебіг ГП і зробили висновок, що здатність бактерій *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. rhamnosus* і *L. salivarius* достовірно ( $p = 0,001$ ) зменшувати середню концентрацію оксиду азоту в сироватці крові осіб із ГП (з  $86,41 \pm 19,18$  ммоль/дл до  $39,41 \pm 11,83$  ммоль/дл) призводить до зниження секреції простагландину E2 епітеліальними клітинами ясен та інгібує активацію ММП [24].

Інші дослідники також визначили зниження концентрації ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів, які під час лікування ГП отримували пробіотик *L. reuteri*. Через 12 тижнів у пацієнтів, яким призначено пробіотик, автори зареєстрували достовірне зниження рівнів ММП-8 (з  $358,61 \pm 52,17$  пг/мл до  $243,32 \pm 42,51$  пг/мл,  $p = 0,017$ ) та оксиду азоту (з  $360,67 \pm 18,12$  пг/мл до  $329,62 \pm 6,41$  пг/мл,  $p = 0,034$ ). У контрольній групі хворих середній рівень ММП-8 знизився до  $294,26 \pm 51,21$  пг/мл; це недостовірно ( $p > 0,05$ ) нижче за середній вихідний показник –  $354,42 \pm 48,63$  пг/мл. Крім того, в осіб цієї групи визначили невірогідне ( $p > 0,05$ ) зниження середнього показника оксиду азоту – з  $352,12 \pm 17,23$  пг/мл до  $343,13 \pm 16,37$  пг/мл [20].

В іншому дослідженні оцінили вплив місцевих пробіотиків на рівень ММП-8 у ясенній рідині у хворих на ГП через місяць після лікування. До I групи залучені пацієнти, яким лише виконали професійну гігієну й видалення назубних відкладень; до II групи – особи, яким додатково призначили пробіотики, що містили *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus* та *L. salivarius*. Через 30 днів автори встановили недостовірне ( $p > 0,05$ ) зниження середнього рівня ММП-8 (з  $18,50 \pm 1,12$  нг/мл до  $17,60 \pm 1,56$  нг/мл) у пацієнтів I групи та достовірне ( $p = 0,001$ ) зниження цього показника (з  $18,1 \pm 0,04$  нг/мл до  $15,90 \pm 0,02$  нг/мл) у хворих II групи [22].

Разом із тим, суперечливим залишається питання щодо оптимальної форми випуску пробіотичних засобів для лікування ГП. Відомі результати аналізу впливу пробіотика для місцевого застосування, що містить *L. reuteri*, на прогресування глибини пародонтальних кишень. Усім пацієнтам, які залучені до дослідження, було призначено льодяники протягом 24 тижнів: хворим I групи – пробіотичні, що містили *L. reuteri* DSM 17938 та *L. reuteri* ATCC PTA 5289, II групи – плацебо. Середні значення глибини пародонтальних кишень у пацієнтів обох груп змінились недостовірно ( $p > 0,05$ ): з  $3,09 \pm 0,32$  мм до  $2,64 \pm 0,33$  мм у I групі та з  $3,28 \pm 0,39$  мм до  $2,92 \pm 0,42$  мм у II групі [33].

У комплексі лікування ГП II стадії іншим пацієнтам призначили жувальні таблетки, що містили *L. reuteri* UBLRU-87, протягом 3 місяців. Під час контрольного огляду встановили вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення показників середньої глибини пародонтальних кишень (з  $5,27 \pm 0,49$  мм до  $3,60 \pm 0,56$  мм) і середнього гігієнічного індексу (з  $3,60 \pm 0,56$  бала до  $1,02 \pm 0,16$  бала) [34].

За результатами рандомізованого клінічного дослідження підтверджено ефективність пробіотика *L. reuteri* у формі таблеток для перорального приймання. У залучених до дослідження пацієнтів діагностовано ГП із глибиною пародонтальних кишень більше за 5 мм. Усіх хворих поділили на дві групи: хворі однієї протягом 180 днів отримували пробіотик, іншої – плацебо. У I групі

пацієнтів середній рівень втрати прикріплення ясен через 90 днів становив  $0,87 \pm 0,12$  мм, через 180 днів –  $0,68 \pm 0,11$  мм, а в пацієнтів II групи відповідний показник значно вищий, становив  $1,73 \pm 0,23$  мм через 90 днів і  $1,66 \pm 0,29$  мм через 180 днів лікування [35].

Окремі науковці для підвищення ефективності лікування ГП вважають за доцільне призначення синбіотиків – медикаментозних препаратів, що містять композицію пробіотичних бактерій і різних олігосахаридів для стимулювання росту нормальної мікрофлори ротової порожнини. Оприлюднено результати клінічного дослідження, в якому показано достовірне ( $p < 0,05$ ) покращення клінічних симптомів ГП у пацієнтів, які протягом 8 тижнів щоденно приймали по одній капсулі синбіотичної добавки, що містила сім штамів бактерій: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а також 100 мг фруктоолігосахариду. Пацієнти контрольної групи одержували плацебо протягом того самого періоду. Глибина пародонтальних кишень у пацієнтів експериментальної групи становила  $4,30 \pm 0,36$  мм, після лікування –  $3,47 \pm 0,39$  мм; у хворих контрольної групи цей показник знизився з  $4,50 \pm 0,97$  мм до  $4,04 \pm 1,04$  мм [36].

Отже, у лабораторних і клінічних умовах доведено здатність пробіотичних засобів, які містять деякі штами мікроорганізмів, впливати на різні патогенетичні ланки генералізованого пародонтиту. Такі штами здатні контролювати видовий і кількісний склад мікробіому ротової порожнини шляхом пригнічення пародонтопатогенної мікрофлори в назубних біоплівках. З подібною метою в комплексному лікуванні ГП широко застосовують місцеві та системні антибактеріальні препарати. На відміну від пробіотиків, антибактеріальні засоби мають низку побічних ефектів на функціонування різних органів і систем організму пацієнтів, здатні вступати в перехресні реакції з іншими медикаментозними препаратами й створюють ризики формування антибіотикорезистентних штамів мікрофлори. Тому призначення таких препаратів для стабілізації ГП має бути чітко об'єднане та обмежене конкретними показаннями.

Особливий науковий інтерес викликають пробіотики групи *Lactobacillus*, що можуть модулювати місцеву імунну відповідь пацієнтів із ГП. Зниження кількості прозапальних цитокінів, що продукують уражені ясенні епітеліальні клітини, як-от інтерлейкінів IL-1 $\beta$  і IL-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , дає змогу поліпшити клінічний перебіг ГП і знизити ймовірність загострень запального процесу. З іншого боку, пробіотики можуть пригнічувати активність матриксних металопротеїназ, сприяючи збереженню кісткової тканини альвеолярних відростків і зменшуючи інтенсивність прогресування захворювання.

Найбільш суперечливими аспектами використання пробіотиків під час реабілітації пацієнтів із ГП залишаються видові композиції пробіотичних препаратів, форми випуску та тривалість застосування. Досі немає достатньої кількості клінічних досліджень, за результатами яких підтверджено ефективність нехірургічного лікування ГП із додаванням пробіотичних засобів у віддалені терміни спостереження. Як один зі шляхів збереження оптимального складу мікробіому ротової порожнини після лікування та запобігання рецидивам загострення ГП можна визначити використання пребіо-

тиків – олігосахаридів, що стимулюють ріст і збереження нормальної мікрофлори ротової порожнини [37].

## Висновки

1. Застосування пробіотичних засобів для лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом суттєво впливає на клінічний перебіг захворювання завдяки зміні видового складу назубних біоплівки і модулювання місцевих імунних і запальних реакцій.

2. Результати експериментальних і клінічних досліджень доволі часто мають суперечливий характер щодо ефективності окремих штамів пробіотиків і тривалості стабілізації дистрофічно-запального процесу в віддалені строки після лікування; це актуалізує наступні дослідження.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук і впровадження нових місцевих пробіотичних засобів з удосконаленим видовим складом дасть змогу поліпшити ефективність лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом. Крім того, нові дослідження мають бути спрямовані на розроблення оптимальних форм випуску пробіотичних препаратів для досягнення швидшого та тривалішого ефекту щодо формування нормального мікробіому ротової порожнини, вивчення потенційної взаємодії пробіотиків з іншими медикаментозними засобами, що застосовують для лікування захворювань тканин пародонта, визначення ефективності пробіотиків для лікування осіб із патологіями пародонта, які індуковані загальносоматичними захворюваннями й станами організму.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 09.09.2024

## Відомості про авторів:

Лучинський М. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0001-7652-0684

Помпій О. О., PhD, доцент каф. стоматології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7993-8744

Ошурко А. П., PhD, в. о. зав. каф. стоматології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3838-2206

Помпій Е. С., асистент каф. стоматології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9388-3599

## Information about the authors:

Luchynskiy M. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dental Therapy, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Pompiy O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Oshurko A. P., MD, PhD, Acting Head of the Department of Dentistry, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Pompiy E. S., MD, Assistant of the Department of Dentistry, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

## References

- Ziuzin VO, Chernov VS, Chernov SV, Ziuzin DV, Muntian LY. [The incidence of the population of Ukraine of inflammatory periodontal diseases, prediction and prevention of pathology in modern conditions]. *Ukrainian journal medycyny, biologii ta sportu*. 2021;6(2):125-32. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs06.02.125
- Basista AS. [Improving of diagnostic methods and treatment of periodontal diseases in patients with chronic tonsillitis] [dissertation on the Internet]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University; 2023 [cited 2024 Aug 5]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0824U000497/>
- Gnid MR. [Clinical and laboratory justification of prevention and treatment of periodontal tissue diseases in patients with gout] [dissertation on the Internet]. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2023 [cited 2024 Aug 5]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0823U101801/>
- Dankevych-Kharchyshyn IS. [Optimization of diagnosis and treatment of periodontal tissue diseases in patients with atherosclerosis] [dissertation on the Internet]. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2024 [cited 2024 Aug 5]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0824U002198/>
- Abdullah FM, Hatim QY, Oraibi AI, Alsafar TH, Alsandook TA, Lutfi W, et al. Antimicrobial management of Dental infections: Updated review. *Medicine*. 2024;103(27):e38630. doi: 10.1097/MD.00000000000038630
- Potapchuk A, Rusyn V, Goncharuk-Khomyn M, Hegedus V. Prognosis of possible implant loss after immediate placement by the laboratorial blood analysis and evaluation of intraoperatively derived bone samples. *J Int Dent Med Res*. 2019;12(1):143-50. Available from: [http://www.jidmr.com/journal/wp-content/uploads/2019/04/25-D18\\_816\\_Myroslav\\_Goncharuk\\_Khomyn.pdf](http://www.jidmr.com/journal/wp-content/uploads/2019/04/25-D18_816_Myroslav_Goncharuk_Khomyn.pdf)
- Mashchenko I, Gudaryan A, Kucherenko T. [Clinical, immunological and metabolic features of accelerated and quickly progressing options of generalized periodontitis]. *Suchasna stomatoloogia*. 2020;0(4):26-32. Ukrainian. doi: 10.33295/1992-576X-2020-4-26
- Bustamante M, Oomah BD, Mosi-Roa Y, Rubilar M, Burgos-Diaz C. Probiotics as an adjunct therapy for the treatment of halitosis, dental caries and periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(2):325-34. doi: 10.1007/s12602-019-9521-4
- Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, Troiano G, Merlo EM, Sclafani R, et al. Cross-talk between diet and the oral microbiome: balance of nutrition on inflammation and immune system's response during periodontitis. *Nutrients*. 2022;14(12):2426. doi: 10.3390/nu14122426
- Deandra FA, Ketherin K, Rachmasari R, Sulijaya B, Takahashi N. Probiotics and metabolites regulate the oral and gut microbiome composition as host modulation agents in periodontitis: A narrative review. *Heliyon*. 2023;9(2):e13475. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13475
- Del Pilar Angarita-Diaz M, Fong C, Medina D. Bacteria of healthy periodontal tissues as candidates of probiotics: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):328. doi: 10.1186/s40001-024-01908-2
- Sukhomlyn AA, Hordienko LP, Sukhomlyn TA. Znachennia probiotykyv u korektsii patolohichnykh protsesiv v orhanakh porozhnyyny rota (ohlidat literatury) [The value of probiotics in the correction of pathological processes in the organs of the oral cavity (literature review)]. *Pivdenoukrajinskyi medichnyi naukovyi zhurnal*. 2020;26:54-7. Ukrainian.
- Loban GA, Hanchko OV, Petrushanko TO, Moshel TN. [Probiotic as oral cavity colonization resistance increasing factor]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny*. 2023;23(1):79-83. Ukrainian. doi: 10.31718/2077-1096.23.1.79
- Yu X, Devine DA, Vernon JJ. Manipulating the diseased oral microbiome: The power of probiotics and prebiotics. *J Oral Microbiol*. 2024;16(1):2307416. doi: 10.1080/20002297.2024.2307416
- Mahdzade Ari M, Mirkalantari S, Darban-Sarokhalil D, Darbandi A, Razavi S, Talebi M. Investigating the antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* spp. on cariogenic and periodontitis pathogens. *Front Microbiol*. 2024;15:1383959. doi: 10.3389/fmicb.2024.1383959
- Na HS, Kim SY, Han H, Kim HJ, Lee JY, Lee JH, et al. Identification of Potential Oral Microbial Biomarkers for the Diagnosis of Periodontitis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1549. doi: 10.3390/jcm9051549
- Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Sugimoto ES, Ishikawa KH, Simionato MR, Holzhausen M, et al. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*. 2019;54(2):115-27. doi: 10.1111/jre.12608
- Widyarman AS, Theodorea CF. Novel indigenous probiotic *Lactobacillus reuteri* strain produces anti-biofilm reuterin against pathogenic periodontal bacteria. *Eur J Dent*. 2021;16(1):96-101. doi: 10.1055/s-0041-1731591

19. Etebarian A, Sheshpari T, Kabir K, Sadeghi H, Moradi A, Hafedi A. Oral Lactobacillus species and their probiotic capabilities in patients with periodontitis and periodontally healthy individuals. *Clin Exp Dent Res*. 2023;9(5):746-56. doi: [10.1002/cre2.740](https://doi.org/10.1002/cre2.740)
20. Kuka GI, Gursoy H, Emekli-Alturfan E, Ustundag UV, Kuru B. Evaluation of nitric oxide levels in chronic periodontitis patients treated with initial periodontal therapy and probiotic food supplements: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2019;33(1):974-9. doi: [10.1080/13102818.2019.1632740](https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1632740)
21. Schlagenhauf U, Rehder J, Gelbrich G, Jockel-Schneider Y. Consumption of lactobacillus reuteri-containing lozenges improves periodontal health in Navy sailors at sea: A randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2020;91(10):1328-38. doi: [10.1002/JPER.19-0393](https://doi.org/10.1002/JPER.19-0393)
22. Alshareef A, Attia A, Almalki M, Alsharif F, Melibari A, Mirdad B, et al. Effectiveness of probiotic lozenges in periodontal management of chronic periodontitis patients: Clinical and immunological study. *Eur J Dent*. 2020;14(02):281-7. doi: [10.1055/s-0040-1709924](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709924)
23. AAJ, Suresh A. Oral microbial shift induced by probiotic bacillus coagulans along with its clinical perspectives. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023;13(3):398-402. doi: [10.1016/j.jobcr.2023.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2023.03.013)
24. Chugh P, Dutt R, Sharma A, Bhagat N, Dhar MS. A critical appraisal of the effects of probiotics on Oral Health. *J Func Foods*. 2020;70:103985. doi: [10.1016/j.jff.2020.103985](https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103985)
25. Petrushanko TO, Loban GA, Moshel TN, Hancho OV. Therapeutic potential of lactobacilli-based drug in the treatment of generalized periodontitis. *World of Medicine and Biology*. 2020;(4):121-5. doi: [10.26724/2079-8334-2020-4-74-121-125](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-121-125)
26. Hardan L, Bourgi R, Cuevas-Suárez CE, Flores-Rodríguez M, Omaña-Covarrubias A, Nicastro M, et al. The use of probiotics as adjuvant therapy of periodontal treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1017. doi: [10.3390/pharmaceutics14051017](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051017)
27. Invernici MM, Furlaneto FA, Salvador SL, Ouwehand AC, Salminen S, Mantziari A, et al. Bifidobacterium animalis subsp Lactis HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238425. doi: [10.1371/journal.pone.0238425](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238425)
28. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive periodontitis: The most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1488. doi: [10.3390/jcm10071488](https://doi.org/10.3390/jcm10071488)
29. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1806. doi: [10.3390/ijms23031806](https://doi.org/10.3390/ijms23031806)
30. Khuda F, Najmi Mohamad Anuar N, Baharin B, Shaqinah Nasruddin N. A mini review on the associations of matrix metalloproteinases (mmps) -1, -8, -13 with periodontal disease. *AIMS Molecular Science*. 2021;8(1):13-31. doi: [10.3934/molsci.2021002](https://doi.org/10.3934/molsci.2021002)
31. Checchi V, Maravic T, Bellini P, Generali L, Consolo U, Breschi L, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):4923. doi: [10.3390/ijerph17144923](https://doi.org/10.3390/ijerph17144923)
32. Elgezawi M, Haridy R, Almas K, Abdalla MA, Omar O, Abuhashish H, et al. Matrix Metalloproteinases in Dental and Periodontal Tissues and Their Current Inhibitors: Developmental, Degradational and Pathological Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8929. doi: [10.3390/ijms23168929](https://doi.org/10.3390/ijms23168929)
33. Laleman I, Pauwels M, Quirynen M, Teughels W. A dual-strain lactobacilli reuteri probiotic improves the treatment of residual pockets: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019;47(1):43-53. doi: [10.1111/jcpe.13198](https://doi.org/10.1111/jcpe.13198)
34. Nisha K, Jebin A, Padmanabhan S. Oral Microbial Shift following 1-month supplementation of probiotic chewable tablets containing lactobacillus reuteri UBRLRU-87 as an adjunct to phase 1 periodontal therapy in chronic periodontitis patients: A randomized controlled clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2021;12(2):121-7. doi: [10.4103/ccd.ccd\\_135\\_20](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_135_20)
35. Pelekos G, Acharya A, Eiji N, Hong G, Leung WK, McGrath C. Effects of adjunctive probiotic L. reuteri lozenges on S/RSD outcomes at molar sites with deep pockets. *J Clin Periodont*. 2020;47(9):1098-107. doi: [10.1111/jcpe.13329](https://doi.org/10.1111/jcpe.13329)
36. Bazzyar H, Maghsoumi-Norouzabad L, Yarahmadi M, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, et al. The impacts of synbiotic supplementation on periodontal indices and biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis under non-surgical periodontal therapy. A double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Syndr Obesity*. 2020;13:19-29. doi: [10.2147/DMSO.S230060](https://doi.org/10.2147/DMSO.S230060)
37. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5142. doi: [10.3390/ijms23095142](https://doi.org/10.3390/ijms23095142)

# Сучасні методики малоінвазивного дренивання жовчовивідних шляхів у пацієнтів зі злоякісними жовтяницями (огляд літератури)

Е. В. Діденко <sup>A,B,C,D</sup>, В. О. Губка <sup>A,E,F</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:

обструктивна жовтяниця, жовчні протоки, дренивання, лапароскопія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, ендобілярне стентування.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 6(147). С. 496-500

\*E-mail: gubkaviktor@gmail.com

## Keywords:

obstructive jaundice, bile ducts, drainage, laparoscopes, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous transhepatic cholangiostomy, endobiliary stenting.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):496-500

Злоякісна обструкція жовчовивідних шляхів – складний стан, що потребує мультимодального підходу і до діагностики, і до лікування. У більшості пацієнтів, у яких діагностують це захворювання, радикальне оперативне втручання не доцільне, оскільки вони звертаються вже на запущених стадіях хвороби, а отже цим хворим необхідна якісна паліативна допомога.

**Мета роботи** – ґрунтуючись на відомостях наукової літератури, висвітлити можливості малоінвазивних методик дренивання жовчовивідних шляхів у пацієнтів зі злоякісними жовтяницями.

Проаналізовано відомості доступної наукової літератури з електронних ресурсів PubMed, Google Scholar, UpToDate, що опублікована у період з 2019 до 2024 року.

Підтверджено, що малоінвазивні методи дренивання жовчовивідних шляхів мають значні переваги порівняно з відкритими хірургічними втручаннями, як-от зниження ризику операційних ускладнень, коротший період реабілітації та можливість виконання процедури під місцевою анестезією.

Однак, незважаючи на технічний прогрес і накопичений клінічний досвід, залишається низка невирішених питань, пов'язаних, зокрема, з вибором оптимального методу дренивання для конкретного пацієнта, оцінюванням ефективності та безпеки певної методики.

**Висновки.** Найбільш дискусійним залишається питання щодо вибору між ендоскопічними та черезшкірними методами дренивання. В окремих дослідженнях показано, що ендоскопічне дренивання може бути ефективнішим у пацієнтів із пухлинами, що розташовані в дистальних відділах жовчних протоків, а черезшкірне дренивання може бути доцільнішим у разі проксимальних обструкцій. Тому необхідні додаткові дослідження для оцінювання віддалених результатів застосування різних методик дренивання, ефективності використання пластикових, покритих і непокритих металевих стентів у різних клінічних ситуаціях.

## Modern possibilities of minimally invasive biliary drainage techniques for patients with malignant jaundice

E. V. Didenko, V. O. Hubka

Malignant biliary obstruction is a complex condition requiring a multimodal approach for both diagnosis and treatment. Most patients diagnosed with this disease are not candidates for radical surgery, as they come to us at advanced stages of the disease. Therefore, they need quality palliative care.

**Aim.** Based on the data from scientific articles and literature, to highlight the possibilities of minimally invasive biliary drainage techniques in patients with malignant jaundice.

The article analyzes the available sources of scientific literature and articles from the electronic resources PubMed, Google Scholar, UpToDate from 2019 to 2024. Minimally invasive methods of biliary drainage have demonstrated significant advantages over open surgeries, including a reduced risk of surgical complications, shorter rehabilitation period, and the ability to perform the procedure under local anesthesia. However, despite technological progress and accumulated clinical experience, a number of unresolved issues remain, in particular, related to choosing the optimal drainage method for a particular patient, and assessing the effectiveness and safety of a specific technique.

**Conclusions.** The most controversial issue is the choice between endoscopic and percutaneous drainage methods. Some studies have shown that endoscopic drainage might be more effective in patients with tumors located in the distal bile ducts, while percutaneous drainage might be more appropriate in case of proximal obstructions. Therefore, the situation calls for additional studies to evaluate long-term results of different drainage techniques and the effectiveness of plastic, covered and uncovered metal stents in different clinical situations.

Нині малоінвазивні методи дренивання жовчовивідних шляхів стали важливою складовою паліативної допомоги пацієнтам зі злоякісними пухлинами, що спричиняють обструктивну жовтяницю. Така жовтяниця є поширеним ускладненням при злоякісних новоутвореннях підшлункової залози, жовчного міхура, великого дуоденального

сосочка, жовчних протоків і печінки. В 70 % випадків хворим, яких госпіталізують до стаціонара з цими патологіями, радикальне оперативне втручання не доцільне, вони потребують якісної паліативної допомоги [1,2].

Обструкція жовчовивідних шляхів може спричинити тяжкі ускладнення: холангіт, печінкову недостатність та

інші інфекційні ускладнення, – що значно погіршують якість життя пацієнтів і ускладнюють подальшу онкологічну терапію [3].

Найпоширеніші способи дренивання, як-от ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія зі встановленням стентів та черезшкірні методи дренивання (черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, черезшкірна або лапароскопічна холецистостомія), є основними підходами для відновлення відтоку жовчі. Вибір методу залежить від анатомічних особливостей пухлинного процесу, загального стану пацієнта та доступності відповідних технологій [4].

Дискусійним залишається питання щодо вибору між ендоскопічними та черезшкірними методами дренивання. В окремих дослідженнях показано: ендоскопічне дренивання може бути ефективнішим у пацієнтів із пухлинами, що розташовані в дистальних відділах жовчних протоків, а черезшкірне дренивання може бути доцільнішим у разі проксимальних обструкцій [5]. Крім того, необхідні додаткові дослідження для оцінювання віддалених результатів застосування пластикових, покритих і непокритих металевих стентів у різних клінічних ситуаціях.

## Мета роботи

Ґрунтуючись на відомостях наукової літератури, висвітлити можливості малоінвазивних методик дренивання жовчовивідних шляхів у пацієнтів зі злоякісними жовтяницями.

## Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано відомості доступної наукової літератури з електронних ресурсів PubMed, Google Scholar, UpToDate, що опублікована у період з 2019 до 2024 року.

## Результати

**Ендоскопічне ретроградне дренивання жовчних протоків (ERCP).** ERCP – одна з провідних методик лікування обструктивної жовтяниці, що спричинена злоякісними новоутвореннями. Ця методика поєднує діагностичні та терапевтичні можливості, оскільки дає змогу не лише візуалізувати жовчні протоки, але й провести їх стентування для відновлення відтоку жовчі. Під час ERCP за допомогою ендоскопа в жовчні протоки вводять контрастну речовину, після цього роблять рентгенологічне дослідження; це дає змогу оцінити характер і рівень обструкції [6, 7].

Процедура ERCP є відносно безпечною, зазвичай її виконують під загальною анестезією. Вона дає змогу встановити різні типи стентів, включаючи пластикові та металеві, що використовують для підтримки відкритості протоків і забезпечення ефективного дренивання [8]. Цю методику застосовують під час лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями жовчних протоків, як-от раком голівки підшлункової залози, холангіокарциномою, раком жовчного міхура або метастатичними ураженнями, що спричиняють обструкцію жовчовивідних

шляхів [9, 10]. Актуальною процедура ERCP є також під час лікування доброякісних стриктур, як-от первинного склерозуючого холангіту або стриктури після хірургічних втручань. Зауважимо, що в частині випадків після додаткового цитоморфологічного дослідження виявляють злоякісний процес, що зумовлює надалі відповідну тактику лікування [4, 11, 12].

Під час підготовки до наступного хірургічного втручання ERCP може бути застосована для тимчасового дренивання жовчі перед радикальною операцією. Це сприяє зниженню рівня білірубіну та покращенню загального стану пацієнта [13, 14].

Попри численні переваги, є і протипоказання до ERCP, які слід враховувати під час планування процедури. Так, пацієнти з тяжкими анатомічними аномаліями шлунково-кишкового тракту або після складних реконструктивних операцій можуть мати ускладнений доступ до жовчних протоків, що робить ERCP неможливим або небезпечним [15]. Виконання ERCP у гострий період панкреатиту може збільшити ризик погіршення стану пацієнта, тому зазвичай рекомендовано відкласти процедуру до стабілізації стану [16]. Крім того, коли пацієнт знаходиться у критичному стані з нестабільною гемодинамікою, ERCP може бути небезпечним, і доцільно обрати менш інвазивні методи дренивання. Як і при будь-якому медичному втручанні, згода пацієнта є обов'язковою умовою, і відмова від процедури є абсолютним протипоказанням [17, 18].

ERCP залишається основним методом дренивання жовчовивідних шляхів при злоякісних обструкціях завдяки численним перевагам, проте рішення про виконання цієї процедури має бути зваженим і ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта. Врахування показань і протипоказань дає змогу мінімізувати ризики ускладнень і підвищити ефективність лікування. Одна з головних переваг ERCP – мінімальна інвазивність. Згідно з результатами досліджень у багатьох центрах, ендоскопічне стентування біліарної системи нітиноловими стентами порівняно з відкритими хірургічними операціями супроводжується меншою частотою післяопераційних ускладнень (22,2 % проти 72,7 %,  $p < 0,05$ ), нижчими показниками летальності (0,0 % проти 27,3 %,  $p < 0,001$ ) і зменшенням термінів перебування у стаціонарі ( $8,70 \pm 0,91$  проти  $24,30 \pm 3,74$  днів). Процедура може бути виконана навіть амбулаторно, що значно зменшує навантаження на систему охорони здоров'я [6, 7, 9, 18]. ERCP дає змогу одночасно здійснити діагностику та лікування, і це особливо важливо для пацієнтів з обмеженим функціональним резервом або високим операційним ризиком.

Показано, що стентування жовчних протоків за допомогою ERCP ефективно зменшує прояви жовтяниці, покращує функцію печінки і підвищує якість життя пацієнтів. Порівняно з черезшкірними методами, ERCP, згідно з результатами S. O'Brien et al., Y. Wang et al., P. Yuan et al., асоційований із на 18–25 % меншим ризиком розвитку інфекційних ускладнень, сприяє збереженню фізіологічності пасажу жовчі [5, 19, 20].

Підтверджено, що ERCP може бути менш ефективною при обструкціях проксимальних відділів жовчних протоків або коли виявляють велику пухлинну масу, що ускладнює доступ до ділянки обструкції [21, 22]. У таких

випадках доцільним може бути комбінування ендоскопічних і черезшкірних методів дренивання, як-от техніка Rendezvous [23]. Втручання також має певні ускладнення, і найчастіше з них – ризик розвитку пост-ERCP панкреатиту, що становить майже 5–10 % випадків, може варіювати залежно від досвіду оператора та специфіки клінічного випадку.

Панкреатит може потребувати госпіталізації та інтенсивної терапії. Перфорацію виявляють доволі рідко, але це складне ускладнення, що потребує, залежно від конкретного випадку, інтенсивної терапії або негайного хірургічного втручання. Інфекціям жовчовивідних шляхів можна запобігти завдяки профілактичному застосуванню антибіотиків, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком [24,25]. Вибір типу стенту (пластиковий чи металевий) також має значення для мінімізації ризику ускладнень. Металеві стенти зазвичай використовують, коли передбачають тривале використання дренажу, оскільки вони мають більший діаметр і менше схильні до обструкції [26,27].

#### **Черезшкірне дренивання жовчовивідних протоків.**

Черезшкірне дренивання жовчовивідних протоків є важливим малоінвазивним методом для лікування обструктивної жовтяниці, зокрема у разі виявлення злоякісних пухлин. Цей метод передбачає введення дренажного катетера через шкіру і паренхіму печінки в жовчні протоки під контролем ультразвуку або комп'ютерної томографії або введення катетера в жовчний міхур під контролем УЗД або лапароскопічно (під час стадіювання). Методика черезшкірного дренивання має важливе значення, коли ендоскопічний доступ не можливий або технічно складний, а також для тимчасового дренивання перед великими хірургічними втручаннями. Згідно з результатами дослідження A. Rizzo et al. [21], ефективним є зниження рівня білірубіну на 40–50 % протягом 7–10 днів. Цей метод забезпечує ефективне полегшення симптомів і може бути застосований як частина комплексного підходу до лікування злоякісних обструкцій [21,28].

Черезшкірне дренивання виконують, коли застосування інших методів не доцільне або вони виявилися не ефективними. Таке втручання показано при проксимальних стриктурах (обструкція верхніх відділів жовчних протоків), де ендоскопічний підхід може бути недосяжним або малоефективним. Проте останнім часом публікують все більше результатів досліджень, що свідчать про зріст ефективності ендоскопічного дренажу. Це стало можливим передусім внаслідок використання металевих саморозширюваних стентів [26,27]. У пацієнтів нерідко виявляють змінену анатомію, що, як і стан після оперативних втручань (панкреатодуоденальних резекцій, баріатричних операцій), унеможлиблює проведення ERCP. У таких випадках оптимальним втручанням є черезшкірне дренивання [29,30]. У результаті дослідження D. Wang et al. зробили висновок, що черезшкірне дренивання можна використовувати для тимчасового дренивання перед запланованими хірургічними втручаннями. Встановили, що порівняно з ретроградним дрениванням рівень післяопераційних септичних ускладнень нижчий на 20 % [13]. Черезшкірне дренивання є обґрунтованим методом втручання у межах паліативної терапії пацієнтів із нерезектабельними пухлинами.

Як і будь-який варіант оперативного втручання, черезшкірне дренивання має недоліки та протипоказання. Зокрема, не рекомендовано застосовувати метод при коагулопатіях, бо виникає підвищений ризик кровотеч, роблячи це втручання небезпечним. Наявність активних інфекцій або сепсису ускладнює здійснення процедури та збільшує ризик ускладнень. У разі важкого загального стану або у критичних пацієнтів черезшкірне дренивання може не мати очікуваного ефекту [28].

Черезшкірне дренивання має низку переваг, 3-по-між них – незалежність від анатомічних змін, тому його можна виконувати навіть у складних клінічних випадках. Процедура дає змогу виконувати і зовнішній, і внутрішній дренаж, що робить її універсальною та гнучкою для різних клінічних потреб [21,28]. Крім того, черезшкірне дренивання може бути здійснене під місцевою анестезією, що знижує ризики, пов'язані із загальною анестезією, особливо в пацієнтів із високим операційним ризиком. До недоліків черезшкірного дренивання належать ризик інфекційних ускладнень, як-от холангіту, а також можливість кровотеч через прокол печінкової паренхіми. Крім того, процедура може бути технічно складною – її виконання потребує високої кваліфікації медичного персоналу. Пацієнти можуть відчувати значний дискомфорт, пов'язаний із зовнішнім дренажем, який потребує ретельного догляду та регулярного вживання жовчі для нормалізації травлення [31,32].

**Перспективи розвитку методик малоінвазивного дренивання жовчовивідних шляхів.** У контексті малоінвазивних методик дренивання жовчовивідних шляхів важливо звернути увагу на сучасні підходи, які все частіше застосовують у клінічній практиці. До таких методик належать антеградне стентування, внутрішньо-зовнішнє транспапільярне дренивання та дренивання під контролем ендосонографії (ендоУЗД). Ці методи є перспективними під час лікування пацієнтів зі злоякісними обструкціями жовчовивідних шляхів, оскільки сприяють підвищенню ефективності та безпеки втручань.

Антеградне стентування – один із прогресивних методів, що передбачає введення стента через печінку з просуванням надалі у дванадцятипалу кишку. Метод є ефективним, коли традиційні підходи, зокрема ендоскопічне ретроградне дренивання, не можуть бути застосовані через анатомічні особливості пацієнта або значні пухлинні ураження. Антеградне стентування є оптимальним під час лікування проксимальних обструкцій, що часто є недосяжними для інших методик. Метод має свої переваги, як-от можливість досягнення складнодоступних ділянок жовчовивідних шляхів і забезпечення ефективного дренивання навіть у складних клінічних випадках. Втім його застосування потребує високої кваліфікації хірурга та точного контролю під час процедури, аби уникнути можливих ускладнень, зокрема кровотеч і перфорацій [33].

Внутрішньо-зовнішнє транспапільярне дренивання – метод, що поєднує елементи внутрішнього та зовнішнього дренивання. Ця методика передбачає встановлення катетера, який дає змогу здійснювати одночасно відтік жовчі всередину шлунково-кишкового тракту та назовні, забезпечуючи контроль за станом пацієнта і гнучкість підходів до лікування. Метод внутрішньо-зовнішнього транспапільярного дренивання ефективний під час лі-

кування пацієнтів із високими обструкціями або в разі необхідності зниження внутрішньопроктового тиску. Він також забезпечує можливість адаптації дренажу відповідно до клінічної картини та потреб пацієнта. Перспективи розвитку цього методу полягають у продовженні його вдосконалення та в комбінванні з іншими малоінвазивними підходами для досягнення найкращих результатів [34].

Одним із найсучасніших і найперспективніших напрямів є дренування жовчовивідних шляхів під контролем ендоскопії. Використання ендоскопії дає змогу виконувати процедури з високою точністю. Це особливо важливо, коли анатомічні особливості пацієнта або розташування пухлини ускладнюють застосування традиційних методів. Ендоскопії забезпечує точну візуалізацію жовчовивідних шляхів і прилеглих структур, і тому дає змогу здійснювати дренування, зберігаючи фізіологічність пасажу жовчі шляхом створення штучної фістули між будь-якою частиною внутрішньопечінкових або позапечінкових жовчних шляхів і шлунком або дванадцятипалою кишкою. Така опція стала можливою завдяки розробленню великої різноманітності металевих саморозширюваних стентів. Саме внаслідок цього методика мінімізує ризик ускладнень (перфорації, кровотечі) та забезпечує високий рівень безпеки, комфорту для пацієнта. Розвиток цього методу передбачає вдосконалення ультразвукових датчиків та інструментів для дренування; це сприятиме підвищенню точності та ефективності процедур [35,36,37].

## Висновки

1. Сучасні малоінвазивні методики дренування жовчовивідних шляхів, зокрема ендоскопічне ретроградне дренування (ERCP) та черезшкірне дренування, відіграють ключову роль під час лікування пацієнтів зі зляжасними обструкціями жовчних протоків.

2. ERCP – важливий інструмент завдяки мінімальній інвазивності, можливості одночасної діагностики та терапії, а також відносно низькому ризику ускладнень. Ця методика дає змогу ефективно відновлювати прохідність жовчних протоків і сприяє поліпшенню клінічного стану пацієнтів. Разом із тим, ERCP має обмеження, як-от технічні труднощі виконання у разі анатомічних аномалій або при великих пухлинних утвореннях. Це обґрунтовує необхідність індивідуального підходу до вибору тактики лікування для кожного пацієнта, враховуючи особливості його клінічного стану.

3. Черезшкірне дренування жовчовивідних протоків є альтернативним методом, який часто використовують, коли використання інших методів не доцільне або вони не доступні. Ця методика характеризується високою ефективністю під час лікування обструктивної жовтяниці, особливо при проксимальних обструкціях жовчовивідних шляхів. Важлива перевага черезшкірного дренування – універсальність, що дає змогу застосовувати цей метод у різних клінічних ситуаціях, забезпечуючи і зовнішній, і внутрішній дренаж. Незважаючи на певний ризик ускладнень, зокрема інфекцій та кровотеч, цей метод залишається важливим компонентом сучасної паліативної медицини.

4. Для підвищення ефективності та безпеки і ERCP, і черезшкірного дренування, необхідно враховувати ана-

томічні особливості пацієнтів, використовувати сучасні технології візуалізації та стентування, а також забезпечувати кваліфіковану підготовку медичного персоналу.

**Перспективи подальших досліджень.** Розвиток методик дренування жовчовивідних шляхів, зокрема удосконалення технічних характеристик стентів і розроблення нових протоколів ведення пацієнтів, мають важливе значення для оптимізації лікування хворих на обструктивну жовтяницю. Це обґрунтовує доцільність наступних досліджень для підвищення ефективності профілактики ускладнень, що сприятиме покращенню результатів лікування і якості життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 24.10.2024

## Відомості про авторів:

Діденко Е. В., аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-9546-8659

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8476-6040

## Information about the authors:

Didenko E. V., MD, PhD Student of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Fernandez Y, Viesca M, Arvanitakis M. Early Diagnosis And Management Of Malignant Distal Biliary Obstruction: A Review On Current Recommendations And Guidelines. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:415-32. doi: 10.2147/CEG.S195714
- Okamoto T. Malignant biliary obstruction due to metastatic non-hepato-pancreato-biliary cancer. World J Gastroenterol. 2022;28(10):985-1008. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.985
- Liu JJ, Sun YM, Xu Y, Mei HW, Guo W, Li ZL. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. World J Gastrointest Surg. 2023;15(7):1262-76. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262
- Mocan T, Horhat A, Mois E, Graur F, Tefas C, Craciun R, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? World J Gastrointest Oncol. 2021;13(12):2050-63. doi: 10.4251/wjgo.v13.i12.2050
- O'Brien S, Bhutiani N, Egger ME, Brown AN, Weaver KH, Kline D, et al. Comparing the efficacy of initial percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with stenting for relief of biliary obstruction in unresectable cholangiocarcinoma. Surg Endosc. 2020;34(3):1186-90. doi: 10.1007/s00464-019-06871-2
- Bezrodnyi BG, Kolosovich IV, Slobodjanyk VP, Petrenko OM, Filatov MS. [Palliative surgical treatment of unresectable tumors of the head of the pancreas complicated by mechanical jaundice and duodenal obstruction by stenting of the biliary system and duodenum with nitinol stents]. Kharkivska khirurgichna shkola. 2022;0(2):33-6. Ukrainian. doi: 10.37699/2308-7005.2.2022.06
- Parkhomenko KY, Drozdova AG, Payunov KY, Shadrin OV. [Optimization of treatment of patients with pancreatic cancer complicated by mechanical jaundice]. Kharkivska khirurgichna shkola. 2022;0(4-5):65-9. Ukrainian. doi: 10.37699/2308-7005.4-5.2022.13
- Jang DK, Kim J, Yoon SB, Yoon WJ, Kim JW, Lee TH, et al. Palliative endoscopic retrograde biliary drainage for malignant biliary obstruction in Korea: A nationwide assessment. Saudi J Gastroenterol. 2021;27(3):173-7. doi: 10.4103/sjg.sjg\_589\_20

9. Shevchuk M, Dudchenko M, Kravtsov M, Ivashchenko D, Prykhidko R, Zaiets S. [Features of decompression of the biliary tract in patients with obturation of the distal part of the common bile duct of tumor origin]. *The Medical and ecological problems*. 2022;26(3-4):30-3. Ukrainian. doi: [10.31718/mep.2022.26.3-4.04](https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.3-4.04)
10. Paik WH, Park DH. Endoscopic Management of Malignant Biliary Obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2024;34(1):127-40. doi: [10.1016/j.giec.2023.07.004](https://doi.org/10.1016/j.giec.2023.07.004)
11. Judah JR, Draganov PV. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol*. 2007;13(26):3531-9. doi: [10.3748/wjg.v13.i26.3531](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i26.3531)
12. Huynh R, Owers C, Pinto C, Nguyen TM, Kwok T. Endoscopic Evaluation of Biliary Strictures: Current and Emerging Techniques. *Clin Endosc*. 2021;54(6):825-32. doi: [10.5946/ce.2021.048](https://doi.org/10.5946/ce.2021.048)
13. Wang D, Lin H, Guan C, Zhang X, Li P, Xin C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative complications and prognosis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022;12:1037671. doi: [10.3389/fonc.2022.1037671](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1037671)
14. Rustgi SD, Amin S, Yang A, Kim MK, Nagula S, Kumta NA, et al. Preoperative Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Is Not Associated With Increased Pancreatic Cancer Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1580-6.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2018.11.056](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.056)
15. Spadaccini M, Giacchetto CM, Fiacca M, Colombo M, Andreozzi M, Carrara S, et al. Endoscopic Biliary Drainage in Surgically Altered Anatomy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(24):3623. doi: [10.3390/diagnostics13243623](https://doi.org/10.3390/diagnostics13243623)
16. Chi JY, Ma LY, Zou JC, Ma YF. Risk factors of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary tract diseases. *BMC Surg*. 2023;23(1):62. doi: [10.1186/s12893-023-01953-4](https://doi.org/10.1186/s12893-023-01953-4)
17. Bao G, Liu H, Ma Y, Li N, Lv F, Dong X, et al. The clinical efficacy and safety of different biliary drainages in malignant obstructive jaundice treatment. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):7400-5.
18. Gupta P, Maralakunte M, Kalra N, Samanta J, Sharma V, Mandavdhare H, et al. Feasibility and safety of bedside percutaneous biliary drainage in patients with severe cholangitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(5):2156-60. doi: [10.1007/s00261-020-02825-8](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02825-8)
19. Wang Y, Wen N, Xiong X, Li B, Lu J. Biliary drainage in malignant biliary obstruction: an umbrella review of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2023;13:1235490. doi: [10.3389/fonc.2023.1235490](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1235490)
20. Yuan P, Zhang L, Li S, Li X, Wu Q. Clinical results after biliary drainage by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography for analysis of metastatic cancer survival and prognostic factors. *Surg Endosc*. 2021;35(11):6220-6. doi: [10.1007/s00464-020-08121-2](https://doi.org/10.1007/s00464-020-08121-2)
21. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, Palloni A, DE Lorenzo S, Abbati F, et al. How to Choose Between Percutaneous Transhepatic and Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *In Vivo*. 2020;34(4):1701-4. doi: [10.21873/invivo.11964](https://doi.org/10.21873/invivo.11964)
22. Termsinsuk P, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N. Development and validation of a 90-day mortality prediction model following endobiliary drainage in patients with unresectable malignant biliary obstruction. *Front Oncol*. 2022;12:922386. doi: [10.3389/fonc.2022.922386](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.922386)
23. Thomaidis T, Kallimanis G, May G, Zhou P, Sivanathan V, Mosko J, Triantafyllidis JK, Teshima C, Moehler M. Advances in the endoscopic management of malignant biliary obstruction. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(4):338-47. doi: [10.20524/aog.2020.0497](https://doi.org/10.20524/aog.2020.0497)
24. Lee TH, Moon JH, Stuart S. Role of ERCP in Malignant Hilar Biliary Obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(3):427-53. doi: [10.1016/j.giec.2022.01.003](https://doi.org/10.1016/j.giec.2022.01.003)
25. Tanisaka Y, Mizuide M, Fujita A, Ogawa T, Katsuda H, Saito Y, et al. Current Status of Endoscopic Biliary Drainage in Patients with Distal Malignant Biliary Obstruction. *J Clin Med*. 2021;10(19):4619. doi: [10.3390/jcm10194619](https://doi.org/10.3390/jcm10194619)
26. Wu CH, Wang SF, Lee MH, Tsou YK, Lin CH, Chang LL, et al. Efficacy of Fully Covered Self-Expandable Metal Stents for Distal Biliary Obstruction Caused by Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Primary Metal Stent vs. Metal Stent following Plastic Stent. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):3001. doi: [10.3390/cancers15113001](https://doi.org/10.3390/cancers15113001)
27. Gu J, Guo X, Sun Y, Fan B, Li H, Luo T, et al. Efficacy and complications of inoperable malignant distal biliary obstruction treatment by metallic stents: fully covered or uncovered? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023;11:goad048. doi: [10.1093/gastro/goad048](https://doi.org/10.1093/gastro/goad048)
28. Kumar S, Singh P, Kumar V, Kumar M, Mahto M. Survival benefit of percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction—a prospective study comparing external and internal drainage techniques. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(11):5408-16. doi: [10.1007/s00261-021-03215-4](https://doi.org/10.1007/s00261-021-03215-4)
29. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):116. doi: [10.1186/s12957-019-1656-y](https://doi.org/10.1186/s12957-019-1656-y)
30. She WH, Cheung TT, Ma KW, Yin Tsang SH, Dai WC, Yan Chan AC, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in hilar cholangiocarcinoma. *Asian J Surg*. 2022;45(4):993-1000. doi: [10.1016/j.asjsur.2021.07.075](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.07.075)
31. Subramani VN, Avudaiappan M, Yadav TD, Kumar H, Sharma V, Mandavdhare H, et al. Outcome Following Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD) in Carcinoma Gallbladder: a Prospective Observational Study. *J Gastrointest Cancer*. 2022;53(3):543-8. doi: [10.1007/s12029-021-00655-5](https://doi.org/10.1007/s12029-021-00655-5)
32. Bian C, Fang Y, Xia J, Shi L, Huang H, Xiong Q, et al. Is percutaneous drainage better than endoscopic drainage in the management of patients with malignant obstructive jaundice? A meta-analysis of RCTs. *Front Oncol*. 2023;13:1105728. doi: [10.3389/fonc.2023.1105728](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1105728)
33. Boyko VV, Avdosyev YV, Yevtushenko DO, Sochneva AL, Taraban IA, Smachilo RM, et al. [Antegrade endobiliary interventions in patients with unresectable biliary tract malignant neoplasms complicated by jaundice]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2022;0(6):28-1. Ukrainian. doi: [10.37699/2308-7005.6.2022.06](https://doi.org/10.37699/2308-7005.6.2022.06)
34. Susak YM, Markulan LL, Lobanov SM, Palitsya RY, Rudyk MP, Skivka LM. Effectiveness of a new approach to minimally invasive surgery in palliative treatment of patients with distal malignant biliary obstruction. *World J Gastrointest Surg*. 2023 Apr 27;15(4):698-711. doi: [10.4240/wjgs.v15.i4.698](https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i4.698)
35. Gopakumar H, Singh RR, Revanur V, Kandula R, Puli SR. Endoscopic Ultrasound-Guided vs Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Guided Biliary Drainage as Primary Approach to Malignant Distal Biliary Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(8):1607-15. doi: [10.14309/ajg.0000000000002736](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002736)
36. Giri S, Seth V, Afzalpurkar S, Angadi S, Jearth V, Sundaram S. Endoscopic Ultrasound-guided Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage After Failed ERCP: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2023;33(4):411-9. doi: [10.1097/SLE.0000000000001192](https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000001192)
37. Minaga K, Takenaka M, Ogura T, Tamura T, Kuroda T, Kaku T, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction with surgically altered anatomy: a multicenter prospective registration study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820930964. doi: [10.1177/1756284820930964](https://doi.org/10.1177/1756284820930964)



# What is known about Peutz–Jeghers syndrome (a literature review)

M. H. Melnychenko<sup>\*,A,D</sup>, E. S. Buriachkivskiy<sup>C,F</sup>, L. B. Eliy<sup>B,E</sup>

Odesa 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

Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is an autosomal dominant disease, which in most cases is caused by mutation of the tumor suppressor gene *STK11* and is characterized by the development of hamartomatous polyps in the digestive tract and the presence of hyperpigmented spots on the skin and mucous membranes. Late diagnosis of PJS leads to acute intestinal obstruction or bleeding.

**The aim** of the study is to summarize the data and current views on the early diagnosis and treatment of PJS in children and processing information on monitoring of PJS complications.

To achieve this goal, we have analyzed the sources of professional literature indexed in scientometric databases for the period 2014–2024. The analysis of the professional literature has shown that the triad is characteristic for PJS diagnosis: pigmented spots on the skin and oral mucosa, digestive tract polyposis, and heredity. The timing of symptom onset is an important aspect that requires further study of the clinical course and prognosis of the disease.

**Conclusions.** Phenotypic suspicion involves the formation of risk groups using extraintestinal signs – pigmentation of the mucous membranes and lips – an early visual symptom that makes it possible to recognize PJS, prescribing timely examination and treatment long before the onset of complications. Dynamic observation and prevention of complications in risk groups – both in the presence of a family history and in newly diagnosed children with polyps and specific pigmentation should be provided. The main method of PJS diagnosis is endoscopic, and the main treatment is surgical.

## Keywords:

Peutz–Jeghers syndrome, polyposis, children, diagnosis.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2024;26(6):501-505

\*E-mail:  
marina\_gm@i.ua

## Що відомо про синдром Пейтца–Єгерса (огляд літератури)

М. Г. Мельниченко, Е. С. Бурячківський, Л. Б. Елій

Синдром Пейтца–Єгерса – аутосомно-домінанте захворювання, що спричинене здебільшого мутацією гена-супресора пухлин *STK11* і характеризується розвитком гамартомних поліпів у травному тракті, а також наявністю пігментованих ділянок на шкірі та слизових оболонках. Пізня діагностика синдрому Пейтца–Єгерса призводить до виникнення гострої кишкової непрохідності або кровотечі.

**Мета роботи** – узагальнення відомостей і сучасних поглядів на ранню діагностику та лікування синдрому Пейтца–Єгерса у дітей, а також опрацювання інформації щодо можливих ускладнень цього синдрому.

Проаналізували джерела фахової літератури, що індексуються у наукометричних базах, за період 2014–2024 рр. Аналіз відомостей наукової літератури показав, що для діагностики синдрому Пейтца–Єгерса характерна тріада: пігментні плями на шкірі та слизових оболонках дигестивних отворів, поліпоз травного тракту та спадковість. Строки виникнення симптоматики – важливий аспект, що потребує продовження вивчення клінічного перебігу і прогнозу захворювання.

**Висновки.** Фенотипова настороженість передбачає формування груп ризику, з огляду на такі позакишкові ознаки, як пігментація слизових оболонок і губ. Це ранній візуальний симптом, що дає змогу діагностувати синдром Пейтца–Єгерса, своєчасно призначити обстеження та лікування задовго до появи ускладнень. Динамічне спостереження та запобігання розвитку ускладнень у групах ризику доцільні і в разі наявності сімейного анамнезу, й у дітей, у яких вперше виявлено поліпи та специфічну пігментацію. Основний метод діагностики синдрому Пейтца–Єгерса – ендоскопічний, основне лікування – хірургічне.

## Ключові слова:

синдром Пейтца–Єгерса, поліпоз, діти, діагностика.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 501-505

Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is a rare and very threatening hamartomatous gastrointestinal polyposis of genetic origin. The polyps can be located in the stomach, small and large intestine and bladder with a high risk of malignization. In addition, this syndrome is characterized by melanin pigmented spots on the skin and mucous membranes, that is the hallmark of this disease [1,2,3,4,5]. PJS was first described in 1921 by the Dutch physician John Peutz, who noted the association between intestinal polyps and mucosal macules among members of a Dutch family [6]. In 1949, the American physician Harold Jeghers proposed the concept of this disease [7].

PJS is an autosomal dominant inherited disease, the only known cause of which is a germline pathogenic variant of the *STK11* gene. About 17–50 % of cases are isolated with no family history of the disease. The syndrome incidence ranges from 1:25 thousand to 1:280 thousand of newborns [3,8,9,10].

In PJS, hamartomatous polyps are located throughout the gastrointestinal tract and can be complicated by bleeding and small bowel intussusception, which can potentially lead to emergency surgery [2,9,11].

Late diagnosis of PJS leads to acute intestinal obstruction or gastrointestinal bleeding.

PJS is phenotypically characterized by melanotic pigmentation of the mucous membranes. These hyperpigmented macules can be distinguished from ordinary freckles, as the latter never appear in the oral cavity, locate near the lips rarely and are absent at birth. The diagnosis is determined by the presence of histopathologically confirmed hamartomatous polyps and at least two of the following clinical criteria: family history, hyperpigmentation and polyps in the small intestine [8,12,13,14,15,16].

Hamartomatous polyposis syndromes are characterized by excessive growth of cells or tissues peculiar to the area in which they usually occur without any predictable neoplastic potential. Hamartomatous polyps consist of normal cellular elements of the gastrointestinal tract, but have a markedly distorted architecture [1,17,18,19]. PJS is associated with specific genetic mutations and an increased risk of developing both intestinal and extraintestinal malignant tumors during life. Large hamartomas often contain foci of adenomatous tissue [14,17,20].

However, owing to the diversity of clinical manifestations and low incidence, there are no recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of PJS.

## Aim

The aim of the study is to summarize the data and current views on the early diagnosis and treatment of Peutz–Jeghers syndrome in children and processing information on monitoring of Peutz–Jeghers syndrome complications.

**Inheritance and etiology.** PJS is inherited in an autosomal dominant manner from a parent who carries the *STK11* mutation. Each first-degree relative of a person with PJS has a 50 % chance of inheriting the same mutation that causes the disease. First-degree relatives include parents, children, and siblings [8,17].

Mutations in the *STK11* gene are found in 70–80 % of patients with PJS. The *STK11* gene is a suppressor gene (encoding a serine/threonine kinase), mapped to the short arm of chromosome 19. The *STK11* gene is known to regulate cell proliferation by arresting the *G1* cell cycle and also plays an important role in apoptosis. Mutations of this gene lead to structural disorders and loss of kinase activity [14,21].

There is evidence about genetic heterogeneity and still undiscovered gene(s) that may be responsible for this disease. Since most mutations in PJS are null alleles dispersed throughout the *STK11 / LKB1* gene, the mutation screening strategies combining both DNA and RNA approaches are preferred. Based on the identification of new mutational mechanisms, the impact of RNA screening on germline *STK11 / LKB1* mutations in PJS syndrome is discussed [8,13,22].

Loss of *STK11* function leads to cell polarity disruption, activates the epithelial-mesenchymal transition, disrupts apoptosis, angiogenesis and normal cell cycle progression, which ultimately leads to the accumulation of secondary changes in the intestinal epithelium and hamartomatous polyp formation [22]. Due to these different intracellular functions, *STK11* is considered a tumor suppressor gene, and its variants have been identified in various carcinomas and not just in PJS.

New methods of mutation analysis, such as multiplex ligation-dependent probe amplification, are also used to efficiently detect the type of mutation, increasing identification rate up to 94 %. The possibility of other gene mutations causing PJS is also considered. Timely detection of mutation types enables more effective chemotherapy, for example, the identification of a mutation in the *mTOR* pathway that causes PJS has led to the use of *mTOR* inhibitors for chemoprevention of PJS [22,23,24].

According to statistics, in 10–20 % of patients, PJS occurs as a result of a *de novo* mutation without a family history; in 30–70 % of patients, PJS occurs as a result of the *STK11* mutation [5,17,25].

To reduce morbidity and mortality, a lifelong follow-up from early childhood is recommended. It has been shown that the risk of cancer development depends on age with a high cumulative risk of 75–89 % at the age of 70 years [4,5,11,26].

**Clinical picture.** The diagnosis of PJS is based on clinical criteria that include the presence of two or more characteristic histopathological features: polyps (Peutz–Jeghers hamartomatous polyps) and/or pigmentation of the skin and mucous membranes [2,13,15,16]. Pigmentation is mainly localized on the mucous membrane of the lips and/or fingers, hands, and feet.

Small-bowel polyps can manifest as pseudo-invasion when they penetrate the muscle layer without cellular atypia and can be mistaken for malignant tumors. They are localized mostly in the small and large bowel, but can also be found in the stomach and rectum. Polyp enlargement causes gastrointestinal bleeding and anemia. Polyps over 15 mm can cause intussusception, which requires surgical treatment. The number of patients with PJS who do not require surgical intervention is approximately 30 % at the age of 18–20 years [1,12,27,28].

In children, intestinal polyposis can manifest itself with such nonspecific symptoms as anemia, blood in feces, and signs of malabsorption. One should keep in mind that small bowel intussusception and bowel obstruction caused by polyposis are one of the most frequent and serious complications of PJS in children. In many cases, surgical treatment was performed after the initial diagnosis of PJS in childhood [1,13,27,29,30]. Pigmentation is often found on the lips or around, but can also be found on the mucous membrane of the cheeks, palms and fingertips, phalanges and heels, and the anus. The rash is represented by small hyperpigmented black-brown or brown spots, 1–5 mm in diameter, usually round or longitudinal in shape, prone to fusion. Hyperpigmented spots are the most frequent symptoms and are present in 95 % of patients with PJS. Melanin pigment and melanocytes increase in the basal layer of the epidermis, which can be related to inflammation that inhibits melanin migration from melanocytes to keratinocytes. Pigmentations occur at birth, in early childhood and intensify before puberty. With age, they can become invisible, but often remain on the cheek mucosa. There are no cases of malignant transformation of pigmented spots, which eliminates the need in biopsy, and laser treatment is sometimes used for cosmetic reasons [14,16,26].

Other symptoms are associated with polyps in the gastrointestinal tract (especially in the intestine or sto-

mach) or polyp-related complications. These symptoms usually appear between the age of 10 and 30 years. Signs and symptoms of polyps include abdominal pain, nausea and vomiting, gastrointestinal bleeding, bloody stool, and anemia.

When the gastrointestinal tract is affected, polyps with a diameter of several millimeters to 5 cm or more are formed. Large polyps can cause intussusception and obstruction. Polyps of the small bowel develop over time in 90 % of patients. In the small bowel, a very common location for polyps is the jejunum, followed by the ileum and duodenum, and the gallbladder. Colon, stomach and rectum involvement is observed with disease progression [12,31,32].

Gastrointestinal bleeding is a characteristic manifestation of Peutz–Jeghers syndrome. Occult bleeding often leads to anemia, and children have weakness and physical developmental delay. The mean age of clinical manifestation of bleeding ranges from 10 to 12.5 years, however, in some cases, symptoms develop during the first years of life [2].

Polyps can become malignant during life. Patients with the diagnosed PJS are recommended a regular follow-up using endoscopic gastrointestinal imaging methods.

**Diagnosis of PJS.** The World Health Organization, Mayo Clinic, Tomlinson and Houston independently proposed recommendations for PJS diagnosis [2,4,26,33]. Among them, the World Health Organization criteria are usually used, namely:

- in patients without a family history, the diagnosis of PJS is made based on three or more histologically confirmed polyps or any number of PJS polyps and characteristic skin and mucosal pigmentation;

- in patients with a family history, the diagnosis can be made based on any number of polyps or characteristic severe mucocutaneous PJS lesions.

The diagnosis is considered final if at least one of the following features is present: distinct pigmentation of the mucous membranes or hyperpigmented macules (peri-orbital area, lips, nose, fingers and toes, anus); any number of PJS polyps detected in a person with a family history within at least one close relative; two or more hamartomatous PJS polyps of the gastrointestinal tract; family history of intestinal intussusception.

Intraoperative enteroscopy remains a unique method of examining the small bowel and management of pathological findings simultaneously. The examination is invasive, and therefore accurate indications are obligatory [26,34,35].

Today, double balloon enteroscopy in combination with the capsule enteroscopy is the “gold standard” for the diagnosis and treatment of small bowel diseases. Reports on the double balloon enteroscopy suggest that this new method can replace at least intraoperative enteroscopy in many cases [2,33,36].

The following methods are used for polyp detection [34,35,36,37]:

- endoscopic methods (colonoscopy, upper gastrointestinal endoscopy, video capsule endoscopy of the gastrointestinal tract);

- magnetic resonance enterography or contrast CT-enterography;

- examination of blood samples to check for signs of iron deficiency anemia, and genetic blood tests for the presence of the *STK11* gene mutation.

Despite the autosomal dominant type of PJS inheritance and a high risk of malignant tumors, the molecular genetic testing of probands with PJS and at-risk people is not carried out in Ukraine.

Complications of PJS [12,25,27,28,29,30,31,38]: small bowel intussusception, including double intussusception; small bowel obstruction caused by polyps occupying the whole lumen; gastrointestinal bleeding when polyps press on the gastrointestinal tissues and cause bleeding, or in case of malignancy; iron deficiency anemia: blood loss can deplete iron stores and, as a result, lead to anemia.

However, the more intestinal wall incisions performed, the higher the risk of postoperative complications (suture failure, peritonitis, ileal obstruction, intestinal stenosis). Bowel resections of a great extent create a risk of short bowel syndrome and disability of patients [5,12].

Further treatment is based on the preventive removal of polyps over 1 centimeter using endoscopy and imaging techniques to avoid symptoms associated with their growth. Surgical resection is necessary in the case of polyps that cannot be treated endoscopically. Balloon enteroscopy can also be used to remove distal polyps of the small bowel. Surgery is the most common method of treatment for intestinal intussusception due to large polyps [2,4,8,10,12,39].

This strategy has two aims: to reduce the consequences of large polyps, such as bleeding, anemia, and intestinal obstruction; to reduce the risk of developing cancer due to malignant transformation of PJS polyps.

**Follow-up.** The main sticking point in the follow-up and timely treatment of these patients is the lack of knowledge on PJS among patients and the medical community resulting in delayed diagnosis and early reference. Progress is hampered by the lack of national and international databases for collecting and summarizing data on rare disorders, including PJS. Strict adherence to follow-up protocols will extend the life expectancy of these patients. Genetic counseling should be obligatory for all patients. Gene editing, which is still in the embryonic stages of development, may provide a future for the treatment of these rare inherited diseases [2,8,12,13,14].

Due to the high incidence of small and large bowel cancer in PJS syndrome, it is necessary to perform esophago-gastro-duodenoscopy at 3-year intervals starting at the age of 25, capsule endoscopy starting at the age of 20, and annual ultrasound of internal organs [2,4,5,11].

It is also necessary to create a database and a bank of DNA samples from peripheral blood of patients with PJS in Ukraine and to conduct molecular genetic testing of probands and risk groups. Molecular genetic diagnostics allows to conduct genetic counselling in time, to detect the disease in the risk group for PJS, predict its course and perform surgical intervention due to early polyps malignancy [10,11,32,38].

According to international requirements, in case of family history or detection of PJS, monitoring of the condition in children and adolescents is carried out as follows: colonoscopy and upper endoscopy at the age of 8 years; examination of the small bowel with MRI or endoscopy every 1–3 years starting from the age of 8 years. In case of a negative result, examinations need to be repeated at the age of 18 years. If polyps are detected, endoscopic monitoring is repeated every 1–3 years, depending on the polyp size, number and histopathology. Examination for

signs of premature puberty in girls – every year, starting from the age of 8 years. Testicular examination and checkup for feminizing changes in men annually, starting from the age of 10 years. In addition, depending on the part of the digestive tract and the possibility of malignancy, the following monitoring is generally accepted [2,4,5,9]:

- the rectum: the first colonoscopy is offered at an early age and then repeated every 1–3 years if the result is negative; polyps will be removed by elective polypectomy;
- the stomach: the first esophago-gastro-duodenoscopy is offered at a young age and then repeated every 1–3 years if the result is negative; polyps will be removed by elective polypectomy;

- the small bowel: enteroscopy with video capsule is offered from the age of 8 years and repeated every 1–3 years; polyps will be removed by elective polypectomy;

- the pancreas: as the risk of developing pancreatic cancer is 30–60 % at the age of 70 years, pancreatic monitoring is recommended as a part of examination protocols, regardless of whether family members have pancreatic cancer or not;

- the mammary glands and ovaries: MRI of the mammary glands, gynecological ultrasound.

So, the main criteria for diagnosis of PJS are the presence of the clinical triad of signs:

- distinct pigmentation of the skin and mucous membranes (phenotype);
- two or more histologically confirmed polyps (histology);
- hereditary disease (medical history).

In the future, the primary and further differential diagnosis of PJS is carried out, which includes the following hereditary congenital syndromes: juvenile polyposis, Birt-Hogg-Dubé syndrome, neurofibromatosis, Gorlin-Goltz syndrome, associated Proteus syndrome caused by the presence of mutated genes.

## Conclusions

1. Phenotypic suspicion involves the formation of risk groups using extraintestinal signs – pigmentation of the mucous membranes and lips – an early visual symptom that makes it possible to recognize PJS, prescribing timely examination and treatment long before the onset of complications.

2. Dynamic observation and prevention of complications in risk groups, both in the presence of a family history and in newly diagnosed children with polyps and specific pigmentation, should be provided.

3. The main method of PJS diagnosis is endoscopy, the main treatment is surgical.

4. In case of diagnosis of iron deficiency anemia in children resistant to treatment with iron preparations, the possibility of PJS should be considered.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.06.2024  
Після доопрацювання / Revised: 18.08.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2024

## Information about the authors:

Melnychenko M. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General, Pediatric and Military Surgery with a course in Urology, Odesa National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9066-4801](https://orcid.org/0000-0001-9066-4801)

Buriachkiivskiy E. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology with a Course of Forensic Medicine, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, Odesa National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7637-674X](https://orcid.org/0000-0001-7637-674X)

Eliy L. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General, Pediatric and Military Surgery with a course in Urology, Odesa National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0005-8219-4770](https://orcid.org/0009-0005-8219-4770)

## Відомості про авторів:

Мельниченко М. Г., д-р мед. наук, професор каф. загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Бурячківський Е. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, проректор з науково-педагогічної роботи, Одеський національний медичний університет, Україна.

Елій Л. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет, Україна.

## References

1. Ben Hammouda S, Njima M, Ben Abdeljelil N, Bellalah A, Njim L, Zakhama A. An unusual presentation revealing Peutz-Jeghers syndrome in adult. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;58:87-90. doi: [10.1016/j.amsu.2020.08.034](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.034)
2. Latchford A, Cohen S, Auth M, Scailion M, Viala J, Daniels R, et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:442-52. doi: [10.1097/MPG.0000000000002248](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248)
3. Xu ZX, Jiang LX, Chen YR, Zhang YH, Zhang Z, Yu PF, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome: Experience with 566 Chinese cases. *World J Gastroenterol*. 2023;29(10):1627-37. doi: [10.3748/wjg.v29.i10.1627](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i10.1627)
4. Yamamoto H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K, Kawasaki Y, Kumagai H, et al. Japanese clinical guidelines 2020 for diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers syndrome in children and adults. *J Hereditary Tumors*. 2020;20(2):59-78. doi: [10.18976/jsh.20.2\\_59](https://doi.org/10.18976/jsh.20.2_59)
5. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335-47. doi: [10.1159/000529799](https://doi.org/10.1159/000529799)
6. Peutz JLA. A Very Peculiar Familial Polyposis of the Mucous Membrane of the Digestive Tract and the Nasopharynx Together with Peculiar Pigmentation of the Skin and Mucous Membrane. *Nederl Maandschr v Geneesk*. 1921;10:134-46.
7. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241(25):993, illust; passim. doi: [10.1056/NEJM194912222412501](https://doi.org/10.1056/NEJM194912222412501)
8. Amru RL, Dhok A. Peutz-Jeghers Syndrome: A Comprehensive Review of Genetics, Clinical Features, and Management Approaches. *Cureus*. 2024;16(4):e58887. doi: [10.7759/cureus.58887](https://doi.org/10.7759/cureus.58887)
9. Shukla RM, Tiwari P, Dariya S, Jain S, Sharma SS, Laddha A, et al. Peutz-Jeghers Syndrome: Lessons to be Learned in the Clinical Diagnosis. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2023;28(3):218-22. doi: [10.4103/jiaps.jiaps\\_197\\_21](https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_197_21)
10. Zvzidic Z, Milišić E, Ibisević N, Pasić IS, Vranic S. Appendiceal carcinoid in a pediatric patient with Peutz-Jeghers syndrome: A case report and comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(39):e27389. doi: [10.1097/MD.00000000000027389](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027389)
11. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European hereditary tumor group (EHTG) guideline. *J Clin Med*. 2021;10(3):473. doi: [10.3390/jcm10030473](https://doi.org/10.3390/jcm10030473)
12. Matiyash OY, Didukh IM. [Peutz-Jeghers syndrome with clinical manifestations of mixed intestinal obstruction in a child]. *Klinichna khirurgiia*. 2019;86(4):74-5. Ukrainian. doi: [10.26779/2522-1396.2019.04.74](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.74)
13. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. *Fam Cancer*. 2018;17:421-7. doi: [10.1007/s10689-017-0037-3](https://doi.org/10.1007/s10689-017-0037-3)

14. Fostira F, Mollaki V, Lypas G, Alexandrakis G, Christianakis E, Tzouvala M, et al. Genetic analysis and clinical description of Greek patients with Peutz–Jeghers syndrome: creation of a National Registry. *Cancer Genet.* 2018;220:19-23. doi: [10.1016/j.cancergen.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.11.004)
15. Rosty C. The role of the surgical pathologist in the diagnosis of gastrointestinal polyposis syndromes. *Adv Anat Pathol.* 2018;25:1-13. doi: [10.1097/PAP.000000000000173](https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000173)
16. Shin H, Hur K, Lee JS, Seong MW, Mun JH. Acral Pigmentation in Peutz–Jeghers Syndrome: Dermoscopic Findings and Treatment with the Q-Switched Nd:YAG Laser. *Ann Dermatol.* 2023;35(Suppl 2):S201-S204. doi: [10.5021/ad.21.215](https://doi.org/10.5021/ad.21.215)
17. Butel-Simoes GI, Spigelman AD, Scott RJ, Vilain RE. Low-level parental mosaicism in an apparent de novo case of Peutz–Jeghers syndrome. *Fam Cancer.* 2019;18:109-12. doi: [10.1007/s10689-018-0093-3](https://doi.org/10.1007/s10689-018-0093-3)
18. Jedzickiewicz J, Quencer K, Matynia AP, Morrow E, Pletneva M, Barraza G. Peutz–Jeghers Type Polyp of the Appendix with Review of Literature. *Case Rep Pathol.* 2019;2019:7584070. doi: [10.1155/2019/7584070](https://doi.org/10.1155/2019/7584070)
19. Oluyemi AO, Odeghe EA, Awolola NA. Solitary peutz-jeghers type hamartoma in a Nigerian: A case report of a rare finding and review of literature. *Ann Afr Med.* 2021;20(4):307-9. doi: [10.4103/aam.aam\\_37\\_20](https://doi.org/10.4103/aam.aam_37_20)
20. Liu BL, Zhou H, Risech M, Ky A, Houldsworth J, Ward SC. Solitary Peutz–Jeghers Type Polyp of Jejunum with Gastric Fundic and Antral Gland Lining Mucosa: A Case Report and Review of Literature. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(5):539-42. doi: [10.1177/10668969211067760](https://doi.org/10.1177/10668969211067760)
21. Byrjalsen A, Roos L, Diemer T, Karstensen JG, Løssl K, Jelsig AM. Preimplantation genetic testing in two Danish couples affected by Peutz–Jeghers syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2023;58(3):314-8. doi: [10.1080/00365521.2022.2129031](https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2129031)
22. Jelsig AM, Bertelsen B, Forss I, Karstensen JG. Two cases of somatic STK11 mosaicism in Danish patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Familial Cancer.* 2021;20:55-9. doi: [10.1007/s10689-020-00191-4](https://doi.org/10.1007/s10689-020-00191-4)
23. De Brabander J, Eskens FA, Korsse SE, Dekker E, Dewint P, van Leerdam ME, et al. Chemoprevention in Patients with Peutz–Jeghers Syndrome: Lessons Learned. *Oncologist.* 2018;23(4):399. doi: [10.1634/theoncologist.2017-0682](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0682)
24. Khanabadi B, Najafgholizadeh SD, Rejali L, Taleghani MY, Tavallaee M, Shahrokhs S, et al. A novel stop codon mutation in STK11 gene is associated with Peutz–Jeghers Syndrome and elevated cancer risk: a case study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2023;16(3):341-6. doi: [10.22037/ghfbb.v16i2.2751](https://doi.org/10.22037/ghfbb.v16i2.2751)
25. Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, et al. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz–Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12(5):429-33. doi: [10.1007/s12328-019-00964-0](https://doi.org/10.1007/s12328-019-00964-0)
26. Haneda R, Sato S, Ohno K, Yoshikawa T, Takagi M. Usefulness of virtual enteroscopy for the detection of small polypoid lesion in the small bowel, a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;67:5-8. doi: [10.1016/j.ijscr.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.01.009)
27. Aytin YE, Türkyilmaz Z. A rare cause of mechanical intestinal obstruction due to small bowel intussusception: 'A solitary Peutz–Jeghers type hamartomatous polyp'. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(6):879-83. doi: [10.14744/tjtes.2021.34560](https://doi.org/10.14744/tjtes.2021.34560)
28. Hudson VE, Rooney S, Pursglove S, Bhojwani D, Gourgiotis S. Small bowel intussusception and concurrent jejunal polyp with neoplastic transformation: a new diagnosis of Peutz–Jeghers syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(3):e84-e86. doi: [10.1308/rcsann.2021.0142](https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0142)
29. Barhmji H, Alsalehi A, Kammasha A, Alkheder A. Uncommon manifestation of Peutz–Jeghers syndrome: a case of jejuno-jejunal intussusception and volvulus leading to small bowel obstruction. *J Surg Case Rep.* 2024;2024(5):rjae335. doi: [10.1093/jscr/rjae335](https://doi.org/10.1093/jscr/rjae335)
30. Kamath B, Doddamallappa S, Roy A, Dhobale S. Small Bowel Intussusception due to Solitary Peutz–Jeghers Jejunal Polyp: A Rare Entity. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2023;28(3):250-2. doi: [10.4103/jiaps.jiaps\\_160\\_22](https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_160_22)
31. Verma A, Kanneganti P, Kumar B, Upadhyaya VD, Mandelia A, Naik PB, et al. Peutz–Jeghers syndrome: management for recurrent intussusceptions. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):148. doi: [10.1007/s00383-024-05723-y](https://doi.org/10.1007/s00383-024-05723-y)
32. Yoshikawa T, Abe T, Amano H, Hanada K, Minami T, Kobayashi, T, et al. Metachronous triple cancer associated with Peutz–Jeghers syndrome treated with curative surgery: A case report. *Surg. Case Rep.* 2018;4(1):84. doi: [10.1186/s40792-018-0492-6](https://doi.org/10.1186/s40792-018-0492-6)
33. Iwama I, Shimizu H, Nambu R, Okuhira T, Kakuta F, Tachibana N, et al. Efficacy and safety of a capsule endoscope delivery device in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(12):1502-7. doi: [10.1097/MEG.0000000000001513](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001513)
34. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guide- line: update 2022. *Endoscopy.* 2023;55(1):58-95. doi: [10.1055/a-1973-3796](https://doi.org/10.1055/a-1973-3796)
35. Stasinou I, Kamperidis N, Murino A, Jenkins JT, Warusavitarne J, Fraser C, et al. Single incision laparoscopic assisted double balloon enteroscopy: a novel technique to manage small bowel pathology. *Surgical Endoscopy.* 2020;18:1-7. doi: [10.1007/s00464-020-07446-2](https://doi.org/10.1007/s00464-020-07446-2)
36. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51(9):877-95. doi: [10.1055/a-0965-0605](https://doi.org/10.1055/a-0965-0605)
37. Mongardini FM, Nazzaro L, Fuschillo G, D'Alelio A, Gambardella C, Docimo L, et al. Gentle Giant? Giant Gastric Solitary Peutz–Jeghers Polyp. *Dig Dis Sci.* 2024;69(2):349-54. doi: [10.1007/s10620-023-08240-5](https://doi.org/10.1007/s10620-023-08240-5)
38. Kurihara K, Suganuma T. Appendiceal cancer leading to intussusception detected incidentally during follow-up for Peutz–Jeghers syndrome. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1136-43. doi: [10.1007/s12328-020-01200-w](https://doi.org/10.1007/s12328-020-01200-w)
39. Tan JR, Co JT. Ischemic Polypectomy Through Detachable Snare and Rubber Band Ligation in Peutz–Jeghers Syndrome. *ACG Case Rep J.* 2024;11(2):e01272. doi: [10.14309/crj.0000000000001272](https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001272)

# Vulvovaginal atrophy: modern approaches to diagnostics and management

V. H. Siusiuka<sup>1</sup>\*, A. C. D. F., N. V. Avramenko<sup>1</sup>, E. F., M. I. Pavliuchenko<sup>1</sup>, D. E. F.,  
M. Yu. Serhiienko<sup>1</sup>, A. B. C. D., A. O. Kniazeva<sup>1</sup>, B. C. D.

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

## Keywords:

vulvovaginal atrophy, genitourinary menopause syndrome, menopause, postmenopause, hypoestrogenism, diagnosis, treatment, photodynamic therapy.

Zaporozhye Medical Journal.  
2024;26(6):506-511

\*E-mail:  
svg.zp.ua@gmail.com

**The aim** of the review is to analyze the latest data on the current state of diagnosis and management of a common benign vulvar and vaginal disease in postmenopausal women – atrophic vulvovaginitis.

The paper presents an analysis of national and foreign scientific publications on the diagnosis and management of vulvovaginal atrophy and also focuses on the modern nomenclature and terminology of this pathology. Vulvovaginal atrophy is a common and progressive condition affecting on average more than 50 % of postmenopausal women, and its development and severity depend mainly on the duration of hypoestrogenism. Such a hormonal imbalance with a gradually increasing estrogen deficiency leads to atrophic changes in the tissues of the female genital organs and thinning of the vaginal epithelium. Degenerative alterations are accompanied by inflammatory phenomena and disturbances in the vaginal microflora. Atrophic lesions in the genitourinary system induce urinary incontinence aggravation, dysuria, increased micturition frequency, and recurrent urinary tract infections.

Vulvovaginal atrophy is diagnosed based on appropriate clinical assessments as well as with the involvement of validated questionnaires. Differential diagnosis of the vulvovaginal atrophy should include all pathological conditions imitating the clinical symptoms and signs.

Experts of the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Society of Menopause have proposed a new nomenclature, namely, the terms "vulvovaginal atrophy" and "atrophic vaginitis" have been supplanted by "genitourinary menopausal syndrome".

First-line therapy for mild symptoms is non-hormonal vulvar and vaginal lubricants, vaginal moisturizers used on a regular basis. Hormonal therapy (both transdermal and oral) remains the most effective choice for the treatment of clinical manifestations, but contraindications to its use should be considered. In women with contraindications to systemic hormonal therapy, it is possible to prescribe estrogens in the form of vaginal suppositories or vaginal cream. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy can be one of the promising methods in the treatment of this women's clinical group.

Given the serious consequences of vulvovaginal atrophy for the patients' health and quality of life, timely diagnosis of the disease in accordance with its specificity and possible complications is of primary importance for the successful treatment and management of this pathology.

**Conclusions.** Vulvovaginal atrophy has been shown to be a common disease, especially among women in the postmenopausal period, based on the analysis of national and foreign scientific publications. The pathogenesis of vulvovaginal atrophy is associated with hypoestrogeny which results in structural and functional abnormalities of the genital organs such as mucus thinning, loss of elasticity, changes in microbiota and increased pH. Given the new nomenclature and terminology, it is appropriate to use the term "genitourinary menopausal syndrome" (GMS or GUMS) in lieu of "vulvovaginal atrophy".

## Ключові слова:

вувльвовагінальна атрофія, генітоуринарний менопаузальний синдром, менопауза, постменопауза, гіпоестрогенія, діагностика, лікування, фотодинамічна терапія.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 506-511

## Вувльвовагінальна атрофія: сучасні підходи до діагностики та лікування

В. Г. Сюсюка, Н. В. Авраменко, М. І. Павлюченко, М. Ю. Сергієнко, А. О. Князева

**Мета роботи** – аналіз найновіших відомостей щодо стану діагностики та лікування поширеного доброякісного захворювання вульви та піхви у жінок у постменопаузі – атрофічного вувльвовагініту.

Наведено аналіз вітчизняних і зарубіжних публікацій щодо діагностики та менеджменту вувльвовагінальної атрофії, акцентовано на сучасній номенклатурі та термінології цієї патології. Вувльвовагінальна атрофія – доволі поширений стан, що прогресує; в середньому його виявляють у 50 % жінок у постменопаузі. Розвиток і тяжкість вувльвовагінальної атрофії залежать передусім від тривалості гіпоестрогенії. Такий гормональний дисбаланс із дефіцитом естрогенів, що поступово посилюється, призводить до атрофічних змін тканин жіночих статевих органів, потоншення епітелію піхви. Дегенеративні зміни супроводжуються запальними явищами і порушеннями мікрофлори середовища піхви. Атрофічні зміни сечостатевої системи спричиняють збільшення частоти сечовипорожнень, нетримання сечі, дизурію та інфекції сечовивідних шляхів, що рецидивують.

Вувльвовагінальну атрофію діагностують за результатами клінічного оцінювання, а також використовуючи валідовані опитувальники. Диференційний діагноз цієї патології необхідно здійснювати з усіма патологічними станами, що імітують симптоми та клінічні прояви.

Експерти Міжнародного товариства з вивчення жіночого сексуального здоров'я і Північноамериканського товариства менопаузи запропонували нову номенклатуру, зокрема терміни «вувльвовагінальна атрофія» та «атрофічний вагініт» замінено на «сечостатевий синдром менопаузи» і «генітоуринарний менопаузальний синдром».

Терапією першої лінії в разі менш виражених симптомів є негормональні вульварні та вагінальні змазки, вагінальні зволожувальні засоби, що призначені для регулярного застосування. Гормональна терапія (і трансдермальна, і пероральна) залишається найефективнішою під час лікування клінічних проявів генітоуринарного синдрому. Втім, слід враховувати протипоказання щодо її призначення. Якщо є протипоказання до призначення системної гормональної терапії, можливе використання локальних естрогенів у лікарській формі вагінальних супозиторіїв або вагінального крему. Одним із перспективних методів лікування таких пацієнок може стати фотодинамічна терапія з 5-амінолевуліновою кислотою.

Зважаючи на складні наслідки вульвовагінальної атрофії для здоров'я та якості життя пацієнок, для успішного лікування та управління цією патологією першочерговою є своєчасна діагностика захворювання, беручи до уваги його специфіку та можливі ускладнення.

**Висновки.** Аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових публікацій показав, що атрофія вульвовагінального каналу є доволі поширеним захворюванням, особливо в жінок у постменопаузальному періоді. Патогенез атрофії вульвовагінального каналу пов'язаний із гіпоестрогенією, що призводить до змін структури та функції статевих органів, як-от потоншення слизової оболонки, втрати еластичності, зміни мікробіоти, підвищення рН. Враховуючи нову номенклатуру та термінологію, замість «атрофія вульвовагінального каналу» доцільно використовувати термін «генітоуринарний менопаузальний синдром» (ГМС, ГУМС).

In today's modern society, interest in health problems and social adaptation of women who have gone through menopause is constantly growing every day, due to the increased number of this population segment. The menopausal period represents the physiological process of female aging and is defined as a period of gradual decrease in ovarian activity [1].

One of the complications of the postmenopausal period physiological course for women is the development of metabolic disorders in the reproductive system characterized by involuntional changes, namely atrophic, in the cervical, vaginal and vulvar structure [2]. Postmenopausal atrophic vaginitis, along with vasomotor symptoms and sleep disorders, is one of the most unpleasant menopausal symptoms.

Vulvovaginal atrophy (VVA) is a common and progressive condition, but few menopausal women seek medical care for these symptoms [3,4]. VVA is typical for postmenopausal women, but it can affect women of all ages diagnosed with decreased estrogenic stimulation of the genitourinary tissues. A hypoestrogenic state can occur in the postpartum period, be a consequence of prolonged breastfeeding, hypothalamic amenorrhea, or the use of antiestrogens as part of adjuvant therapy for breast cancer [5,6]. More than 50 % of women suffer from a severe form of VVA associated with menopause. The development and severity depend mainly on the duration of hypoestrogenia, which causes changes in the genitourinary tissues, giving rise to the corresponding signs and symptoms. In young women, this clinical problem may occur temporarily while taking various pharmacological drugs or radiation therapy [7,8]. The most common symptom of VVA is vaginal dryness (reported by up to 83 % of postmenopausal women) [9,10], vaginal irritation (37–77 %) and dyspareunia (38–59 %) [11,12]. But at the same time, atrophic changes in the genitourinary system include worsening dysuria, increasing frequency of urination, urinary incontinence, and recurrent urinary tract infections [13]. Patients with breast cancer report that these symptoms reduce their quality of life, occur not only at the age of menopause, but also much earlier [14].

## Aim

The aim of the review is to analyze the latest data on the current state of diagnosis and management of a common benign vulvar and vaginal disease in postmenopausal women – atrophic vulvovaginitis.

VVA can occur at any time of a woman's life, although it is more frequent in the postmenopausal period, and it is characterized by hypoestrogenia. Other reasons for hypoestrogenic states are lactation, various breast cancer treatments, and the certain medication use. In other situations, excluding menopause, VVA may resolve spontaneously due to estrogen level restoration.

According to various epidemiological studies, the prevalence of VVA varies depending on the parameters considered for diagnosis and the patients' age, but an average of more than 50 % has been reported among postmenopausal women [15]. VVA is the main factor for the quality of life deterioration in patients with breast cancer as well as a side effect of adjuvant therapy [14].

The reproductive period of a woman's life is characterized by the activity of estrogen receptors in the vagina, vulva and urinary bladder trigone, that modulates physiological cell proliferation and maturation. Low levels of circulating estrogen after menopause lead to physiological, biological, and clinical changes in the genitourinary system tissues [5]. In women, the genital and lower urinary tracts share a common embryological origin and express estrogen receptors extensively. In particular, normal vaginal and vulvar tissue contains estrogen receptors alpha and beta, which "are reduced after menopause [16]. One of the main estrogen effects is to maintain the physiological vaginal microbiome and pH values. Naturally, the vaginal microbiome is formed by the predominance of *Lactobacillus* species, which reduce the pH to the range of 3.5–4.5, metabolizing glucose into lactic and acetic acids, thereby protecting against vaginal infections [17]. Menopausal thinning of the vaginal epithelium results in a decreased number of vaginal squamous cells with reduced glycogen levels. Once vaginal glycogen levels drop, the lactobacilli population decreases and vaginal pH increases [18]. An increased pH, in turn, leads to the loss of lactobacilli and an overgrowth of other bacteria, including group B streptococci, staphylococci, coliform bacteria, and diphtheroids. These bacteria are causative factors for symptomatic vaginal infections and inflammation [19]. Therefore, one of the reasons for the VVA manifestations is a vaginal microbiota perturbation, which is a dynamic formation and plays a decisive role in the pathogenetic interaction of postmenopausal symptoms. This explains the importance of understanding the relationship between the postmenopausal vaginal microbiome and genitourinary syndrome of menopause [20,21].

A hypoestrogenic milieu impairs fine vascular, nervous and muscular mechanisms that regulate sexual function. Having been involved in the natural lubrication of the genital tract, estrogens regulate sexual activity through complex brain networks [22]. The main value of insufficient estrogenic stimulation is the tissue elasticity loss due to the induction of fusion and hyalinization of collagen fibers and elastin fiber fragmentation. The mucosa of labia minora, vagina and vaginal vestibule becomes thinner, pale and less moisturized. The vaginal canal is shorter and narrower due to gradual flattening of the vaginal epithelial folds that provide elasticity. In addition, there is a significant decrease in vascular support, which leads to a reduced volume of vaginal transudate and other glandular secretions [23,24].

Both estrogens and androgens contribute to pelvic nerve-stimulated genital blood flow, tissue response to neurotransmitters, and sensory threshold to stimuli [25].

Clinical symptoms and validated questionnaires are commonly used to diagnose VVA. Based on currently available data, the most commonly used assessment tools for diagnosing GSM are the Vaginal Health Index (VHI), the Visual Analogue Scale (VAS) for VVA symptoms and the Female Sexual Function Index (FSFI) [26]. Whilst the VAS is a progressive 10-point scale that asks patients to describe their discomfort, the FSFI assesses general sexual discomfort and dyspareunia using questions about desire, lubrication, orgasm or painful sensation [27]. Both questionnaires consider subjective results and depend on the patient's perception of a disease. In contrast, most authors regard the VHI as an objective indicator [26]. The VHI includes assessment of five elements: vaginal elasticity, discharge, pH, mucosal epithelial integrity, and tissue hydration. The score can range from 5 to 25, with a cutoff of 15, below which the condition is considered as atrophic vaginitis [28]. Given that four out of the five indicators are actually specific to a physician decision, not all authors agree that this tool can be used as an objective indicator [26]. Vaginal pH measurement, which is part of the VHI, is a useful assessment tool and is calculated using a pH indicator strip [28]. Considering the mechanism of postmenopausal pH changes mentioned above, research findings indicate that a value greater than 4.5 is associated with decreased serum estrogen levels, menopause and is correlated with a decrease in FSH [19].

Other tool, according to scientific publications, used to diagnose VVA is the Vaginal Maturation Index (VMI). The VMI is the percentage calculation of parabasal, intermediate and superficial squamous cells in cervical cytological examination [29]. The ratio of these cells is used as a diagnostic means to assess the therapy effectiveness [28]. Lower values are associated with greater estrogen deficiency and the predominance of parabasal cells in a vaginal smear [29]. All of the above tools are useful in the process of diagnosing VVA, but there is still no consensus regarding the definition of vaginal atrophy and, accordingly, a recognized diagnostic method.

Subjective results are more interesting in a clinical context because they are quick and directly useful for further therapeutic decision. In a research setting, objective instruments should be used in combination with symptom assessment [28].

The differential diagnosis of VVA should include all pathological conditions that mimic symptoms and clinical

manifestations, such as lichen sclerosus, lichen planus, and vulvar malignancies as well as other states causing vaginal discharge, chronic vaginal and vulvar itching, pain (e. g., vaginal infections, vulvovaginal dermatoses, local irritation). Vaginal infections can be caused by bacteria, viruses, protozoa, and fungi. The most common vaginal infections are candidal vulvovaginitis, bacterial vaginosis, and trichomoniasis. Bacterial vaginosis can be a consequence of vaginal atrophic changes. Local irritants that can cause vaginal itching include perfumes, any topical lubricant or moisturizer, and soap. Vulvovaginal dermatoses, including lichen sclerosus, lichen planus, and lichen planus chronicus, can cause similar symptoms [30].

Atrophic colpititis (vaginitis) has numerous synonyms reflecting its essence. In the medical literature, such definitions as age-related, postmenopausal, senile, senile colpititis (vaginitis), vulvovaginal atrophy can be found [31,32]. In 2014, a new nomenclature was proposed at a conference involving experts from the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) and the North American Menopause Society (NAMS) [2,33]. Since then, the terms atrophic vaginitis and vulvovaginal atrophy have been supplanted by genitourinary menopausal syndrome (GMS or GUMS). It describes a range of unpleasant sexual, genital, and urological symptoms that can either be self-existing or coexisting without association with other diseases [2]. It has been found that 80 % of menopausal women complain of at least one symptom related to GSM [34,35,36].

A climacteric hormonal imbalance with a gradually increasing estrogen deficiency is an underlying the condition, resulting in atrophic changes in the tissues of the female genital organs, thinning of the vaginal epithelium. Such vulvar, vaginal and lower urinary tract changes can seriously affect the quality of life in menopausal women, especially sexually active ones [8,37,38,39,40,41,42]. The hypoestrogenic state and resultant hormonal and anatomical changes lead to the GUMS development with a polymorphic disease pattern and manifest by such symptoms as vaginal dryness, genital burning and irritation, decreased lubrication, dysuria, as well as acute or recurrent urinary tract infections, uncomfortable feelings of pain and dryness during sexual intimacy [6,43]. Degenerative changes are accompanied by inflammatory phenomena and violations of the vaginal microflora. Women have many complaints, and the disease takes a chronic course, gradually progresses and threatens with serious complications. GUMS usually progresses if left untreated [43,44].

Low-dose vaginal estrogen therapy or other local treatments are recommended for the GSM management that is resistant to non-prescription medicinal products, in the absence of indications or in the presence of contraindications to systemic hormone therapy [45]. This NAMS position statement has been approved by the Academy of Women's Health, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Nurse Practitioners, American Medical Women's Association, American Society for Reproductive Medicine, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Association of Reproductive Health Professionals, Australasian Menopause Society, Chinese Menopause Society, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Czech Menopause and Andropause Society, Dominican Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, German Menopause Society, Groupe



d'études de la ménopause et du vieillissement Hormonal, HealthyWomen, Indian Menopause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, International Society for the Study of Women's Sexual Health, Israeli Menopause Society, Japan Society of Menopause and Women's Health, Korean Society of Menopause, Menopause Research Society of Singapore, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, SOBRAC and FEBRASGO, SIGMA Canadian Menopause Society, Società Italiana della Menopausa, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, South African Menopause Society, Taiwanese Menopause Society, and the Thai Menopause Society.

Treatment of this pathology depends on the severity and type of symptoms, as well as on the preferences and expectations of a woman. The main therapeutic goal is to relieve symptoms, and hormone therapy remains the most effective choice for treating clinical manifestations, despite the side effects of its use. Since there are many treatment options, therapy should be selected individually [6,20,45].

First-line therapy for minor symptoms is non-hormonal vulvar and vaginal lubricants, vaginal moisturizers, which are applied regularly (several times a week). Although not supported by clinical trials, regular, gentle vaginal stretching exercises or sexual activity may be effective [46]. Individual lubricants and moisturizers are effective in relieving discomfort and pain during intercourse for women with mild-to-moderate vaginal dryness, especially with estrogen contraindications or preferences not to use estrogen. Given differences between moisturizers, women should be recommended to choose a treatment that is optimally balanced in both osmolality and pH as well as the most physiologically similar to natural vaginal secretions [47].

Usually, the treatment for atrophic vaginitis begins with intravaginal administration of estrogen. Intravaginal estrogen medications, estrogen creams, estradiol tablets, estradiol transdermal patch and estradiol vaginal rings have shown significant alleviation of local clinical signs [48,49]. To reduce adverse systemic effects, it is recommended to use the lowest effective estrogen dose, gradually titrated downwards after improvements in symptoms and functions [50]. The VMI can be used as a clinical measure to assess an estrogen therapy response. It has been noted that the predominance of *Lactobacillus* was associated with milder genital symptoms compared to pH changes [18].

Low-dose vaginal suppositories containing dehydroepiandrosterone was approved in the US and Canada for daily use to treat moderate-to-severe dyspareunia in postmenopausal women (also known as prasterone): a steroid hormone with the ability to transform into androgens and estrogens [46].

Hormonal therapy with topical estrogens is considered the "gold standard", but it is not always safe or acceptable. The number of women have concerns about its use or choose non-hormonal methods. Thus, they need safe and effective non-hormonal agents to improve their symptoms. Besides, moisturizers and lubricants are a first-line therapy for breast cancer survivors [37,41]. A randomized controlled trial has demonstrated the efficacy and safety of disposable applicators prefilled with hyaluronic acid-based vaginal gel for the treatment of VVA-related symptoms in postmenopausal women [51].

In addition to pregnancy, estrogen-receptor-positive breast cancer, migraines with aura or allergy to estrogen, thromboembolic disorders, heart disease, liver disease, other estrogen-dependent cancers (breast and uterine cancer subtypes), undiagnosed vaginal bleeding, endometrial hyperplasia should be noted among the contraindications to estrogen therapy [52,53].

For women with moderate-to-severe dyspareunia associated with GUMS with accompanying vasomotor symptoms, transdermal and oral hormone therapy is an effective option [46]. Oral estrogen or a combination of estrogen and progesterone used as a hormone replacement therapy in postmenopausal women may also be useful in the treatment of urogenital atrophy with vasomotor symptoms [4].

Complementary or alternative therapies include selective estrogen receptor modulators, tissue-selective estrogen complexes, estriol, platelet-rich plasma, herbal medicine [54]. Selective estrogen receptor modulators are now used to treat menopausal symptoms, breast cancer, bone loss and metabolic neurodegenerative diseases. Depending on the target organ, this group of drugs can act as both estrogen agonists and antagonists [55]. Ospemifene is a selective estrogen receptor modulator [5,46] acting as an estrogen agonist in the vagina with no clinically significant estrogenic effects on the endometrium or the breast. Ospemifene is approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA). It has a lower risk of venous thrombosis than other selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with VVA [5,56].

For symptomatic treatment and with systemic estrogen therapy contraindications, patients may use lubricants. Lubricants may improve symptoms without any histological changes. Other non-hormonal treatments include carbon dioxide laser therapy, fractional microablation and transcutaneous temperature-controlled radiofrequency treatment, which improve vaginal dryness, vulvovaginal laxity, and dyspareunia within 6 to 12 months [54,57,58,59,60].

One of the promising methods in the treatment of precancerous and cancerous lesions is photodynamic therapy – this is a minimally invasive approach to treatment, known for its ability to activate the body's immune response [61,62,63]. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) is a technology for the treatment of epithelial, superficial, non-melanoma skin cancers, as well as for infectious lesions and inflammatory skin diseases [64,65,66,67,68].

## Conclusions

1. The analysis of national and foreign academic publications has shown that vulvovaginal atrophy is a common disease, especially among women in the postmenopausal period, caused by decreased estrogen levels. Given the new nomenclature and terminology, it is appropriate to use the term "genitourinary menopausal syndrome" (GMS or GUMS) in lieu of "vulvovaginal atrophy" as more accurate and complete according to the characteristics of this pathology.

2. The pathogenesis of vulvovaginal atrophy is related to hypoestrogeny resulting in structural and functional abnormalities in the genital organs, such as tissue thinning, loss of elasticity, changes in the microbiota, and increased

pH. Timely diagnosis of vulvovaginal atrophy in view of its specificity and possible complications is of primary importance for the patients' health and quality of life as well as for successful treatment and management proceeding from serious consequences of the disease.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.09.2024  
Після доопрацювання / Revised: 23.10.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 28.10.2024

#### Information about the authors:

Siusiuka V. H., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-3183-4556

Avramenko N. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0003-4403-2920

Pavliuchenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-9235-0205

Serhiienko M. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0001-6795-769X

Kniazieva A. O., MD, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0009-0009-6949-8728

#### Відомості про авторів:

Сюсюка В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Авраменко Н. В., д-р наук з держ. управління, канд. мед. наук, професор, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Павлюченко М. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сергієнко М. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Князєва А. О., аспірант каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

#### References

- La Rosa VL, Ciebiera M, Lin LT, Fan S, Buttici S, Sathyapalan T, Jet al. Treatment of genitourinary syndrome of menopause: the potential effects of intravaginal ultralow-concentration oestrial and intravaginal dehydroepiandrosterone on quality of life and sexual function. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):116-22. doi: 10.5114/pm.2019.86836
- Cox S, Nasser R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Med Clin North Am*. 2023;107(2):357-69. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.017
- Shim S, Park KM, Chung YJ, Kim MR. Updates on Therapeutic Alternatives for Genitourinary Syndrome of Menopause: Hormonal and Non-Hormonal Managements. *J Menopausal Med*. 2021;27(1):1-7. doi: 10.6118/jmm.20034
- Ilhan G, Aslan MM, Cevrioglu AS, Yildirim M, Erkorkmaz U. Clinical Efficacy of Hormonal and Nonhormonal Agents in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *J Menopausal Med*. 2021;27(1):15-23. doi: 10.6118/jmm.20026
- Popkov O.V. [Benefits of topical estrogen in the treatment of urogenital menopause syndrome]. *Ukrainian medical journal*. 2021;0(6):2-6. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.146.223310
- Costa AP, Sarmento AC, Vieira-Baptista P, Eleutério J Jr, Cobucci RN, Gonçalves AK. Hormonal Approach for Postmenopausal Vulvovaginal Atrophy. *Front Reprod Health*. 2021;3:783247. doi: 10.3389/frph.2021.783247
- Pérez-López FR, Vieira-Baptista P, Phillips N, Cohen-Sacher B, Fialho SC, Stockdale CK. Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(8):740-5. doi: 10.1080/09513590.2021.1931100
- Ojha N, Bista KD, Bajracharya S, Katuwal N. Genitourinary Syndrome of Menopause among Postmenopausal Women in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022;60(246):126-31. doi: 10.31729/jnma.7237
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44. doi: 10.3109/13697137.2011.647840
- Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REAL Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9. doi: 10.1111/jsm.12190
- Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med*. 2017;14(3):413-24. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.010
- Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):704-11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045
- Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):476-91. doi: 10.1097/GRF.0000000000000126
- Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes?. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(6):413-20. doi: 10.1016/j.clbc.2015.06.005
- Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):602-6. doi: 10.1080/09513590.2016.1183627
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609
- North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):355-71. doi: 10.1097/gme.0b013e31805170eb
- Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):514-22. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x
- Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1272-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.015
- Stabile G, Topouzova GA, De Seta F. The role of microbiota in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2023;26(4):353-60. doi: 10.1080/13697137.2023.2223923
- Micks E, Reed SD, Mitchell C. The Postmenopausal Vaginal Microbiome and Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2024;67(1):79-88. doi: 10.1097/GRF.0000000000000832
- Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med*. 2009;6(3):603-619. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01198.x
- Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509-22. doi: 10.3109/13697137.2010.522875
- Palacios S, Combalia J, Ermsellem C, Gaslain Y, Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2020;26(1):32-42. doi: 10.1177/2053369119866341
- Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558-71. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005
- Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, Ros C, Anglès-Acedo S, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause Assessment Tools. *J Midlife Health*. 2021;12(2):99-102. doi: 10.4103/jmh.jmh\_93\_21
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional

- self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208. doi: [10.1080/009262300278597](https://doi.org/10.1080/009262300278597)
28. Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J.* 2015;26(1):15-28. doi: [10.1007/s00192-014-2464-0](https://doi.org/10.1007/s00192-014-2464-0)
  29. McEndree B. Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract.* 1999;24(9):48-56.
  30. O'Connell TX, Nathan LS, Satmary WA, Goldstein AT. Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Am Fam Physician.* 2008;77(3):321-6.
  31. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21(5):450-8. doi: [10.1097/GME.0b013e3182a4690b](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b)
  32. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2018;25(11):1321-30. doi: [10.1097/GME.0000000000001236](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001236)
  33. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric.* 2014;17(5):557-63. doi: [10.3109/13697137.2014.946279](https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279)
  34. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016;83:40-4. doi: [10.1016/j.maturitas.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001)
  35. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric.* 2018;21(2):167-73. doi: [10.1080/13697137.2017.1421921](https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921)
  36. Farahat RA, Salamah HM, Mahmoud A, Hamouda E, Hashemy M, Hamouda H, et al. The efficacy of oxytocin gel in postmenopausal women with vaginal atrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):494. doi: [10.1186/s12905-023-02645-0](https://doi.org/10.1186/s12905-023-02645-0)
  37. Tersigni C, Di Simone N, Tempestilli E, Cianfrini F, Russo R, Moruzzi MC, et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):835-8. doi: [10.3109/01443615.2015.1014326](https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1014326)
  38. Hocké C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021;49(5):394-13. French. doi: [10.1016/j.gofs.2021.03.025](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.025)
  39. Reed BD, Harlow SD, Legocki LJ, Helmuth ME, Haefner HK, Gillespie BW, et al. Oral contraceptive use and risk of vulvodynia: a population-based longitudinal study. *BJOG.* 2013;120(13):1678-84. doi: [10.1111/1471-0528.12407](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12407)
  40. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric.* 2015;18 Suppl 1:18-22. doi: [10.3109/13697137.2015.1078206](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206)
  41. Sarmento AC, Kamilos MF, Costa AP, Vieira-Baptista P, Eleutério J Jr, Gonçalves AK. Use of Moisturizers and Lubricants for Vulvovaginal Atrophy. *Front Reprod Health.* 2021;3:781353. doi: [10.3389/frph.2021.781353](https://doi.org/10.3389/frph.2021.781353)
  42. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being, functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(12):1418-23. doi: [10.1097/GME.0000000000001148](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001148)
  43. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period»]. Order dated 2022 Jun 17, No. 1039. [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 1]. Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn\\_1039\\_17\\_06\\_2022\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf)
  44. Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21(3):309-19. doi: [10.1097/GME.0b013e31829755ed](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829755ed)
  45. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53. doi: [10.1097/GME.0000000000000921](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921)
  46. Ministry of Health of Ukraine. [Evidence-Based Clinical Guidelines Menopausal Disorders and Other Perimenopausal Disorders] [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 1]. Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022\\_01\\_13\\_kn\\_menopauz\\_rozlyady.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_01_13_kn_menopauz_rozlyady.pdf)
  47. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?. *Climacteric.* 2016;19(2):151-61. doi: [10.3109/13697137.2015.1124259](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259)
  48. Mills BB. Vaginitis: Beyond the Basics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):159-77. doi: [10.1016/j.ogc.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.010)
  49. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-95. doi: [10.1097/gme.0b013e31824d8f40](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40)
  50. Heller DS, Weiss G, Bittman S, Goldsmith L. Does a diagnosis of atrophic vaginitis on Papanicolaou test signify the presence of inflammation? *Menopause.* 2015;22(8):814-5. doi: [10.1097/GME.0000000000000393](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000393)
  51. Nappi RE, Kotek M, Brešánský A, Giordan N, Beriottio I, Tramentozzi E. Treatment of vulvo-vaginal atrophy with hyaluronate-based gel: a randomized controlled study. *Minerva Obstet Gynecol.* 2022;74(6):480-8. doi: [10.23736/S2724-606X.21.04841-7](https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04841-7)
  52. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014;17(1):3-9. doi: [10.3109/13697137.2013.871696](https://doi.org/10.3109/13697137.2013.871696)
  53. Kovacevic N, Cilensek I, Merlo S, Segedin B. Modern approach to the management of genitourinary syndrome in women with gynecological malignancies. *Radiol Oncol.* 2023;57(3):292-8. doi: [10.2478/raon-2023-0038](https://doi.org/10.2478/raon-2023-0038)
  54. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17β-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2018;25(11):1208-13. doi: [10.1097/GME.0000000000001220](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001220)
  55. Motlani G, Motlani V, Acharya N, Dave A, Pamnani S, Somyani D, et al. Novel Advances in the Role of Selective Estrogen Receptor Modulators in Hormonal Replacement Therapy: A Paradigm Shift. *Cureus.* 2023;15(11):e49079. doi: [10.7759/cureus.49079](https://doi.org/10.7759/cureus.49079)
  56. Archer DF. Ospemifene: less venous thrombosis than other selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with vulvo vaginal atrophy. *Menopause.* 2020;27(8):846-7. doi: [10.1097/GME.0000000000001600](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001600)
  57. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg Technol Int.* 2016;29:149-59.
  58. Lee A, Kim TH, Lee HH, Kim YS, Enkhbold T, Lee B, et al. Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med.* 2018;24(1):1-10. doi: [10.6118/jmm.2018.24.1.1](https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.1.1)
  59. Kwon TR, Kim JH, Seok J, Kim JM, Bak DH, Choi MJ, et al. Fractional CO2 laser treatment for vaginal laxity: A preclinical study. *Lasers Surg Med.* 2018 Sep;50(9):940-947. doi: [10.1002/lsm.22940](https://doi.org/10.1002/lsm.22940)
  60. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause.* 2019;26(3):248-55. doi: [10.1097/GME.0000000000001206](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001206)
  61. Fan W, Tang J, Tang S, Lin Z, Li M, Zhang Z, Wu D. Bibliometric analysis of photodynamic therapy and immune response from 1989-2023. *Front Pharmacol.* 2024 Jan 15;15:1299253. doi: [10.3389/fphar.2024.1299253](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1299253)
  62. Sun J, Zhao H, Fu L, Cui J, Yang Y. Global Trends and Research Progress of Photodynamic Therapy in Skin Cancer: A Bibliometric Analysis and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:479-98. doi: [10.2147/CCID.S401206](https://doi.org/10.2147/CCID.S401206)
  63. Huang F, Fu Q, Tang L, Zhao M, Huang M, Zhou X. Trends in photodynamic therapy for dermatology in recent 20 years: A scientometric review based on CiteSpace. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(2):391-402. doi: [10.1111/jocd.16033](https://doi.org/10.1111/jocd.16033)
  64. Qiu L, Li J, Chen F, Wang Y, Wang Y, Wang X, et al. Chinese expert consensus on the clinical applications of aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in female lower genital tract diseases (2022). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;39:102993. doi: [10.1016/j.pdpdt.2022.102993](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102993)
  65. Lan T, Zou Y, Hamblin MR, Yin R. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy in refractory vulvar lichen sclerosus et atrophicus: Series of ten cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:234-8. doi: [10.1016/j.pdpdt.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.12.003)
  66. Ou S, Wang H, Liu W, Zhu H, Zhang W, Li H, et al. Combination of high-frequency electrocautery therapy and ALA-PDT in hyperkeratotic vulvar lichen sclerosus: Series of seven cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;45:103924. doi: [10.1016/j.pdpdt.2023.103924](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103924)
  67. Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Cureus.* 2021;13(2):e13527. doi: [10.7759/cureus.13527](https://doi.org/10.7759/cureus.13527)
  68. Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. *Biomedicines.* 2021;9(8):950. doi: [10.3390/biomedicines9080950](https://doi.org/10.3390/biomedicines9080950)

# Використання малоомілкового васкуляризованого клаптя під час лікування та хірургічної реабілітації постраждалих внаслідок військової травми

П. О. Бадюл  \*1,A,C,D,E,F, С. В. Слесаренко  2,D,E, О. І. Руденко  2,B,C,D

<sup>1</sup>Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна, <sup>2</sup>КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, 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:

малоомілковий клапоть, кісткові дефекти, реконструктивна хірургія, військова травма, реабілітація.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 6(147). С. 512-517

\*E-mail: badyul@gmail.com

**Мета роботи** – показати можливості використання малоомілкового васкуляризованого клаптя для заміщення кісткових дефектів під час лікування гострої військової травми та її наслідків на етапі реабілітації.

**Матеріали і методи.** Описали анатомічні особливості малоомілкового васкуляризованого клаптя зі шкірним компонентом. Наведено клінічні випадки застосування васкуляризованого малоомілкового клаптя для ліквідації кісткових і м'якотканних дефектів після військової травми. В описаних випадках використано васкуляризований малоомілковий клапоть, який складався з кісткової частини та шкірного компонента.

**Результати.** Наведено два клінічних випадки реконструкції з застосуванням малоомілкового клаптя. Перший випадок – пацієнт із тотальним дефектом нижньої щелепи внаслідок вогнепального поранення. Другий випадок – пацієнт із наслідками мінно-вибухової травми лівого передпліччя та дефектом ліктьової кістки завдовжки майже 12 см, внаслідок чого пацієнт не може виконувати ротаторні рухи. В обох випадках для реконструкції застосували васкуляризований малоомілковий клапоть із кістковим і шкірним компонентом, який перенесено в реципієнтну ділянку, виконали мікросудинні анастомози для включення клаптя у кровотік. Післяопераційний період минув без ускладнень, клапті прижилися.

**Висновки.** Поповнення арсеналу реконструктивного хірурга вільним малоомілковим клаптем дає змогу здійснювати одноетапну реконструкцію великих ран із кістковими дефектами після травм або онкологічних резекцій без істотних втрат опорної функції в донорській кінцівці.

## Keywords:

fibula flap, bone defects, reconstructive surgery, military injury, rehabilitation.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):512-517

## The use of a vascularized fibular flap in the treatment and surgical rehabilitation of military trauma patients

P. O. Badiul, S. V. Sliesarenko, O. I. Rudenko

**Aim.** The purpose of the work is to demonstrate the possibilities of using a vascularized fibular flap to replace bone defects in the treatment of acute military trauma and its consequences at the rehabilitation stage.

**Materials and methods.** An anatomical feature description of the vascularized fibular flap with a cutaneous component. Clinical cases of the vascularized fibular flap use to reconstruct bone and soft tissue defects after military injuries. In the presented cases, vascularized fibula osteocutaneous flaps were used.

**Results.** Two clinical cases of reconstruction using the fibula flap are presented. The first case presents a patient with a total mandibular defect resulting from a gunshot wound. The second case presents a patient with consequences of a mine-shrapnel injury of the left forearm and an ulnar defect of about 12 cm in length and the resultant inability to perform rotational movements. Vascularized fibula osteocutaneous flaps were used for reconstruction in both cases being transferred to the recipient site, and microvascular anastomoses were performed for flap reperfusion.

**Conclusions.** Adding a free fibula flap to the reconstructive surgeon's arsenal enables one-stage reconstructions of large wounds with bone defects after injuries or oncological resections without significant musculoskeletal functional loss to donor limbs.

В умовах воєнних дій в Україні питання щодо надання медичної допомоги постраждалим цивільним і військовим є особливо актуальним. У професійній діяльності перед пластичними реконструктивними хірургами постає завдання з відновлення цілісності ураженої частини тіла у короткий термін і з високим ступенем відтворення його функції [1,2,3].

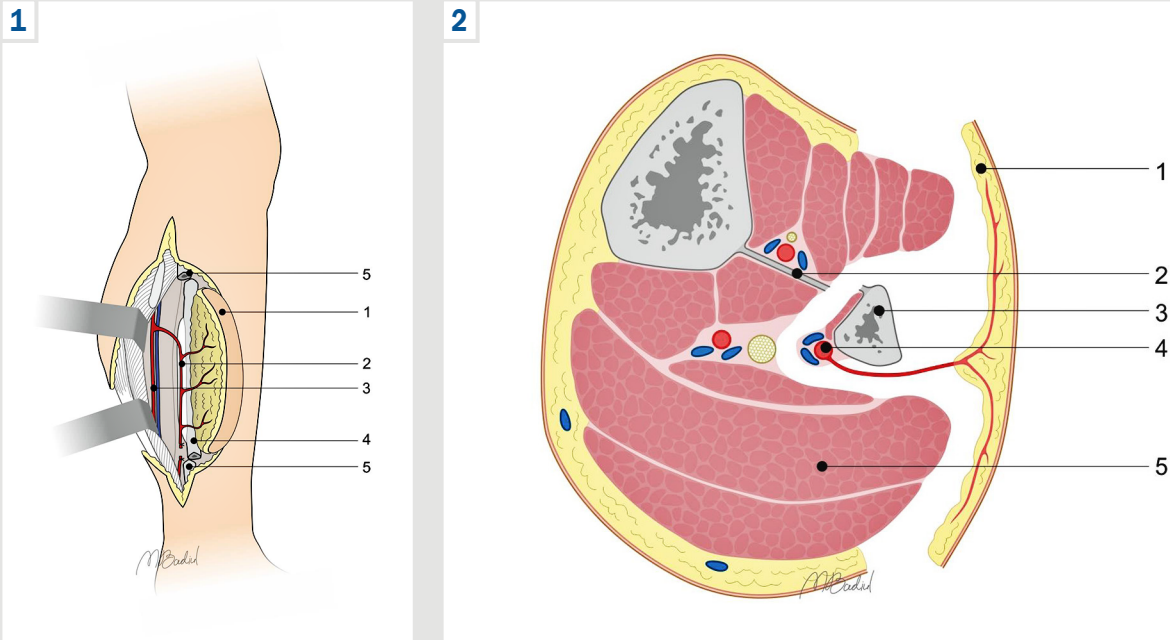
Нині перфорантні клапті впевнено посіли пріоритетне місце під час вибору способу закриття ранових дефектів [4,5].

Такі клапті й у вільному перенесенні, і транспозиційні, на ніжці дають змогу виконувати одноетапні рекон-

струкції. Опанування методики пересадки композитних клаптів, як-от малоомілкового композитного клаптя, дає змогу хірургам здійснювати одноетапну реконструкцію великих ран із відновленням кісткових дефектів скелета людини [6,7,8].

## Мета роботи

Показати можливості використання малоомілкового васкуляризованого клаптя для заміщення кісткових дефектів під час лікування гострої військової травми та її наслідків на етапі реабілітації.



**Рис. 1.** Схематичне зображення судинної анатомії малогомілкового химерного клаптя. **1:** мобілізований клапоть; **2:** малогомілкова артерія; **3:** великогомілкова артерія; **4:** малогомілкова кістка; **5:** епіфіз малогомілкової кістки (рисунок авторський).

**Рис. 2.** Схема судинної анатомії перфорантного малогомілкового химерного клаптя на поперечному зрізі на рівні середньої третини гомілки. **1:** мобілізований клапоть; **2:** міжкісткова перетинка гомілки; **3:** малогомілкова кістка; **4:** малогомілкова артерія з комітантними венами; **5:** литкові м'язи (рисунок авторський).

## Матеріали і методи дослідження

Описано клінічні випадки застосування васкуляризованого малогомілкового клаптя для ліквідації кісткових та м'якотканинних дефектів після військової травми.

Уперше васкуляризований клапоть із діяфізом малогомілкової кістки описали G. Taylor et al. у 1975 році [9]. Крім того, детальний опис судинної анатомії, формування дизайну клаптя та методику його мобілізації наведено у роботі [10].

У клінічних випадках, що описані, використано васкуляризований малогомілковий клапоть, який складався з кісткової частини та шкірного компонента.

Як кісткову частину клаптя використали тільки діяфіз малогомілкової кістки, що живиться власним судинним пучком, який виходить із малогомілкової артерії та має дві комітантні вени, що супроводжують і живлять діяфіз через численні гілки. Малогілкова артерія віддає перфоранти латерально до шкіри гомілки, іноді через латеральну між'язову перетинку, але частіше через м'яз (рис. 1). На поперечному зрізі показана міжкісткова перетинка, що розташована між великою та малою кістками гомілки (рис. 2). Бічна між'язова перетинка відокремлює м'язи латерального компартменту від камбаловидного м'яза. Під час взяття шкірно-кісткового клаптя між'язову перетинку беруть разом із шкірним клаптем і фасцією бічної поверхні гомілки.

## Результати

**Клінічний випадок 1.** Пацієнт В. Індивідуальний анамнез життя не обтяжений. Після мінно-вибухової травми, яку одержав внаслідок військових дій, повністю втратив

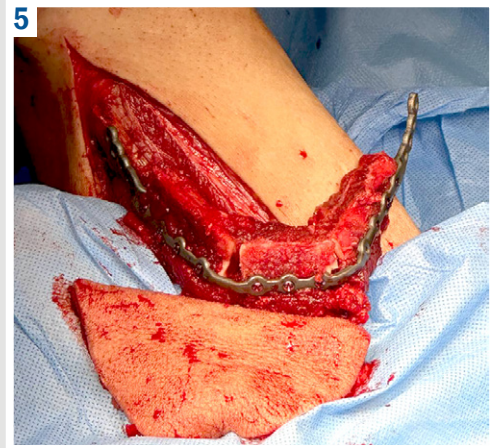
м'які та кісткові тканини нижньої щелепи. На попередніх етапах протягом 4 місяців пацієнтові здійснили лікування щодо закриття дефекту місцевими тканинами та стабілізації відламків нижньої щелепи. У результаті спроб закриття ранового дефекту апарати зовнішньої фіксації не закрито покривними тканинами, підборіддя немає, візуалізуються деформувальні рубці шкіри. Прийом їжі утруднений (рис. 3).

Для відновлення щелепи заплановано пластику кістково-шкірним клаптем із малогомілкової кістки. Попередньо за допомогою 3D-моделювання виготовили індивідуальну титанову пластину, шаблон для інтраопераційного моделювання та формування щелепи.

Після дисекції малогомілкового клаптя зі шкірним компонентом (рис. 4), не відокремлюючи від живлення, здійснили моделювання кістки та зафіксували її на титановій пластині, що виготовлена за 3D-моделлю (рис. 5).

Надалі клапоть відокремлено від донорської ділянки, перенесено на обличчя, сформовано судинні анастомози до лицевої артерії та вени. Пересажену конструкцію зафіксували до гілок нижньої щелепи, що залишились після травми, а за допомогою шкірного компонента клаптя сформували зовнішній шкірний покрив (рис. 6). Внутрішньо пересажену кістку вкрито залишками слизової оболонки.

Тривалість реконструктивної операції становила 9 годин. Після операції пацієнтові призначено антибіотикотерапію, низькомолекулярний гепарин, інфузійну терапію в перші 6 діб із розрахунку 100 мл/год. Методика періопераційного ведення пацієнта описана у праці авторів [10]. Післяопераційний період минув без ускладнень щодо живлення клаптя, його приживлення та загоєння післяопераційних ран.



**Рис. 3.** Фото пацієнта з дефектом нижньої щелепи перед реконструкцією.

**Рис. 4.** Сформований малогомілковий клапоть зі шкірним компонентом.

**Рис. 5.** Моделювання кісткової частини клаптя та фіксація на титановій пластині, що попередньо виготовлена за 3D-моделлю.

**Рис. 6.** Вигляд клаптя наприкінці операції.

**Рис. 7.** Вигляд клаптя через 2 місяці після операції.

**Рис. 8.** Рентгенограма лицеві частини черепа з пересадженим малогомілковим клаптем.

Після лікування пацієнт зміг рухати щелепою, розмовляти, відновив навички звичайного харчування. Заплановано встановлення зубних імплантів через пів року після приживлення клаптя та консолідації кісткової тканини.

**Клінічний випадок 2.** Пацієнт І. Індивідуальний анамнез: пацієнт ВІЛ-позитивний, на антиретровірусній терапії, без симптомів імунодефіциту.

Хворий звернувся по допомогу з наслідками міно-вибухової травми лівого передпліччя, з ураженням м'яких тканин і дефектом ліктьової кістки завдовжки майже 12 см (рис. 9, 10).

Міно-вибухову травму отримав за 12 місяців до госпіталізації в центр пластичної хірургії. До госпіталізації отримав лікування на етапах евакуації, де пацієнтові здійснили первинну хірургічну обробку ран, встановили апарат зовнішньої фіксації уламків ліктьової кістки, виконали пластику місцевими тканинами та закрили рановий дефект шляхом пересадки розщепленого шкірного трансплантату. На час звернення у пацієнта визначено об'ємні дефекти м'яких тканин передпліччя, рубцеві деформації, а відсутність великої частини ліктьової кістки унеможливує ротаційні рухи кінцівки.

Для усунення дефекту м'яких тканин та ліктьової кістки застосували малоомілковий васкуляризований клапоть зі шкірним компонентом. Судинний пучок малоомілкового клаптя в реципієнтній зоні анастомозовано до променевої артерії та вени. Кістковий компонент зафіксували за допомогою металевго стрижня, а повношаровий шкірний компонент з гіподермою дав змогу значно зменшити дефект м'яких тканин (рис. 11, 12).

Тривалість реконструктивної операції становила 11 годин. Після операції пацієнтові призначили антибіотикотерапію, низькомолекулярний гепарин, інфузійну терапію за схемою, що описана авторами в [10].

У післяопераційному періоді виникла серома донорської ділянки, яку усунули шляхом дренивання та компресійного бинтування. Клапоть повністю прижився. На плановому огляді через 12 місяців у хворого спостерігали істотне покращення функції верхньої кінцівки. На рентгенограмі можна побачити фіксацію кісткового компонента малоомілкового клаптя за допомогою металевго стрижня, формування кісткової мозолі та гіпертрофію пересащеної частини фібули (рис. 13).

## Обговорення

Нині проблема щодо відновлення втраченого сегмента кісток, коли дефекти мають розміри менше ніж 6 см, може бути вирішена шляхом використання методів із залученням невазкуляризованих кісткових трансплантатів або тракційного остеогенезу в апараті методом, що запропонований Г. А. Ілізаровим [11]. Якщо розмір дефекту становить понад 6 см, необхідно обирати між укороченням сегмента з наступним дистракційним остеосинтезом та персадкою композитного васкуляризованого клаптя з кістковим фрагментом [5, 12]. Якщо дефекти завдовжки 10 см і більше, ефективною опцією реконструкції залишається лише один із варіантів мікрохірургічного васкуляризованого химерного клаптя.

Taylor G. et al. використовували кістково-м'язовий клапоть для відновлення кісткового дефекту на гомілці [9]. У 1993 році R. Saranna вперше повідомив про використання алотрансплантату в поєднанні з аутологічним малоомілковим клаптем для реконструкції нижніх кінцівок після резекції пухлини [8, 13]. Це дало змогу зменшити термін лікування до початку навантажень на кінцівку. Зовнішня оболонка алотрансплантату забезпечувала механічну міцність, необхідну для утримання навантаження, а кістковий мозок з добре розвиненою мережею капілярів сприяв васкуляризації, забезпечуючи хороше загоєння. У разі великих дефектів опорної кістки гомілки реконструкція композитним клаптем із включенням малоомілкової кістки визначена як пріоритетний метод лікування [6, 8, 10]. Hidalgo D., який у 1989 році виконав першу реконструкцію нижньої щелепи, розширив спектр показань для застосування цього клаптя [14]. З того часу клапоть малоомілкової кістки зарекомендував себе як цінний метод реконструкції нижньої щелепи, особливо в разі великих дефектів (перевищують половину її довжини); метод дуже активно застосовують саме в щелепно-лицевій реконструкції.

В останні роки цей клапоть почали застосовувати під час реконструкцій кісткових дефектів після онкологічних резекцій на верхніх кінцівках [15], а також для лікування пацієнтів з остеонекрозом голівки стегнової кістки [7, 16]. Головна перевага методу – здатність забезпечити негайну миттєву реконструкцію реципієнтної зони, що за ефективністю значно перевищує способи, які запропоновані раніше. Залежно від конкретних клінічних умов час зрощення пересащеного фрагмента з реципієнтною кісткою може коливатися від 4 до 8 місяців [17]. На ці терміни впливають надійність фіксації кісткових фрагментів, стан кісткової тканини у зоні ураження, вік і коморбідна патологія.

Майже всі методи, пов'язані із взяттям аутологічних комплексів тканин, доцільно аналізувати з позиції морбідності донорської ділянки порівняно з іншими кістково-шкірними клаптями. Згідно з результатами спостережень, майже всі пацієнти добре переносять виділення вільного малоомілкового клаптя, оскільки відсутність ділянки малоомілкової кістки суттєво не впливає на якість життя після реконструкції [12].

На жаль, ускладнення та невдачі є доволі частими в реконструктивній хірургії у разі використання перфорантних клаптів. І хоча сучасний рівень мікрохірургічної техніки дає змогу максимально зменшити частку невдалих результатів, проблема ускладнень залишається актуальною [4, 10].

Ускладнення в хірургії, де використовують перфорантні клапті, можуть бути пов'язані з неадекватним передопераційним плануванням, неправильним вибором дизайну клаптя та його живильної ніжки, помилковим вибором щодо судин живильної ніжки або реципієнтних судин, інтраопераційними помилками під час дисекції або проблемами післяопераційного ведення. Основні причини ускладнень пластики перфорантними клаптями – неспроможність анастомозів, вазоспазм, тромбоутворення, надмірна травматизація, ранова інфекція, підклаптева гематома.

У пацієнтів, чий клінічний випадок описаний у роботі, такі ускладнення не зафіксовано.



**Рис. 9.** Ліве передпліччя з пост-травматичними дефектами м'яких тканин.

**Рис. 10.** Рентгенограма лівого передпліччя з дефектом ліктьової кістки, виконана перед етапом реконструкції.

**Рис. 11.** Рентгенограма лівого передпліччя, фіксація малогомілкового клаптя за допомогою металевого стрижня. Рентгенограму виконали через 1 тиждень після реконструкції.

**Рис. 12.** Ліве передпліччя з пересадженим клаптем через 1 місяць після реконструкції.

**Рис. 13.** Рентгенограма лівого передпліччя, фіксація малогомілкового клаптя за допомогою металевого стрижня. Рентгенограму виконали через 12 місяців після реконструкції.





## Висновки

Повнення арсеналу реконструктивного хірурга вільним малоомілковим клаптом дає змогу здійснювати одноетапну реконструкцію великих ран із кістковими дефектами після травм або онкологічних резекцій без істотних втрат опорної функції в донорській кінцівці.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 05.11.2024

## Відомості про авторів:

Бадюл П. О., д-р мед. наук, професор каф. загальної медицини з курсом фізичної терапії, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8656-3143](https://orcid.org/0000-0001-8656-3143)

Слесаренко С. В., д-р мед. наук, професор, зав. Центру термічної травми та пластичної хірургії, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7113-3738](https://orcid.org/0000-0002-7113-3738)

Руденко О. І., лікар-ординатор, Центр термічної травми та пластичної хірургії, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7822-0228](https://orcid.org/0000-0002-7822-0228)

## Information about the authors:

Badiul P. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine.

Sliesarenko S. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Burns and Plastic Surgery Center, MNE "City Clinical Hospital No. 16" of the Dnipro City Council, Ukraine.

Rudenko O. I., MD, Physician, Burns and Plastic Surgery Center, MNE "City Clinical Hospital No. 16" of the Dnipro City Council, Ukraine.

## References

1. Fox JP, Markov NP, Markov AM, O'Reilly E, Latham KP. Plastic Surgery at War: A Scoping Review of Current Conflicts. *Mil Med.* 2021;186(3-4):e327-35. doi: [10.1093/milmed/usaa361](https://doi.org/10.1093/milmed/usaa361)
2. Tsybalyuk VI, editor. [Gunshot wounds of soft tissues (Experience of an anti-terrorist operation) Operations of the united forces]. Kharkiv, Ukraine: Kolegium; 2020. Ukrainian.
3. Sliesarenko SV, Badiul PO, Rudenko OI, Romanshuk MI. Keystone perforator island flaps in the reconstruction of lower limb defects resulting from shrapnel and mine-explosive combat injuries. Case series. *General Surgery (Ukraine)*. 2023;0(1):48-57. doi: [10.30978/GS-2023-1-48](https://doi.org/10.30978/GS-2023-1-48)
4. Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG, Neligan PC. Perforator Flaps: anatomy, technique and clinical applications. Thieme; 2024.
5. Zeiderman MR, Pu LLQ. Free-Style Free Perforator Flaps in Lower Extremity Reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2021;48(2):215-23. doi: [10.1016/j.cps.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.cps.2020.12.001)
6. Bibbo C. The Free Fibula Flap for Lower Extremity Reconstruction. *Clin Podiatr Med Surg.* 2021;38(1):117-30. doi: [10.1016/j.cpm.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/j.cpm.2020.09.007)
7. Liu K, Zhang W, Wang Y, Xiang DW, Shi HB, Liu QL. Fibula osteal flap with proximal peroneal perforator skin paddle for composite oromandibular reconstruction: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e23590. doi: [10.1097/MD.00000000000023590](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023590)
8. Lai YS, Lai YH, Lee YC. Impact of fibula osteoseptocutaneous flap laterality in mandibular and intraoral reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;86:199-204. doi: [10.1016/j.bjps.2023.08.026](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.08.026)
9. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1975;55(5):533-44. doi: [10.1097/00006534-197505000-00002](https://doi.org/10.1097/00006534-197505000-00002)
10. Sliesarenko SV, Badiul PO. Perforantni klapti v rekonstruktyvni khirurgii. Atlas. Dnipro, Ukraine: Art-Pres; 2021. Ukrainian.
11. Rozbruch SR, Iltzarov S, editors. Limb lengthening and reconstruction surgery. Boca Raton, FL: CRC Press; 2006.
12. Errani C, Alfaro PA, Ponz V, Colangeli M, Donati DM, Manfrini M. Does the Addition of a Vascularized Fibula Improve the Results of a Massive Bone Allograft Alone for Intercalary Femur Reconstruction of Malignant Bone Tumors in Children?. *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(6):1296-308. doi: [10.1097/CORR.0000000000001639](https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001639)
13. Mericli AF, Asaad M, Lewis VO, Lin PP, Goodenough CJ, Adelman DM, et al. Free Fibula Flap for Extremity Oncologic Defects: Factors Influencing Union and Functional Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2023;151(4):885-96. doi: [10.1097/PRS.00000000000010014](https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010014)
14. Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(1):71-9.
15. Pan Z, Xue S, Gao P, Zhao Y, Li H. Free Double-Barrel Vascularized Fibular Graft for Two-Bone Forearm Reconstruction After Tumor Resection: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2021;11(4). doi: [10.2106/JBJS.CC.21.00275](https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.21.00275)
16. Richard MJ, DiPrinzio EV, Lorenzana DJ, Whitlock KG, Hein RE, Urbaniak JR. Outcomes of free vascularized fibular graft for post-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Injury.* 2021;52(12):3653-9. doi: [10.1016/j.injury.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.04.005)
17. Knitschke M, Yonan M, Roller FC, Pons-Kühnemann J, Attia S, Howaldt HP, et al. Osseous Union after Jaw Reconstruction with Fibula-Free Flap: Conventional vs. CAD/CAM Patient-Specific Implants. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5774. doi: [10.3390/cancers14235774](https://doi.org/10.3390/cancers14235774)

# 100 років – життя продовжується (клінічний випадок)

В. І. Кривенко<sup>1F</sup>, С. П. Пахомова<sup>1A,B,C,D</sup>, О. П. Федорова<sup>1B,\*C,D,E</sup>, І. С. Качан<sup>1B</sup>,  
О. А. Світлицька<sup>1B</sup>, Л. В. Герасименко<sup>1E</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:

старіння,  
довголіття,  
біологічний вік.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 6(147).  
С. 518-524

\*E-mail:  
elenka1966@ukr.net

**Мета роботи** – привернути увагу до особливостей функціонування пацієнтів-довгожителів, і зокрема стану здоров'я пацієнтки віком 100 років, її когнітивних функцій і факторів життя, що сприяють активному довголіттю.

**Матеріали і методи.** Описали та проаналізували стан здоров'я пацієнтки віком 100 років, вплив факторів подовження (харчування, фізична активність, трудова діяльність, психологічний стан, захоплення) на конкретному клінічному прикладі. Здійснили огляд наукової літератури щодо причин довголіття та способу життя людей.

**Результати.** За прогнозами демографічних перспектив, до 2050 року кількість осіб похилого віку у світі збільшиться до 16 %, і кожна шоста людина буде старша за 65 років. Так, у країнах ЄС очікувана тривалість життя чоловіків становить 74–77 років, жінок – 80–82 роки. Згідно з прогнозами, кількість людей віком 80 років і більше потроїться: з 143 млн у 2019 році до 426 млн у 2050. Тому актуальність збереження активного довголіття не викликає сумніву. Проаналізували й навели клінічні приклади осіб-довгожителів на планеті. Описаний клінічний випадок – жінка віком 100 років, якій здійснили повне клінічне обстеження, оцінили її фізичний, ментальний стан, когнітивні функції. Проаналізували життєвий маршрут, трудовий шлях, хобі (спів), соціальну активність, харчові звички. Здійснили оцінювання її біологічного віку, який визначали за метаболічними лабораторними показниками: загальним аналізом крові, креатиніном, білірубіном, за ліпідограмою, рівнем глюкози крові, сечовини, АсАТ, АлАТ, альбуміну, електролітів.

**Висновки.** Згідно з результатами дослідження, біологічний вік пацієнтки становив 93 роки, і це на 7 років менше за хронологічний. Пацієнтка не має надлишкової маси тіла, здійснює щоденні прогулянки тривалістю до 1–2 години, живе одна, але любить спілкуватися з приємними людьми; протягом останніх 40 років дотримується раціонального харчування. Важливе значення має психічний стан, зокрема робота після пенсії, особливо творча, ставлення до життя, спілкування з позитивними людьми, музика та спів. Отже, людина може дожити до 100 років без істотних проблем зі здоров'ям.

## Keywords:

aging, longevity,  
biological age.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2024;26(6):518-524

## 100 years – life goes on (a clinical case)

V. I. Kryvenko, S. P. Pakhomova, O. P. Fedorova, I. S. Kachan, O. A. Svitlytska, L. V. Herasymenko

**The aim** of this work is to draw attention to the peculiarities of long-lived patient functioning and to assess the state of health in a 100-year-old patient, her cognitive functions and life factors contributing to active longevity.

**Materials and methods.** We have described and analyzed a case of the 100-year-old female patient's health, the influence of factors for active aging prolongation (nutrition, physical activity, labor, psychological state, hobbies) on a specific example, conducted a review of the scientific literature regarding the reasons for longevity and people's lifestyles.

**Results.** According to projections for demographic prospects, by 2050, the number of elderly people in the world will increase to 16 %, and every sixth person will be older than 65 years. Thus, in the EU countries, the expected life expectancy for men is 74–77 years, women – 80–82 years. Based on forecasts, the number of people aged 80 and over will triple: from 143 million in 2019 to 426 million in 2050. Therefore, the relevance of maintaining active longevity is beyond doubt. Examples of long-lived people on the planet have been analyzed and given. The presented clinical case is the 100-year-old woman who underwent a full clinical examination. Her physical and mental state as well as cognitive functions have been evaluated. The life and occupational trajectories, her hobby (singing), social activity, eating habits have been analyzed. Biological age has also been assessed. The biological age of our patient has been determined by metabolic laboratory parameters: complete blood count, creatinine, bilirubin, lipid levels, blood glucose, urea, AST, ALT, albumin, electrolytes.

**Conclusions.** According to the conducted study, the biological age of the patient is 93 years, that is 7 years younger than the chronologic age. Our patient is not overweight, has daily walks lasting up to 1-2 hours, lives alone, but enjoys communicating with friendly people, has been adhering to a balanced diet over the past 40 years. The following are of great importance to the patient: a normal mental state, work after retirement, especially creative work, a positive attitude to life, communication with positive people, music and singing. Thus, a person can live up to 100 years without significant health problems.

Старість – це не інша планета, а те, що в  
кращому разі чекає кожного з нас.

Антуан де Сент-Екзюпері

У всьому світі визначають швидкий темп старіння населення, збільшується частка людей пенсійного віку. Розрізняють такі вікові періоди (за класифікацією ВООЗ)

в житті людини після 60 років: 60–74 років – похилий, 75–90 років – старечий вік, особи віком 90 років і більше – довгожителі.

За даними аналізу світових демографічних перспектив, до 2050 року кількість осіб похилого віку у світі збільшиться до 16 %, і кожна шоста людина буде старшою за 65 років (для порівняння, у 2019 – кожна

одинадцять, 9 %). У країнах Європейського Союзу очікувана тривалість життя чоловіків становить 74–77 років, жінок – 80–82 роки. Згідно з прогнозами, кількість людей віком 80 років і більше потроїться: з 143 млн у 2019 році до 426 млн у 2050 [1,2,3].

Україна належить до демографічно старих країн світу – частка населення віком 60 років і старше становить 20,3 %. За даними ВООЗ, вже до середини XXI століття очікується збільшення цього показника в Україні до 38,1 %, а частка осіб віком 80 років і більше збільшиться у 3,5 раза [3,4].

Станом на 5 вересня 2019 року, за даними Комітету Верховної Ради України з питань соціальної політики та захисту прав ветеранів, в Україні налічувалося 1078 осіб віком 100 років і більше. Фахівці зазначили, що це найбільша кількість осіб, яким виповнилося 100 років, за всю історію обліку.

Генетики з сервісу досліджень Myhelix виявили, що 24,5 % жителів України мають один із «генів довгожителів». Майже у чверті українців було виявлено варіант СС гена L6. Така особливість передбачає потенційне довголіття – досягнення віку 90 років і більше. У нашій країні створена громадська платформа «Україна 80+».

Осіб, які живуть понад 110 років, називають супердовгожителами. На початку 2010-х країною з найбільшою кількістю сторічних мешканців були Сполучені Штати Америки – 53 364 осіб, 82,8 % американських «сторічників» – жінки. На другому місці – Японія: станом на вересень 2012 у країні налічувалося 51 376 осіб; кількість сторічних на 100 тисяч населення – 34,85. Згідно з інформацією Міністерства охорони здоров'я Японії, середня тривалість життя жінок – 87 років, чоловіків – 81 рік [1,2,5].

## Мета роботи

Привернути увагу до особливостей функціонування пацієнтів-довгожителів, і зокрема стану здоров'я пацієнтки віком 100 років, її когнітивних функцій і факторів життя, що сприяють активному довголіттю.

## Матеріали і методи дослідження

Наведено власні результати обстеження, клінічного спостереження й аналізу стану здоров'я пацієнтки віком 100 років. Проаналізували вплив різних факторів на подовження активного старіння (харчування, фізична активність, трудова діяльність, психологічний стан, захоплення) на конкретному прикладі, здійснили огляд наукової літератури щодо причин довголіття та способу життя таких людей.

Біологічний вік пацієнтки визначали за показниками крові, зокрема за рівнями моноцитів (М), загального білка (ЗБ), сечовини (С), креатиніну (К), за швидкістю зсідання еритроцитів (ШЗЕ). Біологічний вік розраховували за формулою:

$$БВ = 91,1512 - 1,17 \times М + 0,5683 \times ШЗЕ - 0,4346 \times ЗБ + 2,2088 \times С - 0,6613 \times К [6].$$

Належний біологічний вік – за формулою:  $НБВ = 53,2891 + 0,2793 \times ХВ$ , де  $ХВ$  – хронологічний вік [7].

## Клінічний випадок

До Університетської клініки надійшла хвора 1923 року народження (100 років) з приводу синовіту правого колінного суглоба, який виник після травми – забою суглоба. Під час рентгенологічного обстеження колінних суглобів виявлено ознаки гонартрозу I стадії. Інших скарг не було, пацієнтка жваво й емоційно відповідала на запитання. Лікарів зацікавила ця жінка, і ми вирішили детальніше зібрати анамнез та обстежити її.

**Анамнез життя.** Сім'я пацієнтки – батько, матір і сестра, 2 чоловіки, син. Батько загинув на фронті під час Другої світової війни, мати та сестра дожили до 80 років і померли від ускладнень цукрового діабету. Дитину народила у 23 роки, син живий, йому 76 років. Пацієнтка має музичну освіту – закінчила музичну школу, консерваторію та працювала співачкою у філармонії (до 55 років), потім – адміністративним працівником у театрі. Співати почала ще з дитинства.

Перенесені захворювання: малярія, різке переохолодження у віці 18 років, гіпертонічна хвороба, синусити, гострі респіраторні захворювання, погіршення зору та слуху.

Зріст – 150 см, маса тіла – 56 кг, ІМТ – 24,4 кг/м<sup>2</sup>.

**Серцево-судинна система.** Протягом 30 років визначає підвищення артеріального тиску (АТ); пацієнтку турбують біль у голові, іноді – запаморочення; раніше АТ інколи піднімався до 180/100 мм рт. ст., в останні 10 років – до 150–160/80–90 мм рт. ст. Пацієнтка постійно приймає антигіпертензивні препарати. Адаптований і цільовий тиск – 130/80 мм рт. ст. Межі серця в нормі, ритм правильний, шумів немає. У стаціонарі АТ – 125–130 / 75–80 мм рт. ст. За результатами ЕКГ, ритм синусовий, правильний, ознак гіпертрофії міокарда немає, коронарних ознак також немає.

За даними ЕхоКГ, виявлено ознаки незначного симетричного потовщення стінок лівого шлуночка (міжшлуночкова перетинка – до 10,2 мм, задня стінка лівого шлуночка – до 10,1 мм) з розрахунковими даними, що відповідають концентричному ремоделюванню; індекс маси міокарда – 91 г/м<sup>2</sup>, індекс маси міокарда / зріст – 46 (у межах норми). Глобальна систолічна функція не порушена, локальна скоротливість на час огляду візуально не змінена (фракція викиду – 59 %). Виявлено ознаки стенозу на рівні аортального клапана незначного ступеня з середнім градієнтом 19 мм рт. ст. на тлі помірного кальцинозу стулок з обмеженням розкриття. Є ознаки, що можуть відповідати незначному кальцинозу задньої мітральної стулки, функція клапана не порушена. Праві відділи не збільшені, систолічна функція правого шлуночка не порушена. На трикуспідальному клапані є ознаки регургітації помірного ступеня, що спрямована центрально з градієнтом тиску 47 мм рт. ст. Імовірність легеневої гіпертензії висока. Перикард без особливостей. Товщина комплексу інтима-медіа (на 10 мм проксимально біфуркації загальної сонної артерії) зліва – 1,01 мм, справа – 1,1 мм. З обох боків у ділянці біфуркації з переходом на проксимальні відділи внутрішніх сонних артерій на передній і задній стінках візуалізуються гіперехогенні бляшки (до 65 % зліва і до 55 % справа).

Ліпідограма: загальний холестерин (ЗХС) – 5,78 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЦ)

– 4,28 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – 1,49 ммоль/л, тригліцериди (ТГ) – 1,3 ммоль/л (статини пацієнтка вживала епізодично).

**Органи дихання.** Пацієнтка скарг не має, дихання везикулярне. Рентгенологічно – легеневі поля без осередково-інфільтративних змін, корені легень безструктурні, синуси вільні. Контури діафрагми рівні та чіткі. Дуга аорти звалнена.

**Органи травлення.** Скарг немає. Язик вологий, чистий, живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка за Курловим – 9 × 8 × 6 см, селезінка не пальпується.

Результати УЗД органів черевної порожнини: печінка – розміри не збільшені (права частка – 100 мм, ліва – 55 мм), кути не змінені, ехогенність і звукопровідність паренхіми не змінені, об'ємні утворення не виявлені, внутрішньопечінкові протоки не розширені; холедох – 4 мм, ворітна вена – 8 мм, нижня порожниста вена – 12 мм, селезінкова вена – 4 мм; жовчний міхур – розміри нормальні, стінка не потовщена, вміст однорідний, конкременти не виявлені. Регіонарні лімфатичні вузли не визначено. Підшлункова залоза нормальних розмірів (голівка – 17 мм, тіло – 14 мм, хвіст – 16 мм), контури нерівні, горбисті, паренхіма – з середньою ехогенністю, осередкові процеси не виявлені, визначено включення – дрібні ущільнення, панкреатична протока не розширена. Селезінка нормальної форми, контури рівні, розмір – 68 × 23 мм, паренхіма однорідна. Рідина у черевній порожнині не визначена. Заочеревинні лімфатичні вузли не виявлені. Аорта: черевний відділ не розширений, стінки ущільнені, визначено численні дрібні атеросклеротичні бляшки підвищеної ехогенності.

За даними рентгеноскопії шлунково-кишкового тракту, акт ковтання не порушений. Стравохід звичайного розташування, розмірів, контури у с/3 дещо зазубрені. Складки слизової простежуються на усій довжині. Контрастна суміш по стравоходу проходить з незначною затримкою. Функція кардії – без особливостей. Ділянка фізіологічних звужень стравоходу без змін. Шлунок нормального положення та розмірів, натще містить помірну кількість слизу. Газовий міхур середніх розмірів кулеподібної форми, без додаткових тіней. Рельєф слизової у тілі шлунка представлений потовщеними складками. Контури шлунка по малій кривизні рівні, чіткі, по великій кривизні – рівномірно зазубрені. Дефект наповнення не виявлений. Евакуація контрастної речовини у дванадцятипалу кишку своєчасна. Визначили антиперистальтику з ретроградним закидом контрастної речовини у шлунок. Цибулина дванадцятипалої кишки звичайного положення, середніх розмірів, не деформована. Контури цибулини чіткі, прохідність не порушена, рельєф слизової не змінений. Пасаж барію по тонкій кишці не порушений. Затікань і дефектів наповнення немає.

Біохімічні аналізи: білірубін загальний – 12,0 ммоль/л, АлАТ – 25 од/л (норма – 3–42), загальний білок – 69,3 г/л, альбуміни – 43,3 г/л, глобуліни – 26,0 г/л.

**Нирки.** Пацієнтка скарг не має. Аналіз сечі: реакція кисла, питома вага – 1015, білок негативний, епітелій у полі зору – 2–3, еритроцити – 2–3 у полі зору, лейкоцити – 10 у полі зору. Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити – 2000, еритроцити – 759.

Креатинін – 80 мкмоль/л; швидкість клубочкової фільтрації СКД EPI – 53,3 мл/хв/1,73.

Електроліти: Na<sup>+</sup> – 143,5 ммоль/л, K<sup>+</sup> – 4,33 ммоль/л, Cl<sup>-</sup> – 108,3 ммоль/л, Ca<sup>2+</sup> – 1,29 ммоль/л.

Результати УЗД: права нирка – нефроптоз 2 ст., зменшена довжина – 84 мм, ширина – 46 мм, контур – ближче до рівного, паренхіма рівномірна, 11–12 мм, звичайної ехогенності, порожнинна система не розширена, гіперехогенні включення не візуалізовані, додаткові утворення не виявлені; ліва нирка розташована звичайно, довжина – 94 мм, ширина – 48 мм, контур рівний, паренхіма рівномірна 13 мм, звичайної ехогенності, порожнинна система не розширена, нирковий синус помірно неоднорідний, є гіперехогенні включення (у н/3 – конкремент 4 мм, у с/3 – декілька до 3 мм), у паренхімі – поодинокі дрібні кальцинати, додаткові утворення не виявлені. Висновок: атеросклероз черевного відділу аорти, дифузні зміни підшлункової залози і нирок; сечокам'яна хвороба, нефроптоз.

**Інші обстеження.** Загальний аналіз крові: лейкоцити – 4,4 × 10<sup>9</sup>, л – 20 %, м – 2 %, с – 70 %, е – 4 %, ер. – 3,8 × 10<sup>12</sup>, гемоглобін – 115 г/л, тромбоцити – 210 × 10<sup>9</sup>, ШЗЕ – 6 мм/год. Глюкоза крові – 5,8 ммоль/л.

Висновок офтальмолога: незріла вікова катаракта ОУ, ангіосклероз судин сітківки ОУ.

Висновок отоларинголога: ретенційна кіста верхньої щелепи справа; хронічна двобічна сенсоневральна приглухуватість.

**Нервова система.** У 2020 році з приводу полісинууситу виконано МРТ головного мозку, зафіксовано МР-ознаки помірної судинної енцефалопатії, атрофії головного мозку.

Науковий інтерес викликав психологічний статус хворої, тому здійснили тестування за анкетною MMSE. На запитання щодо орієнтації в часі, щодо місця знаходження одержали правильні відповіді – 10 балів. Негайна пам'ять (запам'ятовування) та відтворення слів через годину – 3 бали з 6 можливих. Увага та рахунок – 4 бали з 5 можливих. Рубрика «мовлення»: показати предмети, повторити фразу, виконати записану дію – правильно, 3 бали; написати закінчене речення – правильно; скопіювати малюнок – правильно; один із пунктів з папером і діями з ним пацієнтка відмовилась виконувати і втратила 3 бали. Загальний бал за анкетною – 21, що відповідає легкій деменції.

Основне питання в осіб такого віку – якість життя. Пацієнтка проживає сама, допомогу в хатніх справах надає соціальний працівник (генеральне прибирання квартири, закупівля продуктів), але себе обслуговує сама, готує їжу, прасує речі. Пацієнтка здійснює тривалі (до 2 годин) прогулянки з приятелями, активно спілкується телефоном.

Здійснили оцінювання якості життя за анкетною SF-36. Стан власного здоров'я пацієнтка визначила як задовільний, зауважила, що почувається так само, як і рік тому. Фізичні навантаження: тяжкі не виконує, помірні – прибирання квартири виконує з обмеженням, ходьба понад 1 км і декілька прольотів сходинок спричиняють певні труднощі, але одягатися, особиста гігієна проблем не викликають. Втім, протягом останніх чотирьох тижнів обмеження фізичної активності пов'язані з травмою коліна та сильними болями. Ці тимчасові порушення знизили якість життя. Отже, визначено гострий стан – травму коліна, що спричинила зниження рівня якості життя в останні тижні.

## Обговорення

Старіння – процес, який відбувається протягом усього життя людини. Відомо, що у «третьому віці» стан людини тісно пов'язаний з адаптацією в минулі роки, а саме в у молодому та середньому віці, та залежить від умов праці, харчування, побуту, стресових ситуацій тощо.

Структурно-функціональні зміни органів і систем органів під час старіння визначають передусім як процеси руйнування та включення різних компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Вікові фізіологічні зміни органів описано у багатьох роботах [3,6,8,9]. Значні зміни відбуваються з боку нервової системи, що зумовлені і судинними ураженнями, і дегенеративними змінами у мозку: порушується баланс процесів гальмування і збудження (нестриманість, емоційна лабільність, дратівливість, багатослівність), а також їхня інтенсивність. Це виявляють за ускладненням утворення нових рухових навичок, порушенням точності рухів, погіршенням комунікативних зв'язків, пам'яті, сну, зміною емоційного стану. Пацієнтам складно набувати нові навички.

З боку серцево-судинної системи визначають послаблення скорочувальної функції міокарда, зменшення еластичності кров'яних судин; з'являються ознаки вікової гіпертензії, уповільнюється ритм (стареча брадикардія), під час навантаження не відбувається необхідне прискорення ритму.

У системі дихання відбувається погіршення еластичності легеневої тканини, послаблення дихальних м'язів, обмеження рухливості грудної клітки, зменшення легеневої вентиляції. З віком ці резерви значно зменшуються, однак і в старості вони можуть забезпечити життєдіяльність організму за звичайних умов.

Сечова система та нирки: з віком зменшується кількість нефронів на 1/3–1/2, відбувається розростання сполучної тканини, формується віковий нефросклероз; визначають знижений рівень ниркового кровотоку та клубочкової фільтрації, екскреторної функції нирок.

У процесі старіння людини спостерігають закономірні зміни структури та функцій органів травної системи: зменшується об'єм ротової порожнини, утруднюється жування їжі через проблеми з зубами; стравохід подовжується і викривляється; зменшується кількість секреторних клітин, у підшлунковій залозі гинуть ацинозні клітини, розростається сполучна тканина, зменшується кількість секреторних гранул; з боку печінки знижуються функціональні можливості гепатоцитів; жовчний міхур збільшується в об'ємі; загальна довжина кишечника збільшується, у стінці тонкої кишки виникають атрофічні процеси [9].

Щодо опорно-рухового апарату визначають, що зв'язки та м'язи втрачають свою еластичність і міцність, збільшуючи ризик отримати травму. Крім того, звужуються суглобові порожнини, руйнується кісткова тканина. Кістки стають крихкими, відбувається деформація хребта і кінцівок. Виникають остеоартроз та остеопороз.

Вікові фізіологічні зміни відбуваються і з боку органа зору та мають дегенеративний характер, а також з боку органа слуху – стареча приглухуватість.

У процесі старіння обмін речовин стає менш інтенсивним внаслідок сповільнення окиснювальних процесів.

Вирізняють так зване професійне старіння. Встановлено, що припинення професійної діяльності через вихід на пенсію призводить до погіршення фізичного та психічного стану.

Внутрішні хвороби мають особливості перебігу в осіб похилого та старечого віку. Перелік особливостей перебігу внутрішніх хвороб у пацієнтів похилого віку сформулював ще М. Д. Стражеско:

- симптоматика різних захворювань (суб'єктивна та об'єктивна) у старості значно бідніша, ніж у зрілому віці;
- всі хвороби мають млявий і тривалий перебіг;
- під час хвороб швидко виснажуються фізіологічні системи, що можуть боротися зі шкідливим чинником;
- при інфекції захисний апарат не може забезпечити швидкий розвиток гуморального та тканинного імунітету, не може гарантувати перебіг енергетичних процесів під час різних захворювань на такій висоті, як у зрілому віці.

Крім того, виявляють мультикоморбідність хронічних захворювань, частіше діагностують онкологічні хвороби; збільшується потреба у медичній допомозі, частіше виявляють поліпрагмазію [3].

У структурі хвороб осіб похилого віку переважають хронічні: атеросклероз, кардіосклероз, артеріальна гіпертензія, судинні ураження головного мозку, психічна (сенільна) депресія, емфізема легень, хронічний атрофічний гастрит, жовчнокам'яна хвороба, цукровий діабет 2 типу, хвороби очей (катаракта, глаукома), новоутворення тощо [10]. Лікарю важливо відрізнити патології від старості.

Чимало вчених вивчають спосіб життя та харчування у довгожителів. Виявили такі особливості: низькокалорійний раціон (1500–2000 ккал), багата на клітковину їжа, достатній вміст амінокислот (метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти), молочно-рослинне спрямування, високий вміст поліненасичених жирних кислот (омега-3 кислот), вітамінів, L-карнітину, активне вживання чаю, що містить катехіни (зниження рівня β-амілоїду), помірне вживання алкоголю [11,12,13].

Мають значення й окремі харчові продукти, як-от авокадо (допомагає знизити рівень холестерину і містить на 30 % більше K<sup>+</sup>, ніж банани, знижує ризик ожиріння та діабету 2 типу), чорна і червона квасоля (корисні для серця та мають протидіабетичні властивості, запобігають раку), часник, фіолетова картопля, оливкова олія, лосось та інша жирна риба, червоне вино (містять антиоксиданти та поліфеноли, запобігають раку та знижують ризик серцевих захворювань) [14], помідори (містять антиоксидант лікопін, який відомий своїми протизапальними властивостями, а також здатністю знижувати кров'яний тиск на 36 %, ризик виникнення метаболічного синдрому та інсульту, покращують здоров'я серця), сир тофу [15,16,17].

Китайські вчені вважають, що до здорового способу життя після 40 років необхідно додати вживання сої та бобів, риби, грибів і водоростей. Речовини, що містяться у сої, знижують рівні холестерину, цукру, нормалізують АТ. Чорні гриби запобігають утворенню тромбів, а гриби шийтаке знижують рівень холестерину. При цьому не рекомендують готувати їжу в олії (маслі), що кипить. Японська кухня включає боби, рибу, водорості, горіхи, зелений чай [14].

Перед системою медицини й освіти постало завдання з підготовки спеціалістів, які добре опанували знання про особливості психології людей похилого та старечого віку, фізіологічні вікові зміни в організмі, що старіє, перебіг захворювань різних органів і систем у цих пацієнтів, надання невідкладної допомоги у разі виникнення ускладнень, щодо методів профілактики захворювань, основних принципів фармакотерапії.

Старість як загальнобіологічний процес, на нашу думку, не завжди треба ототожнювати з хворобою. Безсимптомні вікові зміни, нездужання, що не мають клінічних проявів хвороби, часто визначають у практично здорових людей похилого віку. Втім, на думку інших науковців, старіння відповідає критеріям МКХ-11 і може бути визначено як захворювання.

У людини розрізняють хронологічний і біологічний вік. Хронологічний вік показує, скільки років минуло від народження. Він збільшується рівномірно, згідно з календарем. Біологічний вік визначають як вік, що описує «зношеність» організму та реальний фізичний стан людини. Під час старіння клітини та тканини у тілі поступово накопичують пошкодження, і концепція біологічного віку враховує ці зміни [18].

Розроблено комплекс тестів для визначення біологічного віку:

1. Антропометричні дані: зріст стоячи, зріст сидячи, обвід грудної клітки, плечовий діаметр, маса тіла, товщина шкірної складки, показники за рентгенографією п'ястей;

2. Функціональні показники стану органів і систем: пульс, артеріальний тиск, частота дихання, життєва ємкість легень, максимальна затримка дихання на вдиху та видиху, м'язова сила п'ястей (динамометрія), дані рентгеноскопії органів грудної клітки, гострота зору, простий тест на пам'ять, ЕКГ, швидкість поширення пульсової хвилі, реоенцефалографія, визначення вібраційної чутливості, тест на психомоторний темп;

3. Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, феч, ліпідограма, глюкоза, креатинін, сечовина, лужна фосфатаза, С-реактивний білок, альбумін тощо.

Під час старіння виникають закономірні зміни метаболізму, передусім зміни ліпідного та вуглеводного обміну [8, 18, 19]. Недотримання здорового способу життя та низький рівень рухової активності зумовлюють прискорення темпу старіння, що є характерним для людей усіх вікових груп [20]. Розроблено математичні моделі старіння окремих систем – серцево-судинної, органів дихання, нервової, кістково-м'язової, метаболічних порушень, зміни в епігенеті [21, 22, 23, 24].

Нині визначено два маркери старіння: скорочення теломер та епігенетичні зміни [25, 26, 27]. Теломери – це ділянки ДНК на кінцях хромосом, а епігенетичний годинник використовує метилювання ДНК – механізм, що дає змогу «вимикати» певні гени, не змінюючи структуру ДНК.

Наслідків збільшення біологічного віку дуже багато, але їх можна об'єднати у чотири групи [8]: нейродегенерація, зміни складу тіла, баланс між доступністю енергії та попитом на неї, сигнальні мережі, що підтримують гомеостаз. Усі зміни розвиваються паралельно та впливають одна на одну, вони є невіддільною частиною старіння.

Згідно з результатами оцінювання біологічного віку у клінічному випадку, що описали, встановлено: біологічний вік нашої пацієнтки становив 93 роки, і це майже на 7 років менше за хронологічний.

Дослідивши стан пацієнтки, розрізняли проблеми зі старістю та проблеми хвороб. До першої групи належать легка деменція, порушення зору та слуху, можливо, атеросклероз судин, перебіг якого не призвів до судинних ускладнень (гіперехогенні бляшки до 65 % зліва та до 55 % справа у внутрішніх сонних артеріях і черевному відділі аорти), наявність кальцинуючої хвороби серця з кальцинозом задньої мітральної стулки без порушень функції та аортальним стенозом незначного ступеня, зменшення розмірів нирок, поодинокі дрібні кальцинати та порушення функції до хронічної хвороби нирок II, зміни підшлункової залози за структурою, анемія легкого ступеня (Hb – 115 г/л). Визначено зміни в ліпідогамі: підвищення ЗХС – 5,78 ммоль, ЛПНЩ – 4,28 ммоль/л. Норм ліпідів залежно від віку немає, але цільові рівні визначають за класом ризику, який у пацієнтки дуже високий, оскільки виявлено атеросклеротичні бляшки, а отже ЛПНЩ має бути менше за 1,8 (1,4) ммоль/л. Належність до групи високого ризику дає підстави визначити атеросклероз як хворобу. Втім, наголосимо на достатньому рівні ЛПВЩ – 1,49 ммоль/л, який має антисклеротичну дію. У людей, які дожили до столітнього віку, визначають високі рівні ЛПВЩ, що пов'язують з генотипом VV (валін-валін) білка, який переносить ефіри холестерину. Ці особливості зумовлюють підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності, що мають важливі захисні властивості (антиоксидантну, антитромботичну, протизапальну), покращують ендотеліальну функцію, сприяють відновленню ендотелію, поліпшують контроль над цукровим діабетом, сприяють виведенню холестерину з артеріальної стінки [3, 28].

Артеріальна гіпертензія, з одного боку, може бути віковою ознакою, а з іншого, – хворобою з тривалістю майже 30 років, але цей стан не спричинив ускладнення та навіть гіпертрофію лівого шлуночка. Як хворобу можна визначити сечокам'яну хворобу, оскільки виявлено дрібні конкременти у нирках.

У чому особливість клінічного випадку, який описали? Ця пацієнтка співала все життя і працювала до 80 років. Є дані, що люди, які багато співають, живуть набагато довше за інших [29, 30]. Спів на самоті, під музику в навушниках і без, спів у хорі, у компанії друзів, професійні заняття вокалом однаково корисні. Спів сприяє підвищенню рівня ендорфінів, дає енергію, знижує рівень стресу, тренує легені, сприяє насиченню крові киснем. Крім того, істотно змінюються м'язи, задіяні в процесі співу, зокрема м'язи живота, діафрагма, міжреберні. Спів – природний нейростимулятор для центральної нервової системи та мозку, сприяє інтенсивнішій роботі мозку, зміцненню нейронних зв'язків, а також інтенсивному «включенню» людини у розумовий процес.

Нейробіологи Массачусетського технологічного інституту у 2015 році вперше виявили популяцію нейронів у мозку людини, що активується, коли людина чує спів, але не інші види музики. Комбінація електрокортикографії з функціональною магніторезонансною томографією допомогла вченим із високою точністю визначити розташування популяції нейронів, що реагують тільки

на спів – на вершині скроневої частки, біля ділянок, що сприяють обробці мовлення та музики. Отже, мозок «сортую» звуки на слова та музичну вокалізацію, перш ніж відправляє їх для наступної обробки [30].

## Висновки

1. Згідно з результатами дослідження, пацієнтка прожила 100 років, а її біологічний вік становить 93 роки, це на 7 років менше за хронологічний.

2. Старіння супроводжується змінами з боку всіх органів і систем, і іноді складно розрізнити вікові фізіологічні зміни та патологію, якщо вона не маніфестує.

3. За результатами обстеження пацієнтки зробили висновок, що активна старість залежить від нормальної маси тіла, дотримання раціонального харчування та фізичної активності (щоденні прогулянки тривалістю до 1–2 год), позитивного ставлення до життя, особливо після 50 років.

4. Важливе значення має психологічний стан, поліпшенню якого сприяють робота після пенсії, особливо творча, спілкування з позитивними людьми, музика та спів.

5. Людина може дожити до 100 років без істотних проблем із фізичним здоров'ям, психічним станом і зі збереженими когнітивними функціями. Життя людини після 90 років – не вирок, а його продовження. Необхідно приділяти більше уваги пацієнтам похилого віку для підтримки здоров'я та якості життя.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 14.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2024

## Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Пахомова С. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8192-463X

Федорова О. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3573-4234

Качан І. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9249-7824

Світлицька О. А., канд. мед. наук, асистент каф. фізіотерапії та пульмонології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

Герасименко Л. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1250-7162

## Information about the authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pakhomova S. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Fedorova O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kachan I. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Svitlytska O. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Herasymenko L. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. United Nations. Global Issues: Ageing [Internet]. United Nations; 2019. Available from: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>
2. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World social report 2023: Leaving no one behind in an ageing world. New York, NY; 2023. doi: 10.18356/9789210019682
3. Bezrukov V. Zdorovia ta vik: slidamy natsionalnoho konhresu herontolohiv ta heriatriv Ukrainy [Health and age: in the footsteps of the 6th national congress of gerontologists and geriatricians of Ukraine]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. 2016;(4):5-7. Ukrainian. Available from: <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2016/12/1030.pdf?upload=>
4. Li H, Wu S, Li J, Xiong Z, Yang K, Ye W, et al. HALL: a comprehensive database for human aging and longevity studies. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D909-18. doi: 10.1093/nar/gkad880
5. Komaki S, Nagata M, Arai E, Otomo R, Ono K, Abe Y, et al. Epigenetic profile of Japanese supercentenarians: a cross-sectional study. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(2):e83-e90. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00002-8
6. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, d'Adda di Fagagna F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol*. 2022;24(2):135-47. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x
7. Dubina TL, Dyundikova VA, Zhuk EV. Biological age and its estimation. II. Assessment of biological age of albino rats by multiple regression analysis. *Exp Gerontol*. 1983;18(1):5-18. doi: 10.1016/0531-5565(83)90046-3
8. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243-78. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
9. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183-92. doi: 10.1038/s41586-019-1365-2
10. Deng C, Lu Q, Gong B, Li L, Chang L, Fu L, et al. Stroke and food groups: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Public Health Nutr*. 2018;21(4):766-76. doi: 10.1017/S1368890017003093
11. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab*. 2019;30(3):462-76. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.016
12. Chee C, Shannon CE, Burns A, Selby AL, Wilkinson D, Smith K, et al. Increasing skeletal muscle carnitine content in older individuals increases whole-body fat oxidation during moderate-intensity exercise. *Aging Cell*. 2021;20(2):e13303. doi: 10.1111/accel.13303
13. Román GC, Jackson RE, Gadhia R, Román AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol Dec*. 2019;175(10):724-41. doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.005
14. Pei Z, Zhang J, Qin W, Hu F, Zhao Y, Zhang X, et al. Association between Dietary Patterns and Depression in Chinese Older Adults: A Longitudinal Study Based on CLHLS. *Nutrients*. 2022;14(24):5230. doi: 10.3390/nu14245230

15. Rodríguez-Mateos A, Weber T, Skene SS, Ottaviani JJ, Crozier A, Kelm M, et al. Assessing the respective contributions of dietary flavanol monomers and procyanidins in mediating cardiovascular effects in humans: randomized, controlled, double-masked intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(6):1229-37. doi: [10.1093/ajcn/nqy229](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy229)
16. Murcia-Lesmes D, Domínguez-López I, Laveriano-Santos EP, Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Estruch R, et al. Association between tomato consumption and blood pressure in an older population at high cardiovascular risk: observational analysis of PREDIMED trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;8(31):922-34. doi: [10.1093/eurjpc/zwad363](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad363)
17. Abir MH, Mahamud A, Tonny SH, Anu MS, Hossain KH, Protic IA, et al. Pharmacological potentials of lycopene against aging and aging-related disorders: a review. *Food Sci Nutr.* 2023;11(10):5701-35. doi: [10.1002/fsn3.3523](https://doi.org/10.1002/fsn3.3523)
18. Voitenko VP., Akhaladze MH. Biolohichniy vik liudyny i metody yoho vyznachennia [Biological age of a person and methods of its determination]. *Likuvannia ta diahnostyka.* 1996;(2):45-8. Ukrainian.
19. Sagers L, Melas-Kyriazi L, Patel CJ, Manrai AK. Prediction of chronological and biological age from laboratory data. *Aging (Albany NY).* 2020;12(9):7626-38. doi: [10.18632/aging.102900](https://doi.org/10.18632/aging.102900)
20. Earls JC, Rappaport N, Heath L, Wilmanski T, Magis AT, Schork NJ, et al. Multi-Omic Biological Age Estimation and Its Correlation With Wellness and Disease Phenotypes: A Longitudinal Study of 3,558 Individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(Suppl\_1):S52-S60. doi: [10.1093/gerona/glz220](https://doi.org/10.1093/gerona/glz220)
21. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine.* 2017;21:29-36. doi: [10.1016/j.ebiom.2017.03.046](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046)
22. Pysaruk A, Shatilo V, Shcheglova I, Naskalova S, Mechova L. [Model of human metabolic age]. *Problems of endocrine pathology.* 2021;77(3):71-5. Ukrainian. doi: [10.21856/j-PEP.2021.3.10](https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.10)
23. Ruby JG, Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, et al. Estimates of the Heritability of Human Longevity Are Substantially Inflated due to Assortative Mating. *Genetics.* 2018;210(3):1109-24. doi: [10.1534/genetics.118.301613](https://doi.org/10.1534/genetics.118.301613)
24. Pysaruk AV, Shatilo VB, Antoniuk-Shcheglova IA., Kosheh NM. Biolohichniy vik i profil starinnia liudyny (rehresiini ta neiromerezchni modeli) [Biological age and human aging profile (regression and neural network models)]. Kyiv: Feniks; 2023. Ukrainian.
25. Morris JC. Genotype Predicts Phenotype: Longevity, Lipoproteins, and Cognition. *Journal Watch Neurology.* 2007. Available from: <https://www.jwatch.org/jn200701230000001/2007/01/23/genotype-predicts-phenotype-longevity>
26. Rossiello F., Jurk D., Passos J, d'Adda di Fagagna, F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol.* 2022;24:135-47. doi: [10.1038/s41556-022-00842-x](https://doi.org/10.1038/s41556-022-00842-x)
27. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015;350(6265):1193-8. doi: [10.1126/science.aab3389](https://doi.org/10.1126/science.aab3389)
28. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JS, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTSC is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun.* 2021;12(1):470. doi: [10.1038/s41467-020-20790-0](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0)
29. Domin KP, Domin SK, Stetsenko OS. Vplyv muzychnykh i pisennykh zvukiv na emotsiinyi stan i zdorovia liudyny [The influence of musical and song sounds on a person's emotional state and health]. *Naukovi zapysky.* 2009;9:166-70. Ukrainian.
30. Norman-Haignere SV, Feather J, Boebinger D, Brunner P, Ritaccio A, McDermott JH, et al. A neural population selective for song in human auditory cortex. *Curr Biol.* 2022;32(7):1470-1484.e12. doi: [10.1016/j.cub.2022.01.069](https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.01.069)