

Peculiarities of the composition of surface and groundwater in eastern Ukraine during the war: assessment of environmental and carcinogenic risks

O. O. Kovalov^{1,A,C,E,F}, Yu. M. Kolesnyk^{1,A,F}, A. I. Sevalniev^{1,B,C}, O. V. Hancheva^{1,C,E,F},
L. P. Sharavara^{1,B,C,D}, K. O. Kovalov^{1,B,C,D}, T. M. Tyshchenko^{2,B,C}, Ye. O. Tulushev^{2,B,C}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²State Institution "Zaporizhzhia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health", 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:

assessment of environmental and carcinogenic risks, composition of surface and ground waters, water quality, Ukraine, military operations.

Ключові слова:

оцінювання екологічних і канцерогенних ризиків, склад поверхневих і підземних вод, якість води, Україна, бойові дії.

Надійшла до редакції /
Received: 02.04.2025

Після доопрацювання /
Revised: 08.05.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 19.05.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Russia's war against Ukraine has devastating humanitarian, social, economic and environmental consequences. To assess them, it is important to monitor environmental pollutants in the eastern regions of Ukraine. This study analyses the chemical composition of surface and groundwater near the frontline in Zaporizhzhia region and justifies the need to develop a state plan for the restoration of damaged areas.

Aim. To study the content of environmental toxins, organic compounds and heavy metals in surface and ground waters in the south-east of Ukraine near the frontline and to identify areas of high risk of pollution.

Materials and methods. During the period of 2024, 70 drinking water samples were collected and examined from the centralised water supply networks of the city of Zaporizhzhia of the Municipal Enterprise "Vodokanal" and Enterprise of State Criminal-Executive Service of Ukraine. Groundwater samples were taken by professional hydrogeologists on November 9, 2024, near Tarasivka village (geographical coordinates: 47°46'41"N 35°26'36"E / 47.77806°N 35.44333°E) and near Vilne village (geographical coordinates: 47.57286°N 32.61995°E) of Komyshevakh village, Orikhiv district, Zaporizhzhia region, at a depth of 5, 14 and 190 meters. The water was not preserved and was delivered to the laboratory within a few hours. The chemical analysis was carried out in the laboratory of Ukrkhimanaliz LLC of the Center for Preventive Medicine of the State Administration of Affairs. The presence of heavy metals and organic compounds (50 indicators in total) was studied by atomic emission spectral, photometric, titrimetric, ionometric, colorimetric, chromatographic and calculation methods.

Results. Analysis of 70 samples of drinking water in Zaporizhzhia from the centralised water supply networks of the Municipal Enterprise "Vodokanal" and Enterprise of State Criminal-Executive Service of Ukraine showed that 67–96 % did not meet hygiene standards for trihalogen methanes. Chemical analysis of groundwater showed significant contamination of aquifers at the 5- and 14-meter levels near the frontline due to a significant increase in nitrate and aluminium content. The groundwater was characterized by high levels of salts, sulphates, calcium and magnesium. Such groundwater quality indicators may be related both to the natural features of the area, namely the chemical composition of the soil, and man-made factors caused by the hostilities. The high mineralisation and hardness of the water, and the excessive content of nitrates and heavy metals (aluminium) made the water unsuitable for drinking purposes. At a depth of 190 meters (interstitial water – artesian water), no chemical pollutants were detected, and the organoleptic, sanitary and toxicological indicators met the sanitary and hygienic requirements according to State Sanitary Rules and Norms 2.2.4-171-10 "Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption".

Conclusions. Drinking water from centralised water supply networks in Zaporizhzhia in 67–96 % of cases does not meet hygiene standards for trihalogen methanes. Groundwater in Zaporizhzhia region near the frontline at a depth of 5 and 14 meters is highly mineralised, containing high concentrations of nitrates and aluminium, making it unsuitable for drinking. The artesian water in this region does not contain pollutants of man-made and military origin, which indicates that the interlayer is not damaged, and this water is suitable for drinking. High levels of salt and general hardness of groundwater are associated with the geochemical features of the area. The high nitrate content and 1.4 times higher aluminium levels are the result of soil contamination in the area.

Modern medical technology. 2025;17(2):83-90

Особливості складу поверхневих і ґрунтових вод сходу України під час війни: оцінювання екологічних і канцерогенних ризиків

O. O. Ковальов, Ю. М. Колесник, А. І. Севальнєв, О. В. Ганчева, Л. П. Шаравара,
К. О. Ковальов, Т. М. Тищенко, Є. О. Тулушев

Війна Росії проти України має руйнівні гуманітарні, соціальні, економічні та екологічні наслідки. Для їх оцінювання важливим є моніторинг забруднювачів довкілля у східних регіонах України. Проаналізували

хімічний склад поверхневих і ґрунтових вод біля лінії фронту в Запорізькій області, обґрунтовано необхідність розробки державного плану відновлення пошкоджених територій.

Мета роботи – дослідити вміст екологічних токсинів, органічних сполук і важких металів у поверхневих і ґрунтових водах південного сходу України біля лінії фронту, визначити зони високого ризику забруднення.

Матеріали і методи. Протягом 2024 року з водопровідних мереж централізованого водопостачання м. Запоріжжя КП «Водоканал» і ДП «Підприємство державної кримінально-виконавчої служби України» відібрано та досліджено 70 проб питної води. Відбір 30 проб підземних вод здійснено професійними працівниками-гідрогеологами 09 листопада 2024 року біля села Тарасівка (географічні координати: 47°46'41" пн. ш. 35°26'36" сх. д. / 47.77806°пн. ш. 35.44333°сх. д.) та біля села Вільне (географічні координати: 47.57286 пн. ш., 32.61995 сх. д.), селища Комишуваха Оріхівського району Запорізької області на глибині залягання 5 м, 14 м і 190 м (по 10 проб на кожній локації). Воду не консервували і доставляли до лабораторії протягом кількох годин. Хімічний аналіз здійснено в лабораторії ТОВ «Укрхіманаліз» Центру превентивної медицини Державного управління справами. Наявність важких металів і органічних сполук (всього 50 показників) вивчали атомно-емісійним спектральним, фотометричним, титриметричним, іонометричним, колориметричним, хроматографічним і розрахунковим методами.

Результати. Результати аналізу 70 проб питної води м. Запоріжжя з водопровідних мереж централізованого водопостачання КП «Водоканал» і ДП «Підприємство державної кримінально-виконавчої служби України» показали: 67–96 % не відповідали гігієнічним нормативам щодо вмісту тригалогенметанів. Хімічний аналіз підземних вод дав змогу виявити значне забруднення водоносних горизонтів на рівні 5 м і 14 м поблизу лінії фронту внаслідок суттєвого підвищення вмісту нітратів та алюмінію. Ґрунтові води характеризувалися високим вмістом солей, сульфатів, кальцію та магнію. Такі показники якості підземних вод можуть бути пов'язані з природними особливостями місцевості, а саме хімічним складом ґрунтів, і з техногенними факторами, зумовленими бойовими діями. Висока мінералізація та жорсткість води, перевищений вміст нітратів і важких металів (алюмінію) зробили воду непридатною для споживання. На глибині 190 м (міжпластові води – артезіанська вода) хімічні забруднювачі не виявлено, органолептичні та санітарно-токсикологічні показники відповідали санітарно-гігієнічним вимогам згідно з ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною».

Висновки. Питна вода з водопровідних мереж централізованого водопостачання в м. Запоріжжя у 67–96 % випадків не відповідає гігієнічним нормативам щодо вмісту тригалогенметанів. Ґрунтові води в Запорізькій області біля лінії фронту на глибині 5 м і 14 м дуже мінералізовані, характеризуються високою концентрацією нітратів і алюмінію, що робить їх непридатними для пиття. Артезіанська вода цього регіону не містить забруднювальних речовин техногенного і воєнного походження, що свідчить про відсутність пошкоджених міжпластових шарів та її придатність для питних потреб. Високі рівні солей і загальна жорсткість у ґрунтових водах пов'язана з геохімічними особливостями місцевості. Високий вміст нітратів і перевищення у 1,4 раза алюмінію є наслідком забруднення ґрунтів у цій місцевості.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 83-90

Russia's war against Ukraine has catastrophic destructive humanitarian, social, economic and environmental consequences. The impact of hostilities on the environment and the biosphere is caused by the direct penetration of pollutants into the soil and drinking water in the form of oil products and diesel fuel, heavy metals, toxic compounds, chemical warfare agents and other chemicals [1,2,3].

The intensive use of explosive weapons has damaged coal, oil and gas infrastructure, destroying the environment in some regions. Hydraulic structures have suffered significant damage and destruction. Landscape fires have disrupted ecosystems. Combustion products and chemical pollutants from the air have settled on the ground and appeared in drinking water. The penetration of toxins and carcinogens into deep aquifers was facilitated by soil erosion and degradation along the front lines, which was intensified by shelling and movement of vehicles and heavy machinery [4,5,6].

The marine ecosystems of the Azov and Black Sea basins are also under threat. Due to the spread of toxic substances with groundwater, the high intensity fighting in eastern Ukraine could have significant transboundary effects. Environmental pollution

with toxins threatens to spread not only to areas directly affected by the war, but also to other countries [7].

Underground waters near the city of Zaporizhzhia are highly vulnerable. Here, the risk of downward migration of pollutants through the soil and upper rock layers to the aquifer is particularly high.

Monitoring of pollutants in the air, soil and water is important for assessing the short- and long-term environmental impact of the war on the population of Ukraine [8].

Despite the fact that the work of ecologists near the front line is carried out under very difficult circumstances, information on the composition of groundwater and artesian water in the combat zone is extremely important not only for the eastern but also for other regions of Ukraine.

The significant changes in the hydrological regime of the Dnipro reservoirs cascade in 2022–2024, including the result of the Russian Federation's explosion of the Kakhovka HPP dam, which contributed to a significant increase in the content of suspended, humic substances in the Dnipro river water, an increase in river water colouring and the presence of a large amount of phyto- and zooplankton, made it impossible to use ammonia water

disinfection technologies. In addition, the temporary occupation of part of Zaporizhzhia region led to the destruction of the logistics schemes for supplying Municipal Enterprise "Vodokanal" with coagulant (aluminium oxychloride), which was produced by the Polohy enterprise "Coagulant" and used in the ammonization processes for the preparation of drinking water at the Dnipro water supply stations 1 and 2.

Thus, providing the population of Zaporizhzhia city and the region with high quality drinking water has become an urgent hygienic, scientific, technical and social issue as never before.

Aim

To study the content of environmental toxins, organic compounds and heavy metals in surface and ground waters in the south-east of Ukraine near the frontline and to identify areas of high risk of pollution.

Materials and methods

Sampling 30 of groundwater and artesian water was carried out by professional hydrogeologists on November 9, 2024 near Tarasivka village (geographical coordinates: 47°46'41"N 35°26'36"E / 47.77806°N 35.44333°E) and near Vilne village (geographical coordinates: 47.57286 N 32.61995°E) of Komys-huvakha village, Orikhiv district, Zaporizhzhia region, at the depth of aquifers of 5, 14 and 190 metres, 10 samples at each depth.

The water was not preserved and was delivered to the laboratory within a few hours. When obtaining the samples, the requirements for preventing additional water contamination were followed in accordance with Order No. 30 dated by 19.01.2016 "On Approval of the Instruction on the Collection, Preparation of Water and Soil Samples for Chemical and Hydrobiological Analysis by Hydrometeorological Stations and Posts".

Water samples were collected by hydrogeologists and volunteers of the "World Against Cancer" fund from the drainage system near Vilne village, Zaporizhzhia region (geographical coordinates: 47.57286 N, 32.61995 E).

The chemical analysis was carried out in the laboratory of "Ukrkhimanaliz" LLC of the Center for Preventive Medicine of the State Administration of Affairs, which meets the requirements of State Standards of Ukraine EN ISO/IEC 17025:2019 and 10012:2005 "Measurement management systems and requirements for measurement processes and measuring equipment" – Certificate No. 10-007 dated by 16 September 2022. The water quality assessment was carried out in accordance with the state sanitary norms and regulations "Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption" (State Sanitary Rules and Norms 2.2.4-171-10), which is the only regulatory document on the quality of drinking water indicators in Ukraine.

The water content of silicon, cobalt, lead, chromium, bismuth, copper, mercury, iron, zinc, cadmium, nickel, manganese, potassium, calcium, magnesium, sodium, aluminium was determined by the atomic emission spectral method and compared with the maximum permissible concentration (MPC) for drinking water.

The presence of oil products, formaldehyde, phenol, ammonium, nitrites, and sulphates was determined by photometric method.

Permanganate oxidation, chlorides and hydrocarbons were evaluated by the titrimetric method; cyanides, polyphosphates, iodine, fluorine, water pH – by ionometric method; sulphides by colorimetric method; pesticides – by chromatographic method.

Dissolved oxygen and oxidation-reduction potential of water were measured by ionometric method, total organic carbon was measured by calculation.

The study to determine chloroform in drinking water to assess the health risk to the population of Zaporizhzhia city and Zaporizhzhia district was conducted by leading experts of the State Institution "Zaporizhzhia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health". The content of trihalogen methanes (THMs), namely chloroform (CHCl₃), bromodichloromethane (CHBrCl₂), and dibromochloromethane (CHBr₂Cl) was determined in the drinking water of Zaporizhzhia and Zaporizhzhia district. The study was carried out in accordance with State Sanitary Rules and Norms 2.2.4-171-10 Chromatographic Method for the Determination of Organochlorine Compounds according to State Standards of Ukraine ISO 10301-2004. The quantitative determination of trihalogen methanes was carried out using a TRECE 1610 (made in the USA) gas chromatography device.

The data obtained were statistically processed using Statistica software (licence No. JPBZ804I382130ARCN10-J). Continuous variables are presented as mean ± standard error (M ± m). Minimum statistical significance was determined at $p < 0.05$.

Results

The hygienic assessment of groundwater quality and safety was carried out according to sanitary and chemical indicators, namely organoleptic, physicochemical and sanitary-toxicological indicators. It was established that groundwater at a depth of 5 and 14 meters does not meet the current standards for organoleptic, physicochemical and sanitary-toxicological indicators of drinking water quality.

At a depth of 190 meters (interlayer aquifer), chemical pollutants in artesian water were not found, and all the determined indicators met sanitary requirements (*Table 1*).

In the water samples taken at a depth of 5 and 14 meters, the physicochemical parameters did not meet the standards for chlorides (exceeded by 1.1 times in both water samples), sulphates (exceeded by 6.2 and 7.3 times, respectively), total hardness (exceeded by 2.5 and 2.8 times, respectively), which is due to the presence of high levels of calcium and magnesium salts in the water – very hard water (more than 10.0 mmol/dm³). The presence of high concentrations of soluble salts (exceeding 3.6 times at a depth of 5 meters and 4.5 times at a depth of 14 meters) contributes to the high level of water mineralization and classifies this water as highly mineralized. This feature is due to the complex and diverse composition of the hydrochemical zones of groundwater in the Azov-Dnipro region: hydrocarbonate-calcium sulphate, sodium sulphate-hydrocarbonate-calcium, etc. The assessment of anthropogenic water pollution in such

Table 1. Groundwater quality indicators in eastern Ukraine at 5, 14 and 190 meters near the frontline

Indicator, units of measurement	5 meters, n = 10	15 meters, n = 10	190 meters, n = 10	MPC	Method
Permanganate oxidisability, mg/dm ³	3.56 ± 0.02	3.74 ± 0.02	2.85 ± 0.03	<5	SSU 27384:2005
Total hardness, mmol/dm ³	25.25 ± 0.51*#	27.75 ± 0.98*#	0.30 ± 0.02	<10	SSU ISO 6059:2003
Salt content, mg/dm ³	5459.0 ± 218.0*#	7194.0 ± 190.0*#	51.0 ± 2.9	<1500	MVV 081/12-0109-03
Total alkalinity, mmol/dm ³	7.10 ± 0.21*#	7.40 ± 0.29*#	0.50 ± 0.03	<6.5	SSU ISO 9963-1:2007
Dry residue, mg/dm ³	5437.00 ± 238.00*#	7171.00 ± 253.00*#	49.00 ± 1.95	<1500	MVV 081/12-0109-03
Nitrates, mg/dm ³	80.60 ± 2.70*#	172.00 ± 4.40*#	2.86 ± 0.16	<50	MVI 081/37-0699-10
Chlorides, mg/dm ³	393.50 ± 4.89*#	400.59 ± 5.02*#	10.64 ± 0.32	<350	SSU ISO 9297:2007
Sodium, mg/dm ³	772.80 ± 14.10*#	964.80 ± 28.50*#	5.47 ± 0.21	<200	SSU ISON 11885:2019
Sulphates, mg/dm ³	3118.0 ± 88.9*#	3664.0 ± 86.7*#	–	<500	MVI 081/37-700-10
Calcium, mg/dm ³	611.19 ± 24.10*#	711.38 ± 12.80*#	0.56 ± 0.02	<130	SSU ISO 6059:2003
Magnesium, mg/dm ³	244.0 ± 8.5*#	243.10 ± 6.00*#	1.22 ± 0.30	<80	SSU ISO 6059:2003
Aluminium, mg/dm ³	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.02*	–	<0.1	SSU ISO 11885:2019
Iron, mg/dm ³	0.24 ± 0.02#	0.14 ± 0.01#	0.06 ± 0.01	≤1	MVI 081/37-0734-11
Silicon, mg/dm ³	9.44 ± 0.38#	9.59 ± 0.36#	1.10 ± 0.02	≤10	SSU ISO 11885:2019

*: an indicator that exceeds the maximum permissible concentration according to Sanitary Rules and Norms 2.2.4-171-10 "Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption"; #: statistically significant differences in the studied parameters of groundwater from shallow depths (5 and 15 meters) compared to deep water parameters (190 meters) ($p < 0.05$).

Table 2. THMs content in drinking water in Zaporizhzhia city (n = 70)

CAS	Substance	Concentration, µg/dm ³		Multiplicity of excess, times		MPC, µg/dm ³
		Medium	Maximal	Medium	Maximal	
67-66-3	Chloroform	208.24 ± 23.39	397.90	3.47	6.63	60.0
75-27-4	Bromodichloromethane	92.91 ± 6.41	133.65	3.10	4.46	30.0
124-48-1	Dibromochloromethane	15.16 ± 3.57	44.70	1.52	4.47	10.0
Total THM		232.21 ± 37.71	551.59	2.32	5.52	100.0

biogeochemical provinces is complicated and requires more detailed study.

The unsatisfactory water quality in terms of sanitary and toxicological indicators is due to high levels of nitrates (exceeding 1.6 times at a depth of 5 meters and 3.4 times at a depth of 14 meters), aluminium (exceeding 1.4 times at a depth of 14 meters) and sodium (exceeding 3.9 times at a depth of 5 meters and 4.8 times at a depth of 14 meters).

Inconsistency in the chemical composition of water can cause non-communicable diseases: high hardness – urinary stone disease, cholelithiasis, gout; high nitrate content – water-nitrate methemoglobinemia, nitrosamines – malignant tumors; high aluminium content – diseases of the central nervous system; high mineralization – diseases of the cardiovascular system, water and electrolyte imbalance, disorders of the secretory activity of the gastrointestinal tract, etc.

Phenols, formaldehyde, petroleum products, polyphosphates, cyanides, sulphides, surface active substances, pesticides, or heavy metals such as bismuth, copper, mercury, cadmium, nickel,

cobalt, lead, or chromium were not found in the water samples. The level of silicon did not exceed the permissible limit.

When assessing the quality of drinking water in the city of Zaporizhzhia since the beginning of hostilities (2023), an increase in the MPC of chloroform in drinking water was recorded (Rules and Norms 2.2.4-171-10). The calculated risk from the use of such drinking water for public health was 3.348×10^{-4} , which belongs to the third risk range and is considered acceptable for professional groups, but not acceptable for the general population and requires the development and implementation of measures to reduce it (WHO International Standard of Drinking Water. USA, 2002).

In 2024, out of 70 samples of drinking water taken from the centralized water supply networks of the Municipal Enterprise "Vodokanal" and Enterprise of State Criminal-Executive Service of Ukraine, 67–96 % did not meet the hygiene standards for THMs according to the Sanitary and Epidemiological Standards "Safety Indicators and Certain Indices of Drinking Water Quality in Martial Law and Other Emergency Situations", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 22.04.2022 No. 683 and

the State Sanitary Rules and Norms "Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption" (State Sanitary Rules and Norms 2.2.4-171-10).

The formation of THMs can be influenced by many factors, including the nature of organic compounds in natural water, pH, temperature, nature and dosage of the chlorinated agent, duration of chlorination, time of year, etc. However, the main reason is primarily an excessive content of organic substances in the natural source, including humic substances, sulfonic acids, amino acids, tannins, quinones, and carbohydrates.

In Ukraine, the following permissible concentrations of THMs in drinking water are established: CHCl_3 – $60 \mu\text{g}/\text{dm}^3$, CHBr_2Cl – $10 \mu\text{g}/\text{dm}^3$, total THM – $100 \mu\text{g}/\text{dm}^3$.

Sampling of drinking water in Zaporizhzhia city and determination of the THMs content in drinking water was carried out in accordance with the drinking water quality monitoring plan. The results are presented in *Table 2*.

To assess the exposure and the level of carcinogenic risk to public health from exposure to volatile organochlorinated compounds, namely THMs, including all possible routes of their entrance into the human body (oral, inhalation and dermal) were taken into account. The carcinogenic risks for the three routes of drinking water chloroform entrance were calculated according to the formulas given in Guideline P. 2.1.10.1920-91 "Guidelines for Assessing the Risk to Public Health from Exposure to Environmental Chemicals". Individual carcinogenic risks were determined taking into account the lifetime average daily dose averaged for the average human life expectancy (70 years) and the carcinogenic potential factor or slope factor, which is determined in accordance with the IRIS and HEAST US EPA databases.

It has been established that the dependence of the individual risk (oral, inhalation, dermal) on the content of THMs in drinking water is linear, which allowed the use of linear regression models and obtain formulas for calculating the individual carcinogenic risk for three ways of drinking water total THM exposure.

For average THMs concentrations they were: for oral route of entry: $Y_o = 3.8 \times 10^{-2}$; for inhalation route of entry: $Y_i = 6.9 \times 10^{-2}$; for the dermal route of entry: $Y_d = 1.1 \times 10^{-2}$. For the maximum THMs concentrations they were: for oral route of entry they were: $Y_o = 9.2 \times 10^{-2}$; for inhalation route of entry: $Y_i = 16.5 \times 10^{-2}$; for the dermal route of entry: $Y_d = 2.7 \times 10^{-2}$.

When assessing carcinogenic risk, its generally accepted classification into four risk ranges is taken into account in accordance with the WHO approaches to human health risk assessment (International Standard of Drinking Water. USA-2002). According to the calculations of individual carcinogenic risk, chlorinated tap water in Zaporizhzhia city and Zaporizhzhia district belongs to the fourth risk range (De Manifestis Risk) – individual lifetime risk is equal to or greater than 1×10^{-3} . Such a risk is unacceptable neither for the general population nor for professional groups. In case of such a risk it is necessary to take emergency health measures to reduce the risk.

According to WHO experts, the target risk value is 1×10^{-6} . In Ukraine, the permissible risk for drinking water is 1×10^{-5} , and the target risk is 1×10^{-5} – 1×10^{-6} (according to WHO recommendations). The upper limit of acceptable carcinogenic risk for Group A carcinogens (THM) is 1×10^{-5} , or the rest – 1×10^{-4} .

Discussion

Today, planet Earth has about 1400 million cubic kilometers of water, but only 0.5% is fresh and available for consumption. 99 % is in groundwater, which is one of the most important natural resources, but it is extremely vulnerable to pollution even in peacetime [9].

War causes mechanical and chemical pollution of surface water reservoirs and groundwater. During hostilities, heavy metals (copper, iron, lead, zinc, arsenic) remain on the ground surface for many decades after the detonation of landmines and ammunition remnants and can enter groundwater for a long time [10,11,12].

Depleted uranium, which is a chemically active substance, can be an additional pollutant from the group of heavy metals. Therefore, there is also a radioactive threat to groundwater in Ukraine [13].

During hostilities, exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) is dangerous [14].

Thousands of tons of metals from flooded military equipment, missiles and shells are in Ukraine's rivers and reservoirs, where they corrode and poison aquatic ecosystems. Iron bioaccumulation is dangerous even at low concentrations [15].

Flooded military equipment emits hundreds of liters of petroleum products (diesel fuel, petrol, oils, greases). These hydrocarbons in their various migratory forms (assimilation by aquatic organisms, deposition, emulsification, formation of oil aggregates, oxidation, dissolution and evaporation) are extremely toxic to the environment.

Oil slicks concentrate other pollutants, heavy metals and pesticides, that create conditions for various chemical reactions that disrupt the biological structures of ecosystems [16].

The main hazardous pollutants include explosives such as TNT (2,4,6-trinitrotoluene). It is highly chemically stable and can remain in the soil for years, causing long-term effects on vegetation and human health. The trinitrotoluene derivative DNT (2,4-dinitrotoluene) is even more toxic. It is listed by the US Environmental Protection Agency as a priority contaminant in the aquatic environment [17,18].

RDX, Royal Demolition Explosive (hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine), also known as cyclonite or hexogen, is an ingredient in explosives. It is a chemically and thermally stable hazardous compound that is prone to migration in groundwater. Hexogen is a synthetic product that does not occur in the natural environment [19].

Ammonium perchlorate, a component of rocket fuel, also causes significant and long-term water pollution.

Data from the UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs and research by Ukrainian ecologists indicate that from the first days of the war, the impact on Ukraine's aquatic ecosystems has been extraordinary [20,21]. It is estimated that in 2022 alone, 16 million Ukrainians were left without access to quality water [22,23].

Ukraine is one of the European countries with a shortage of water resources suitable for use in the national economy. In the east of the country, the Dnipro River is the largest source of water supply, and its pollution with heavy metals, organic substances and bacteria has continued to grow over the past two years.

During the war, shells, multiple rocket launchers, tanks, infantry fighting vehicles, and fragments of bridges and other structures ended up in the Dnipro and its tributaries.

Monitoring of drinking water is extremely important today. Such work is constantly carried out by public services and specialists of the Institute of Public Health named after O. M. Marzieiev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine within the framework of the project "Safe Drinking Water in Ukraine: Access to Information on Water Quality and Water Treatment Methods", implemented by WaterNet with the financial support of the Finnish Local Cooperation Fund of the Embassy of Finland in Ukraine [24].

The authors of the project note that sampling from municipal water supply systems, boreholes and wells is carried out evenly across all regions of Ukraine, except for the temporarily occupied territories. The researchers emphasize that the situation with the availability of drinking water in some eastern regions of Ukraine is almost unknown today. The absence of a centralized water supply system in the areas near and in the zone of active hostilities, due to its destruction and the inability to operate treatment facilities and supply drinking water, forces the population living in these areas to use groundwater from wells as one of the main sources of water supply.

In Zaporizhzhia region, in addition to increased turbidity, the water has a high level of salts, such as calcium, magnesium, chlorides, sulphates, as well as a mismatch of sanitary and toxicological indicators (nitrates, aluminium, sodium), which significantly exceed the regulatory requirements. The lack of information on the interconnection of upper and deeper aquifers in the areas of hostilities remains a serious problem.

Since the start of the full-scale invasion, the international organisation CEOBS (Conflict and Environment Observatory) and other organisations have been remotely monitoring, assessing and mapping Ukraine's groundwater to determine its vulnerability [25,26].

To measure this indicator, a desktop approach was used, and a national groundwater map was created. This model, known as DRASTIC, was developed by the US Environmental Protection Agency. It considers the depth of groundwater, recharge in the aquifer, aquifer type, soil type, topographic slope, the influence of overlying rock types, and hydraulic conductivity. The permeability of an aquifer is a key factor that predicts whether pollutants can enter groundwater and poison it [22,27].

CEOBS experts emphasize that "remote assessments of groundwater vulnerability usually do not take into account the nature of specific contaminants, their concentration, or how quickly they can spread in the environment". They believe that in order to answer these questions, field sampling and consistent collection of environmental and geological information should be conducted [28].

Understanding the importance of environmental monitoring, we conducted field sampling of groundwater and artesian water and found significant contamination of aquifers near the frontline. It may be related to both natural and man-made factors caused by the hostilities.

An increase of more than 6 times in total salt content indicates high water salinity. In the case of man-made pollution, this can be

the result of leakage of industrial or agricultural chemical waste, groundwater contamination from destroyed infrastructure, or salt rise from deep horizons due to soil destruction.

High nitrate content (3 times higher than normal) can be caused by agricultural fertilizers, decomposition of organic matter or sewage. Chloride can be an indicator of local contamination due to spills or leaks from munitions. A high sodium content may indicate leaching of salts from destroyed industrial facilities or soil. High levels of sulphate (7 times higher than normal) may be due to industrial emissions or decomposition of organic matter. High levels of calcium and magnesium (6 and 3 times higher than MPC) can be caused by damaged building materials and natural barriers, or by the destruction of surface soil horizons. Elevated aluminium content can result from leaching of the metal from the soil, especially if there are processes associated with the destruction of its layers. Aluminium can also be linked to soil pollution originating from industrial activities. It is acknowledged as a neurotoxicant, strongly associated with several neurodegenerative disorders. The mechanism of its detrimental impact has been identified, involving the activation of microglia and an elevation in extracellular ATP levels, stimulation of P2X7 receptors, HIF-1 α , activation of the NLRP3 inflammasome and CASP-1, along with the release of elevated concentrations of the cytokine IL-1 β , triggering an inflammatory response in nervous tissue [29].

Water from the upper aquifers can be recharged more quickly by rain and surface runoff, which can be contaminated by warfare, while the deeper aquifers are more protected as they are located between two waterproof layers.

Hostilities accompanied by chemicals' leaks or the destruction of facilities can affect deep water layers, with the destruction of impermeable soil layers. Pollutants such as nitrates and heavy metals can gradually seep downwards, creating zones of concentrated pollution at great depths. Epidemiologic studies of factors contributing to drinking water and associated health risks have been conducted, especially in relation to clinical observations linked to colorectal cancer, bladder cancer, and thyroid disorders [30].

If the soil layers are damaged by vibrations or explosions, this allows pollutants to penetrate deeper horizons more quickly.

Changes in the chemical composition of water in the surface and deeper aquifers may indicate environmental degradation. War, destruction of infrastructure, leakage of fuel, chemicals and ammunition, as well as agricultural and domestic pollution, exacerbate the negative impact on water resources and increase the risk of chronic diseases in the population.

It is important to note that it is currently impossible to assess the full extent of the destruction of water resources in the area of hostilities.

The environmental consequences of the war will be long-term. It is predicted that the restoration of water infrastructure, forests and agriculture in the areas that have been destroyed will take a lot of time and resources [31,32].

A geological survey should be conducted to determine the condition and possible changes in the water-resistant layers caused by the hostilities.

Hydrogeological modelling should be used to understand the ways of pollutants spreading in the eastern regions of Ukraine.

The deterioration of deep water quality can be an important indicator of the long-term impact on the region's ecology.

The main goal today is to ensure continuous monitoring of the quality of air, soil, surface and groundwater, to prevent the ecocide from continuing, and to develop a state plan for the restoration of Ukraine in cooperation with the international community [33].

Conclusions

1. Groundwater in Zaporizhzhia region near the front line at a depth of 5 and 14 meters is of unsatisfactory quality in terms of organoleptic characteristics (turbidity), physicochemical characteristics (high total hardness, high mineralization) and sanitary and toxicological characteristics (high concentration of nitrates, aluminium and sodium), which makes it unsuitable for drinking. The artesian water, which is located at a depth of 190 meters from the surface, does not contain any man-made pollutants in the area and is suitable for drinking.

2. The peculiarities of the physicochemical parameters of the selected groundwater samples, namely high levels of mineralization, sodium content, sulphate content and total hardness, may be due to both biogeochemical features of the soil composition of the area and anthropogenic pollution. High levels of nitrates and aluminium indicate the presence of anthropogenic sources of water pollution.

3. In terms of individual carcinogenic risk, chlorinated tap water in Zaporizhzhia city and Zaporizhzhia district belongs to the fourth risk range (De Manifestis Risk) – individual lifetime risk is equal to or greater than 1×10^{-3} . This level of risk is unacceptable both for the population and professional groups and requires emergency risk reduction measures.

4. To reduce carcinogenic risks to the population, it is recommended to use preammonification processes when disinfecting drinking water with chlorine. If preammonification is not possible, use disinfectants that have less carcinogenic properties. Establish a scientifically based standard for the chloroform content in drinking water instead of the standard of $\leq 300 \text{ mg/dm}^3$, which is provided by the Sanitary and Epidemiological Standards "Safety Indicators and Certain Indices of Drinking Water Quality in Martial Law and Other Emergency Situations", approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 683 dated by 22.04.2022.

Prospects for further research. It is planned to continue studying the wartime contamination of surface and groundwater, air and soil with toxins and carcinogens in the area of hostilities to assess the long-term impact on the health of the population of eastern Ukraine and the increased levels of environmental risks, including cancer. It is also planned to conduct long-term cancer epidemiological and preclinical studies, including cell culture experiments, on the impact of water pollutants on the risk of developing certain types of cancer in humans.

Acknowledgements

We would like to thank the volunteer hydrogeologists for their work close to the frontline in Zaporizhzhia region.

Funding

The chemical analysis of water samples was funded by the Charitable Organization "Charity Fund "World Against Cancer" (Code 44889077).

Information about the authors:

Kovalov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8191-3132

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Sevalniev A. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2559-5501

Sharavara L. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9102-3686

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0009-2232-3429

Tyshchenko T.M., General Director of the State Institution "Zaporizhzhia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health", Ukraine.

ORCID ID: 0009-0003-5999-576X

Tulushev Ye. O., Municipal Hygiene Doctor of the Environmental Safety Department of the State Institution "Zaporizhzhia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health", Ukraine.

ORCID ID: 0009-0007-9125-4936

Відомості про авторів:

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології і онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України, Запоріжжя, Україна.

Севальнев А. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Тищенко Т. М., генеральний директор ДУ «Запорізький обласний ЦКПХ МОЗ», Україна.

Тулушев Є. О., лікар з комунальної гігієни відділу безпеки середовища життєдіяльності, ДУ «Запорізький обласний ЦКПХ МОЗ», Україна.



Oleksii Kovalov (Олексій Ковальов)
Kovalev.onco@gmail.com

References

- War in UA. Environmental Impact. Top Lead. [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://www.topleadprojects.com/environmental-project-main>
- Pereira P, Bašić F, Bogunovic I, Barcelo D. Russian-Ukrainian war impacts the total environment. *Sci Total Environ*. 2022;837:155865. doi: [10.1016/j.scitotenv.2022.155865](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155865)
- Racioppi F, Rutter H, Nitzan D, Borojovic A, Carr Z, Grygaski TJ, et al. The impact of war on the environment and health: implications for readiness, response, and recovery in Ukraine. *Lancet*. 2022;400(10356):871-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)01739-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01739-1)
- Shumilova O, Tockner K, Sukhodolov A, Khilchevskiy V, De Meester L, Stepanenko S, et al. Impact of the Russia-Ukraine armed conflict on water resources and water infrastructure. *Nat Sustain*. 2023;6(5):578-86. doi: [10.1038/s41893-023-01068-x](https://doi.org/10.1038/s41893-023-01068-x)
- Rawtani D, Gupta G, Khatri N, Rao PK, Hussain CM. Environmental damages due to war in Ukraine: A perspective. *Sci Total Environ*. 2022;850:157932. doi: [10.1016/j.scitotenv.2022.157932](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157932)
- Prodanchuk M. Toxicological aspects of war and warfare: the war in Ukraine. In: 43rd Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. 2023 May 23-26.
- Antonenko V, Matyukha V, Sukhina O, Ulytskiy O. Compensation for damage to ecosystems of Ukraine as a consequence of armed aggression by the Russian side. In: The level of development of science and technology in the XXI century: Innovative technology, Architecture, Medicine, Biology, Geology. 2022;(sge14-02):67-81. doi: [10.30890/2709-2313.2022-14-02-015](https://doi.org/10.30890/2709-2313.2022-14-02-015)
- Carpenter SR, Stanley EH, Vander Zanden MJ. State of the world's freshwater ecosystems: Physical, chemical, and biological changes. *Annu Rev Environ Resour*. 2011;36(1):75-99. doi: [10.1146/annurev-environ-021810-094524](https://doi.org/10.1146/annurev-environ-021810-094524)
- Gleick PH. Water as a weapon and casualty of conflict: Freshwater and international humanitarian law. *Water Resour Manage*. 2019;33(5):1737-51. doi: [10.1007/s11269-019-02212-z](https://doi.org/10.1007/s11269-019-02212-z)
- Schillinger J, Özerol G, Güven-Griemert Ş, Heldeweg M. Water in war: Understanding the impacts of armed conflict on water resources and their management. *WIREs Water*. 2020;7(6):e1480. doi: [10.1002/wat2.1480](https://doi.org/10.1002/wat2.1480)
- Zheleznyak M, Donchyts G, Maderich V, Dronova I, Tkach P, Trybushnyi D, et al. Ecological footprint of Russia's Ukraine invasion. *Science*. 2022;377(6612):1273. doi: [10.1126/science.ade6869](https://doi.org/10.1126/science.ade6869)
- Klinkenberg A. The radioactive threat to Ukraine's groundwater [Internet]. FairPlanet. [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.fairplanet.org/editors-pick/the-radioactive-threat-to-ukraines-groundwater/>
- Koban LA, Pfluger AR. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure through munitions in the Russia-Ukraine conflict. *Integr Environ Assess Manag*. 2023;19(2):376-81. doi: [10.1002/ieam.4672](https://doi.org/10.1002/ieam.4672)
- Hryhorczuk D, Levy BS, Prodanchuk M, Kravchuk O, Bubalo N, Hryhorczuk A, et al. The environmental health impacts of Russia's war on Ukraine. *J Occup Med Toxicol*. 2024;19(1):1. doi: [10.1186/s12995-023-00398-y](https://doi.org/10.1186/s12995-023-00398-y)
- Boychenko SV, Chernyak LM, Radomska MM, Bondaruk AV. [The problem of cleaning natural water bodies polluted by wastewater from oil product supply facilities]. *Science-based technologies*. 2015;(4):353-7. Ukrainian.
- Bolt HM, Degen GH, Dorn SB, Plöthner S, Harth V. Genotoxicity and potential carcinogenicity of 2,4,6-TNT trinitrotoluene: structural and toxicological considerations. *Rev Environ Health*. 2006;21(4):217-28. doi: [10.1515/reveh.2006.21.4.217](https://doi.org/10.1515/reveh.2006.21.4.217)
- PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 8376, Trinitrotoluene; [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trinitrotoluene>
- Wei T, Zhou Y, Yang ZL, Yang H. Progress of toxicity effects and mechanisms of typical explosives. *Chinese journal of energetic materials*. 2019;27:558-68. doi: [10.11943/CJEM2019068](https://doi.org/10.11943/CJEM2019068)
- The toxic legacy of the Ukraine war [Internet]. UNEP. United Nations Environment Programme; 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.unep.org/news-and-stories/story/toxic-legacy-ukraine-war>
- New coordination center to assess environmental impacts of the war on Ukraine | United Nations Development Programme [Internet]. UNDP; 2023. Available from: <https://www.undp.org/ukraine/press-releases/new-coordination-center-assess-environmental-impacts-war-ukraine>
- Ukraine: Thousands of children lack safe drinking water as Kakhovka Dam crisis unravels [Internet]. ReliefWeb; 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://reliefweb.int/report/ukraine/ukraine-thousands-children-lack-safe-drinking-water-kakhovka-dam-crisis-unravels>
- Ukraine conflict environmental briefing: The coastal and marine environment [Internet]. CEOPS. The Conflict and Environment Observatory; 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://ceobs.org/ukraine-conflict-environmental-briefing-the-coastal-and-marine-environment>
- Zhang C, Hu Q, Su W, Xing C, Liu C. Satellite spectroscopy reveals the atmospheric consequences of the 2022 Russia-Ukraine war. *Sci Total Environ*. 2023;869:161759. doi: [10.1016/j.scitotenv.2023.161759](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161759)
- Canals in Ukraine are drying up. 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://earthobservatory.nasa.gov/images/151622/canals-in-ukraine-are-drying-up>
- Shevchuk S, Vyshnevskiy V, Bilous O. The Use of Remote Sensing Data for Investigation of Environmental Consequences of Russia-Ukraine War. *Journal of Landscape Ecology. Sciend*. 2022;15(3):36-53. doi: [10.2478/jlecol-2022-0017](https://doi.org/10.2478/jlecol-2022-0017)
- Wenning RJ, Tomasi TD. Using US Natural Resource Damage Assessment to understand the environmental consequences of the war in Ukraine. *Integr Environ Assess Manag*. 2023;19(2):366-75. doi: [10.1002/ieam.4716](https://doi.org/10.1002/ieam.4716)
- Zaliska O, Oleshchuk O, Forman R, Mossialos E. Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action. *Lancet*. 2022;399(10334):1450-2. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00615-8)
- Brown S. Landmines and explosive remnants of war in Ukraine will take decades to clear [Internet]. Kyiv Post; 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.kyivpost.com/post/14439>
- Ward MH, Jones RR, Brender JD, de Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, et al. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1557. doi: [10.3390/ijerph15071557](https://doi.org/10.3390/ijerph15071557)
- Zhu X, Hao W, Liu Z, Song Y, Hao C, Wu S, et al. Aluminum induces neuroinflammation via P2X7 receptor activating NLRP3 inflammasome pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;249:114373. doi: [10.1016/j.ecoenv.2022.114373](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114373)
- Rawtani D, Gupta G, Khatri N, Rao PK, Hussain CM. Environmental damages due to war in Ukraine: A perspective. *Sci Total Environ*. 2022;850:157932. doi: [10.1016/j.scitotenv.2022.157932](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157932)
- Zhou J, Anthony I. Environmental accountability, justice and reconstruction in the Russian war on Ukraine [Internet]. SIPRI; 2023 Jan 25 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.sipri.org/commentary/topical-background/2023/environmental-accountability-justice-and-reconstruction-russian-war-ukraine>
- Abdullah H. Ukraine needs a "green Marshall plan" that empowers cities and civil society [Internet]. GMFUS; 2023 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.gmfus.org/news/ukraine-needs-green-marshall-plan-empowers-cities-and-civil-society>

Вплив поліпрагмазії на прихильність пацієнтів до фармакотерапії ішемічної хвороби серця з коморбідними станами, за даними обсерваційного дослідження EUROASPIRE V в Україні

М. М. Долженко^{1b,E,F}, Н. А. Білоусова^{1b,A-F}, Л. І. Яковенко^{1b,B}, В. А. Несукай^{1b,B}, Н. А. Кожухарьова^{1b,B}

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова:

поліпрагмазія, взаємодія лікарських засобів, ішемічна хвороба серця, фармакотерапія ІХС, фармацевтична допомога, сумісність лікарських засобів.

Keywords:

polypharmacy, drug interactions, coronary heart disease, CHD pharmacotherapy, pharmaceutical care, drug compatibility.

Надійшла до редакції /
Received: 06.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 27.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 01.04.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – основна причина смерті населення в Україні та світі загалом у структурі неінфекційних захворювань. Результати дослідження EUROASPIRE V дали підстави зробити висновок про недостатній рівень прихильності до лікування хворих на ІХС із коморбідними станами в європейських країнах та Україні зокрема. Ретроспективний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю, цукровим діабетом 2 типу, хронічною хворобою нирок за складом, кількістю та сумісністю призначених лікарських засобів є актуальним для визначення впливу поліпрагмазії на прихильність до лікування.

Мета роботи – визначення поширеності поліпрагмазії та прогалин у раціональному застосуванні лікарських засобів у хворих на ІХС із коморбідними станами з наступним впливом на прихильність до лікування у дослідженні EUROASPIRE V української когорти пацієнтів.

Матеріали і методи. Проаналізували медичні дані хворих на ІХС із коморбідними станами, що брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V в Україні. Використано методи ретроспективного, статистичного, клініко-епідеміологічного, частотного, ABC-, контент-аналізів, порівняння, узагальнення.

Результати. Встановлено достовірний вплив кількості призначених лікарських засобів на прихильність до лікування ($U = 4,895$; Z -значення = $-2,793$ (без поправки); Z -значення = $-2,844$, скориговане при рівні значущості (p) без поправки – $0,0052$ та з поправкою – $0,0045$). На підставі цих даних зробили висновок про необхідність застосування фіксованих комбінацій. Достовірно підтверджено однакову кількість випадків, коли лікарські засоби, призначені у схемі фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, несумісні ($Z = 1,71$; $p = 0,086$). Це свідчить про недостатній комплаєнс між лікарями, пацієнтами та фармацевтами внаслідок відсутності міжпрофесійної взаємодії фармацевтів у складі мультидисциплінарних команд. Досліджено залежність прихильності до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами від статі: $\chi^2 = 5,734$; $\text{dof} = 1$ – для груп чоловіків і жінок; $p \approx 0,0167$. Встановлено, що чоловіки (55 %) більш прихильні до лікування, ніж жінки (45 %).

Висновки. У дослідженій когорти пацієнтів визначено поширеність поліпрагмазії – 76,47 % [CI 95 % $76,47 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]. Пояснюємо це використанням переважно складної лікувальної моделі у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії ІХС із коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту пацієнтів із групи дослідження ($\chi^2 = 3,97$; $\text{dof} = 1$; p -значення = $0,0462$). Виявлено позитивну динаміку щодо використання цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології (1 візит – 27,57 %, 2 візит – 13,57 %).

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 91-101

The impact of polypharmacy on adherence to pharmacotherapy for coronary heart disease with comorbid conditions: insights from the EUROASPIRE V observational study in Ukraine

M. M. Dolzhenko, N. A. Bilousova, L. I. Yakovenko, V. A. Nesukai, N. A. Kozhukharyova

It is known that coronary heart disease (CHD) is the leading cause of mortality among non-communicable diseases worldwide, including in Ukraine. The results of the EUROASPIRE V observational study showed an insufficient level of adherence to treatment in patients with CHD and comorbid conditions across European countries and in Ukraine. Conducting a retrospective analysis of the pharmacotherapy for CHD in patients with hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, type 2 diabetes mellitus, and chronic kidney disease regarding the content, number, and compatibility of prescribed drugs is relevant to determine the impact of polypharmacy on treatment adherence.

Aim. To determine the prevalence of polypharmacy and identify gaps in the rational use of drugs in patients with CHD and comorbid conditions, and to assess the subsequent impact on treatment adherence in the Ukrainian cohort of the EUROASPIRE V study.

Materials and methods. Medical data of patients with CHD and comorbid conditions who participated in the EUROASPIRE V observational study in Ukraine were analysed. Retrospective, statistical, clinical-epidemiological, frequency, ABC analysis, content analysis, comparison, and generalization methods were used.

Results. A significant effect of the number of prescribed drugs on treatment adherence was established ($U = 4.895$; $Z\text{-value} = -2.793$ without correction; $Z\text{-value} = -2.844$ adjusted). The level of significance (p) without correction was 0.0052 and with correction was 0.0045, indicating the need for the use of fixed combinations. The lack of compatibility among prescribed drugs ($Z = 1.71$; $p = 0.086$) in the pharmacotherapy of CHD with comorbid conditions was reliably confirmed, indicating insufficient compliance among doctors, patients, and pharmacists due to the lack of interprofessional interaction within multidisciplinary teams. The relationship between adherence to pharmacotherapy for CHD with comorbid conditions and sex characteristics was also investigated: $\chi^2 = 5.734$; $df = 1$ (for groups of men and women); $p \approx 0.0167$. Men (55 %) demonstrated greater adherence to treatment than women (45 %).

Conclusions. The prevalence of polypharmacy in the studied cohort of CHD patients with comorbid conditions was determined to be 76.47 % [$CI\ 95\ \% 76.47 \pm 0.03$; $p < 0.0001$], which can be attributed to the predominantly complex drug model used in pharmacotherapy. The relationship between overall adherence to pharmacotherapy for CHD with comorbid conditions and the presence of drug interactions due to metabolism through the CYP450 isoenzyme 3A4 during the second visit of the studied cohort was reliably confirmed ($\chi^2 = 3.97$; $df = 1$; $p\text{-value} = 0.0462$). However, there was a positive trend in the use of target doses of drugs after the correction of pharmacotherapy by the staff of the Department of Cardiology (1st visit – 27.57 % and 2nd visit – 13.57 %).

Modern medical technology. 2025;17(2):91-101

В Україні понад 60 % смертей спричинені серцево-судинними захворюваннями, що є наслідком коморбідних станів [1]. Стандартизація догляду за пацієнтами відповідно до різних керівних принципів, з одного боку, оптимізує фармакотерапію, а з іншого, – не враховує клінічні рекомендації, надані щодо інших захворювань, які можуть виникати при різних клінічних станах (наприклад, використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів при больових синдромах травматичного та нетравматичного походження). Внаслідок цього може виникати потенційна взаємодія лікарських засобів шляхом поліпрагмазії [2].

За даними наукових джерел, поліпрагмазія – складне явище, що має тенденцію до поширення, передбачає використання 4–5 і більше лікарських засобів у коморбідних пацієнтів [3,4,5]. Поліпрагмазія може призвести до значного навантаження на організм людини дії лікарських засобів і виникнення негативних наслідків, особливо у пацієнтів похилого та старечого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) і коморбідними станами [5]. У клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) [6], Американської асоціації серця (АНА) [7] наголошено на використанні так званих *polypill*, тобто фіксованих комбінацій, що зменшить поліпрагмазію та сприятиме покращенню прихильності пацієнтів до лікування [7].

Відомо, що клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» [8], клінічні рекомендації ESC [6] та АНА [7] передбачають одночасне призначення кількох лікарських засобів у невисоких цільових дозах для запобігання небажаним побічними реакціям.

Особливо актуальним це є у хворих на ІХС і артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, фібриляцію передсердь (ФП), серцеву недостатність (СН), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, хронічну хворобу нирок (ХХН).

Відповідно до результатів дослідження EUROASPIRE V, у якому брали участь українські пацієнти, встановлено низьку прихильність до лікування у хворих на ІХС і АГ, дисліпідемію, ЦД 2 типу [9,10,11]. Результати дослідження сприяли перегляду клінічних рекомендацій ESC у контексті оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, а також залучення фармацевтів до складу мультидисциплінарних команд [6,12,13,14,15] з роллю дотримання Good Pharmacy Practice (GPP, Належна аптечна практика, 2011) у догляді за національною фармакотерапією.

Відповідно до Глобальної стратегії з безпечного використання лікарських засобів, слід відокремити безпечність застосування лікарських засобів на різних ланках медичної допомоги; проблеми, пов'язані з поліпрагмазією; використання лікарських засобів у пацієнтів високого ризику [16]. Останні рекомендації з безпечного застосування лікарських засобів та оптимізації фармакотерапії враховують встановлення «правильного діагнозу, оптимального вибору, правильного дозування, часу та шляхів введення лікарських засобів, оптимального курсу лікування» та передбачають постійну оптимізацію фармакотерапії під час надання фармацевтичної допомоги [17].

Трансформація фармацевтичної практики із забезпечення лікарськими засобами на фармацевтичну допомогу актуалізує ролі GPP (2011) і функції фармацевтів [18,19] у контексті надання фармацевтичної допомоги як складової медичної допомоги. Функціональне наповнення ролей фармацевтів GPP (2011) під час надання фармацевтичної допомоги відбувається шляхом оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами на первинному, вторинному, третинному рівнях медичної допомоги. Розширення ролей GPP (2011) передбачає огляд, оптимізацію та моніторинг фармакотерапії, перевірку правильності виписаних рецептів за дозуванням і сумісністю лікарських засобів [18,19].

Отже, актуальним є ретроспективний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і АГ, дисліпідемією, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН за наповненням, кількістю та сумісністю призначених лікарських засобів, відповідно до результатів спостереження української когорти пацієнтів, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V [9,10,11,20,21,22]. Цей аналіз дасть змогу визначити прогалини в оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та їхній вплив на прихильність до лікування за клінічним протоколом «Стабільна ішемічна хвороба серця» [8] та клінічними рекомендаціями ESC [6,12,13,14,15] у контексті покращення якості надання фармацевтичної допомоги на первинному, вторинному, третинному рівнях медичної допомоги.

Мета роботи

Визначення поширеності поліпрагмазії та прогалин у раціональному застосуванні лікарських засобів у хворих на ІХС з коморбідними станами з подальшим впливом на прихильність до лікування в дослідженні EUROASPIRE V української когорти пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, використали дані медичної документації закладів охорони здоров'я України хворих на ІХС і АГ, дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V у період з 2017 до 2018 рр. (госпітальна та амбулаторна лінії).

Основна мета дослідження EUROASPIRE V полягала у визначенні дотримання керівних принципів ESC із профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [9]. Спостереження за медичними даними пацієнтів здійснили в 78 центрах первинної медико-санітарної допомоги в 16 європейських країнах, включаючи Україну. Для визначення дотримання фармакотерапії проаналізовано 3562 медичні карти та проведено 2759 інтерв'ю. Середній вік пацієнтів становив $59,0 \pm 11,6$ року, 57,6 % учасників – жінки, 42,4 % – чоловіки [23].

В українських пацієнтів діагностовано серцево-судинні захворювання (АГ, дисліпідемію, ФП, СН) та події (гострі інфаркти міокарда з елевацією сегмента ST або без неї, їм виконано планове або невідкладне аорто-коронарне або маммарокоронарне шунтування, планову або перкутанну транслюмінальну коронарну ангіопластику), супутні ЦД 2 типу, ХХН або без цих патологій. Для цього відібрано 224 медичних записи пацієнтів із давністю серцево-судинних подій від шістьох місяців до двох років з різних міст України: Києва, Кривого Рогу, Львова, Запоріжжя, Харкова, Дніпра. До аналізу залучали медичні дані лікарських призначень хворим на ІХС і дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН. Крім того, використано медичні дані лікарських призначень 221 пацієнта, які пройшли інтерв'ю (повторний візит), після чого фахівці кафедри кардіології скоригували їм фармакотерапію (98,66 % випадків).

Для вирішення поставленого завдання виокремлено фармацевтичну складову та визначено частоту використання лікарських засобів у лікарських призначеннях, за медичними даними українських пацієнтів, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V, виконано АВС-аналіз. Лікарські призначення вивчили за наповненням, кількістю та сумісністю лікарських засобів під час першого візиту хворих на ІХС із коморбідними станами (224 призначення) та повторного візиту (221 призначення).

Крім того, визначено цільові дози лікарських засобів, відповідно до клінічних рекомендацій ESC [12], Американської діабетичної асоціації (ADA) [24] та уніфікованого клінічного протоколу [8].

Лікарські засоби у фармакотерапії пацієнтів з ІХС перевірили на сумісність, визначивши їх метаболізм через систему CYP450 ізоферменту 3A4. Врахували, що частота потенційних взаємодій між лікарськими засобами через метаболізм CYP450 ізоферменту 3A4 порівняно з іншими ізоферментами CYP450 є вищою [25]. За даними наукових джерел, використання ≥ 1 лікарського засобу із CYP450 ізоферменту 3A4 спричиняє взаємодію лікарських засобів [3]. Під час цього дослідження оцінювали введення ≥ 3 лікарських засобів із метаболізмом через CYP450 ізоферменту 3A4 у лікарських призначеннях фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами в контексті їхньої сумісності та за даними з інструкцій щодо використання лікарських засобів.

Визначено зв'язки статі та прихильності до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, а також кількості, сумісності лікарських засобів, що включені до складу лікарських призначень, визначених прогалин у застосуванні раціональної фармакотерапії з прихильністю до лікування.

Для розрахунку стандартної похибки використовували формулу:

$$SE = \sqrt{p(1-p)/n},$$

де SE – стандартна похибка; p – пропорція успішних результатів у вибірці; n – кількість фармацевтів у вибірці.

При рівні довірчого інтервалу CI 95 % ($p < 0,0001$) різницю показників визначали як достовірну. Для визначення довірчого інтервалу CI 95 % використовували формулу:

$$CI = p \pm Z \times SE_{\text{корекція}},$$

де p – вибіркова пропорція, Z – значення для рівня довіри (для CI 95 % $Z = 1,96$), $SE_{\text{корекція}}$ – скоригована стандартна похибка.

Середній вік пацієнтів і середню кількість лікарських засобів у призначеній фармакотерапії визначали за формулою:

$$\text{Середній} \frac{\text{вік}}{(\text{кількість})} = \frac{\sum_i^n 1X_i}{n},$$

де X_i – вік пацієнта / кількість лікарських засобів у фармакотерапії, n – загальна кількість пацієнтів.

Для визначення прихильності до лікування у пацієнтів з ІХС і коморбідними станами здійснили експертизу загальної кількості лікарських засобів, які приймали учасники дослі-

дження під час візиту на кафедру (1 візит) та під час інтерв'ю (2 візит), використавши метод MARS-5 за п'ятибальною шкалою [26]. Надалі статистично обрахували зв'язок між загальною кількістю лікарських засобів у призначеній фармакотерапії та прихильністю до лікування у хворих на ІХС із коморбідними станами. Проаналізували розподіл кількості таблеток, які приймали пацієнти, під час двох візитів на кафедру, та прихильність до лікування, кількість невідповідностей у призначеннях (загалом 445 призначень) за допомогою тесту Вілкоксона (парний t-тест), оскільки кількість таблеток – безперервна змінна, її визначали кілька разів. Крім того, для обрахунку різниці між групами прихильних і неприхильних до лікування (загалом) під час двох візитів на кафедру визначено критерій Манна-Вітні (аналог t-тесту для незалежних вибірок).

За допомогою обрахунку χ^2 (хі-квадрат) окремо для кожного візиту на кафедру визначено взаємозв'язки між прихильністю до лікування та ймовірною взаємодією лікарських засобів, прихильністю до лікування та статтю на підставі даних щодо призначеної фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами, беручи до уваги метаболізм лікарських засобів через CYP450 ізоферменту 3A4.

Накопичення, коригування, систематизацію та візуалізацію отриманих результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel. Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica 13. Використано методи ретроспективного, статистичного, клініко-епідеміологічного, частотного, ABC-, контент-аналізів, порівняння, узагальнення.

Дослідження здійснено з дотриманням норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2016). Дозвіл на здійснення дослідження надала Комісія з питань етики при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, протокол № 1-34 від 26.12.2018 р.

Результати

Для визначення частоти використання лікарських засобів і виокремлення фармацевтичної складової у пацієнтів з ІХС і АГ, дисліпідемією, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН за структурою, кількістю лікарських засобів та їхньою сумісністю відібрано медичні дані 224 хворих, з яких 25 % – жінки (середній вік – $65,15 \pm 9,60$ року), 75 % – чоловіки (середній вік – $61,20 \pm 9,60$ року), здійснено ABC-фармакоекономічний аналіз.

Видокремлена фармацевтична складова дала змогу з'ясувати, що пацієнтам з антигіпертензивною терапією (75,89 % [CI 95 % $75,89 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) призначено:

– блокатори β -адренорецепторів у відповідних дозах, що становило 30,36 % [CI 95 % $30,36 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) – 74,11 % [CI 95 % $74,11 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) 13,39 % [CI 95 % $13,39 \pm 0,02$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– блокатори кальцієвих каналів (БКК) 6,7 % [CI 95 % $6,70 \pm 0,02$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– діуретики без антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) 17,86 % [CI 95 % $17,86 \pm 0,02$; $p < 0,0001$].

Крім того, враховано, що пацієнти з дисліпідемією та ІХС отримували гіполіпідемічну терапію, їм призначено статини – 95,54 % [CI 95 % $95,54 \pm 0,01$; $p < 0,0001$]:

– аторвастатин – 75,89 % [CI 95 % $75,89 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– симвастатин – 0,89 % [CI 95 % $0,89 \pm 0,01$; $p < 0,0001$];

– розувастатин – 18,75 % [CI 95 % $18,75 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Встановлено, що у пацієнтів при порушеннях серцевого ритму (24,55 % [CI 95 % $24,55 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) використовували:

– блокатори β -адренорецепторів – 10,27 % [CI 95 % $10,27 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– антиаритмічні лікарські засоби (аміодарон) – 4,91 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$].

Пацієнти з серцевою недостатністю (28,13 % [CI 95 % $28,13 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) приймали, крім діуретиків, АМР:

– спіронолактон – 9,38 % [CI 95 % $9,38 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– еплеренон – 17,41 % [CI 95 % $17,41 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Встановили, що 96,43 % [CI 95 % $96,43 \pm 0,01$; $p < 0,0001$] пацієнтів призначено антитромбоцитарну терапію:

– кислоту ацетилсаліцилову (АСК) – 92,41 % [CI 95 % $92,41 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– клопидогрель – 34,38 % [CI 95 % $34,38 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– тікагрелол – 32,14 % [CI 95 % $32,14 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Пацієнтам із дослідженої когорти призначено також подвійну антитромбоцитарну терапію:

– АСК з клопидогрелем – 30,36 % [CI 95 % $30,36 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– АСК з тікагрелолом – 31,25 % [CI 95 % $31,25 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

антикоагулянтну терапію – 4,91 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$]:

– варфарин – 4,46 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$];

– прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) (ривароксабан, дабігатран) – 2,26 % [CI 95 % $2,26 \pm 0,01$; $p < 0,0001$].

Зазначимо, що під час здійснення EUROASPIRE V (2017–2018 рр.) ПОАК тільки почали з'являтися на вітчизняному фармацевтичному ринку, і їх майже не використовували в клінічній практиці. Зафіксовано призначення (12,95 % [CI 95 % $12,95 \pm 0,02$; $p < 0,0001$]) антиангінальних лікарських засобів, переважно ізосорбиду динітрату (10,27 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,02$; $p < 0,0001$]), які використовують за необхідності у хворих на ІХС перед фізичними навантаженнями, стресовими ситуаціями або як засіб «швидкої допомоги» при нападах стенокардії [8].

Визначено когорту пацієнтів, які одержували метаболічну терапію (23,21 % [CI 95 % $23,21 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]), переважно триметазидин (22,77 % [CI 95 % $22,77 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) (рис. 1).

Встановили, що 19,64 % [CI 95 % $19,64 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] пацієнтам із супутнім ЦД 2 типу призначено гіпоглікемічну терапію:

1

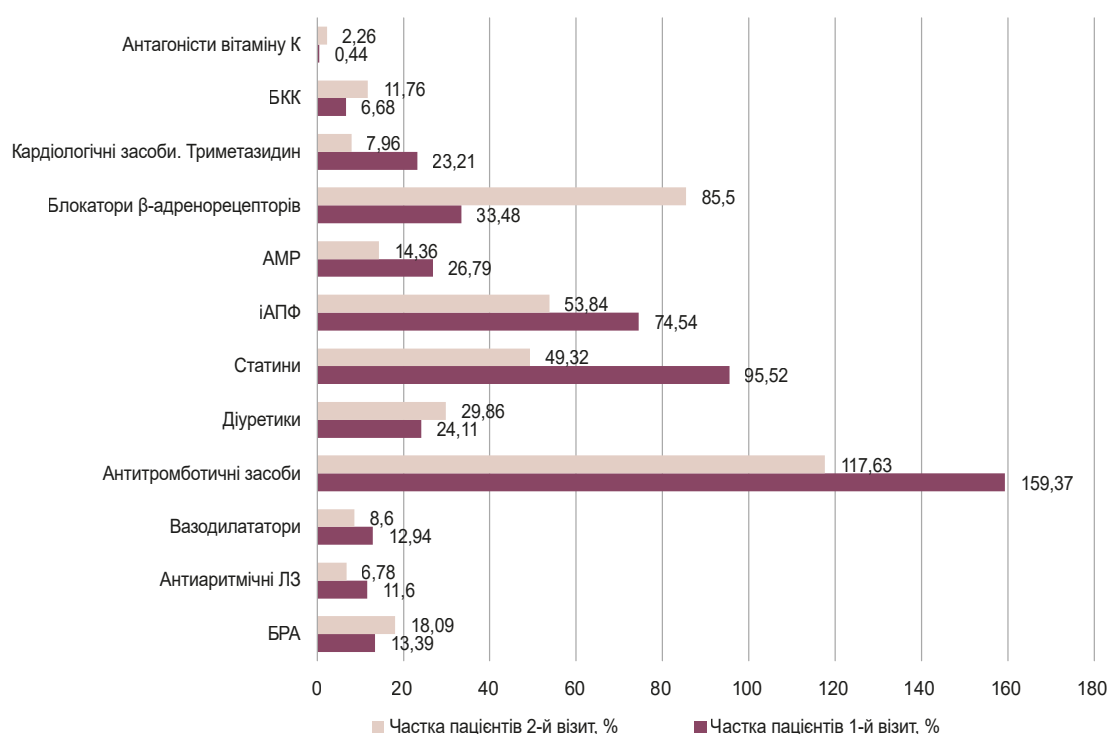


Рис. 1. Фармацевтична складова за структурою лікарських призначень хворим на ІХС і супутні АГ, дисліпідемію, ФП, СН за частотою використання лікарських засобів.

2

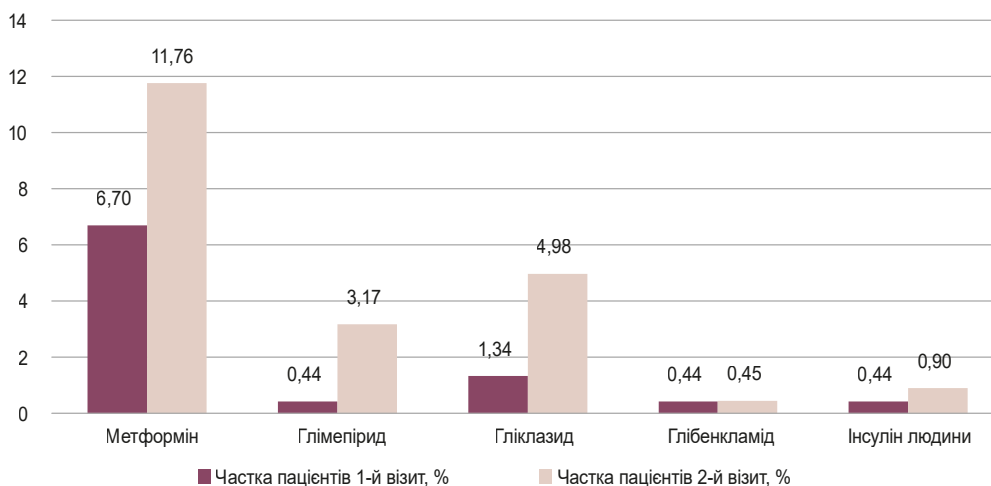


Рис. 2. Структура лікарських призначень пацієнтам з ІХС і супутнім ЦД 2 типу за частотою використання лікарських засобів.

– бігуаніди (метформін) – 6,70 % [СІ 95 % 6,70 ± 0,02; $p < 0,0001$];

– похідні сульфонілсечовини – 2,23 % [СІ 95 % 2,23 ± 0,01; $p < 0,0001$] (рис. 2).

За результатами аналізу кількості лікарських засобів у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, встановили: 98,21 % [СІ 95 % 98,21 ± 0,01; $p < 0,0001$] українських пацієнтів приймали ≥ 4 таблеток на добу; це становило 76,47 % [СІ 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$]

дослідженої когорти пацієнтів під час першого візиту на кафедру та свідчить про наявність поліпрагмазії в лікарських призначеннях.

З огляду на невідповідність закону нормального розподілу даних щодо кількості лікарських засобів, які пацієнти приймали, для оцінювання статистичної значущості різниці за кількістю призначених лікарських засобів між двома зв'язаними вибірками використано непараметричний тест Вілкоксона. Для цього обраховано непараметричний еквівалент

3

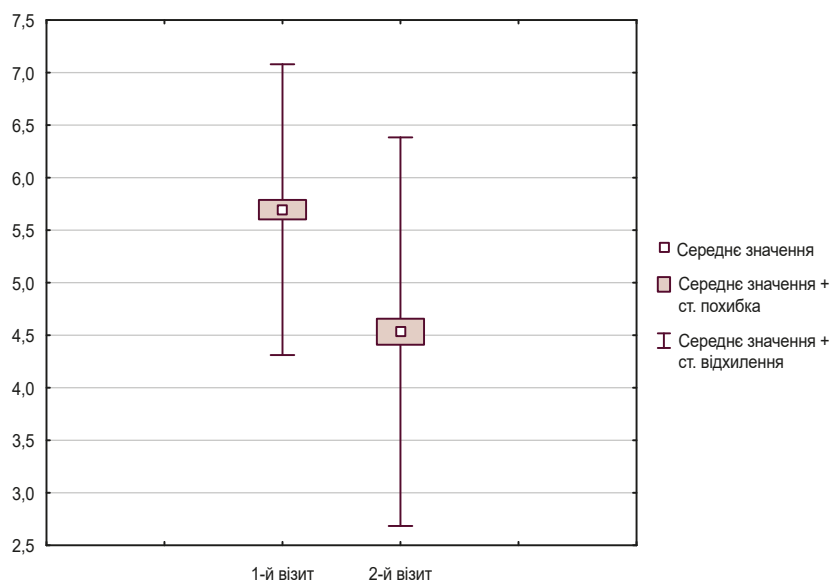


Рис. 3. Діаграма розмаху споживання кількості лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами під час двох візитів на кафедру.

4

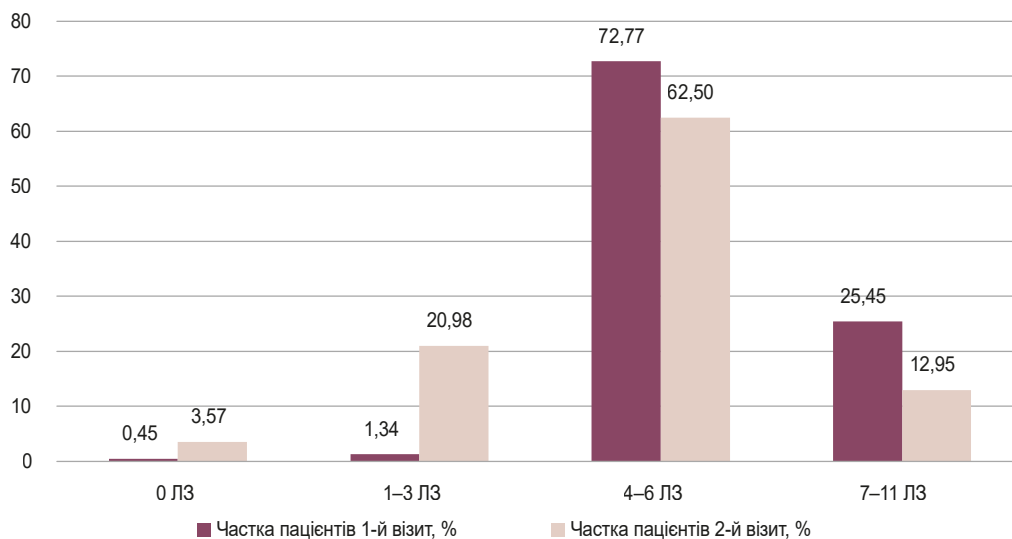


Рис. 4. Тенденції за кількістю прийнятих лікарських засобів хворими на ІХС і супутні АГ, дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН після призначеної фармакотерапії.

t-критерію Signed Rank (Sig.). Встановлено, що $\text{Sig.} \leq 0,05$. Результати свідчать про відхилення від закону нормального розподілу, тому надалі використано непараметричний тест оцінювання двох зв'язаних вибірок (1 визначення – перший візит, 2 вимірювання – другий візит), враховуючи однакову когорту пацієнтів під час візитів на кафедру, – тест Вілкоксона (аналог парного t-тесту).

Встановлено Z-значення ($Z = -8,112$), що вказує на величину різниці між двома вибірками у стандартних одиницях. Негативний знак свідчить, що дані, отримані на 2 візиті, ймовірно, нижчі, ніж на 1 візиті. Крім того, встановлено р-значення ($p \approx 4,99 \times 10^{-16}$), що вказує на статистично значущу різницю

та свідчить про відсутність випадковості, статистичну значущість різниці між прийомом кількості лікарських засобів під час першого та другого візитів пацієнтів з ІХС і коморбідними станами на кафедру.

Отже, кількість лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами значно змінилася між двома візитами на кафедру. Встановлене значення Z ($-8,112$) підтверджує, що під час 2 візиту кількість лікарських засобів у призначеній фармакотерапії зменшилась. Це підтверджує гіпотезу про динаміку зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом у хворих на ІХС із коморбідними станами (рис. 3).

Таблиця 1. Відповідність призначень клінічним протоколам, дозуванню, сумісності лікарських засобів з урахуванням метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4

Невідповідність у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами	Кількість невідповідностей, 1 візит, %	Кількість невідповідностей, 2 візит, %
Призначення, що суперечать клінічним протоколам	4,02	4,98
Дози лікарських засобів, які вдвічі перевищують максимальні добові дози	3,13	4,07
Дози лікарських засобів, вдвічі менші за початкові терапевтичні дози для іАПФ, БРА	9,82	7,24
Дози лікарських засобів, вдвічі менші за початкові терапевтичні дози для АМР	18,75	6,33
Сумісність лікарських засобів, пов'язана з метаболізмом через CYP450 ізоферменту 3A4	28,13	18,55
Загалом	63,85	41,17

Достовірно підтверджено різницю за кількістю прийнятих лікарських засобів у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, визначено тенденцію до зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом. Отримані результати можна пояснити поліпрагмазією лікарських призначень у фармакотерапії (рис. 4). Тенденції до зменшення кількості прийнятих лікарських засобів, імовірно, пов'язані з соціально-економічним статусом хворих на ІХС із коморбідними станами, низькою прихильністю до лікування, недостатнім комплаєнсом між лікарями, пацієнтами та фармацевтами.

Використали критерій Манна–Вітні (U) (t-тест для незалежних вибірок) для перевірки різниці між зв'язком кількості прийнятих лікарських засобів у фармакотерапії хворих на ІХС, групами пацієнтів, прихильних (група 1) до лікування та без прихильності до лікування (група 2). Встановлено, що для групи 1 (прихильні до лікування) сума рангів становила 10,460; розмір вибірки (NNN) пацієнтів – 105. Для групи 2 сума рангів становила 14,740; розмір вибірки – 119. Статистика критерію U – 4,895; Z-значення = -2,793 (без поправки), скориговане Z-значення = -2,844. Рівень значущості (p) без поправки – 0,0052, з поправкою – 0,0045.

Негативні значення Z (-2,793 і -2,844) свідчать, що розподіл у групі 1 (прихильні до лікування) зміщений у бік групи 2 (неприхильні до лікування). Ці результати, імовірно, вказують на інше «положення» значень (наприклад, медіана може бути нижчою або вищою) у групі прихильних до лікування пацієнтів.

Встановлені рівні значущості (p-значення) менші за стандартний поріг значень (0,05), що вказує на різницю між групами статистичної значущості: без поправки p = 0,0052, з поправкою – p = 0,0045. Ці відмінності зберігаються навіть з урахуванням виправлення на можливі порушення умов тесту.

Отже, нульову гіпотезу (про рівність розподілу кількості прийнятих лікарських засобів) відхилили. Результати вказують, що групи (прихильних і неприхильних до лікування) дійсно різняться за кількістю використаних лікарських засобів на другому візиті. Отримані результати можна пояснити різницею приймання лікарських засобів за кількістю в когорті прихильних до фармакотерапії ІХС та неприхильних до неї (рис. 5).

У результаті аналізу фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами визначено, що в дослідженні

EUROASPIRE V показано поліпрагмазію в лікарських призначеннях та ймовірну недостатню прихильність до лікування АГ, ЦД 2 типу [9,10,11,20,21,22].

Враховуючи наведені дані та результати ретроспективного, частотного і контент-аналізів, проаналізували лікарські призначення за складом і цільовим використанням дозування лікарських засобів. Визначено відповідність дозуванню [6,8,14,24], сумісність лікарських засобів, що враховує метаболізм через систему CYP450 ізоферменту 3A4, за інструкціями щодо використання (табл. 1), даними Управління за санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів FDA [27]. Виокремлено призначення АМР, іАПФ, БРА, які вдвічі менші за початкові терапевтичні дози у фармакотерапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій або вдвічі більші за максимальну добову дозу, що може спричиняти несприятливі наслідки [12].

Результати аналізу фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами показали: під час першого візиту у 63,85 % [CI 95 % 63,85 ± 0,01; p < 0,0001] хворих та під час другого візиту (інтерв'ю на кафедрі кардіології) у 41,17 % [CI 95 % 41,17 ± 0,03; p < 0,0001] пацієнтів виявлено призначення не-сумісних внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 лікарських засобів у лікарських рекомендаціях. Крім того, виявлено помилки (невідповідності) дозування лікарських засобів. Разом із тим, зафіксовано позитивну динаміку використання цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології.

Результати використання критерію χ^2 для першого візиту: статистика – $\chi^2 = 1,82$, ступінь свободи – df = 1, p-значення = 0,1772. Очікувані частоти взаємозв'язків з імовірною взаємодією лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 (для групи 1 та групи 2):

- Група 1, Взаємодія 0: 85,53;
- Група 1, Взаємодія 1: 33,47;
- Група 2, Взаємодія 0: 75,47;
- Група 2, Взаємодія 1: 29,53.

Встановлено, що при рівні значущості $\alpha = 0,05$, p-значення (0,1772) більше за α . Це свідчить, що немає статистично значущого зв'язку між загальною прихильністю до фармакотерапії та наявністю взаємодії внаслідок метаболізму лікарських засобів через CYP450 ізоферменту 3A4 під час першого візиту.

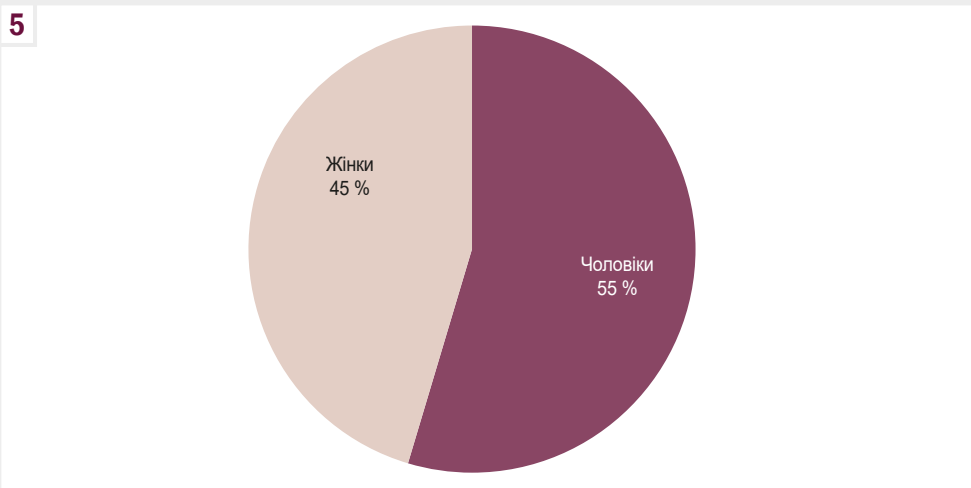


Рис. 5. Зв'язок прихильності до лікування та статі.

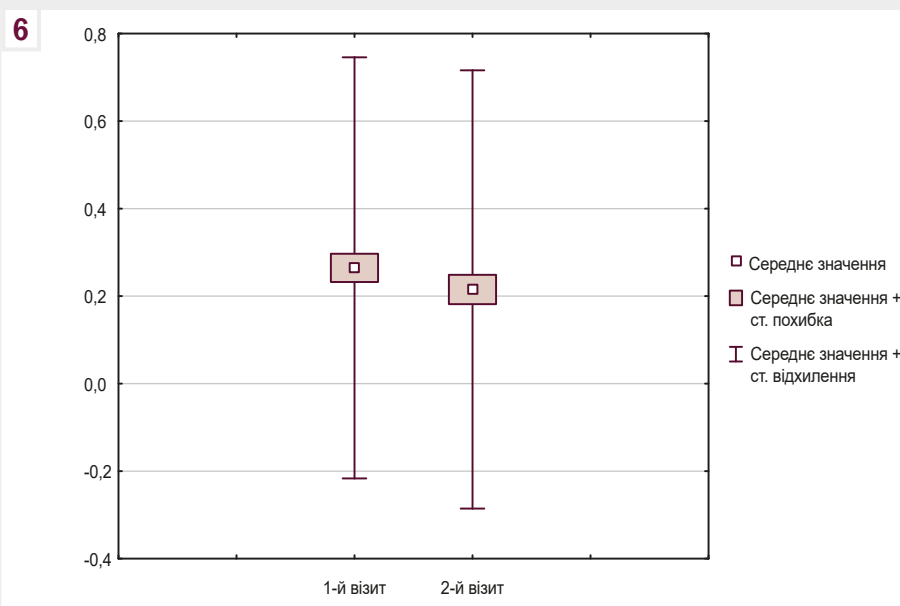


Рис. 6. Діаграма розмаху помилок у рецептах під час візитів на кафедру пацієнтів із когорти дослідження.

Однак результати аналізу за допомогою критерію χ^2 для другого візиту дещо відрізняються: $\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462. Очікувані частоти взаємозв'язків з імовірною взаємодією лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4:

- Група 1, Взаємодія 0: 100,41;
- Група 1, Взаємодія 1: 18,59;
- Група 2, Взаємодія 0: 88,59;
- Група 2, Взаємодія 1: 16,41.

Отже, при рівні значущості $\alpha = 0,05$, p -значення (0,0462) менше за α . Це дає підстави відхилити нульову гіпотезу. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії в пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462).

Вірогідно підтверджено також взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії хворих на ІХС із коморбідними станами та статтю: $\chi^2 = 5,734$, $df = 1$ (для груп чоловіків і жінок), $p \approx 0,0167$.

Отже, p -значення менше за стандартний рівень значущості ($\alpha = 0,05$), а отже відхилено нульову гіпотезу та достовірно підтверджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС, коморбідними станами і статтю. Результати вказують на більший рівень прихильності до призначеної фармакотерапії у чоловіків (55 %), ніж у жінок (45 %). Ці дані доцільно використати під час розробки програм, спрямованих на підвищення прихильності до лікування залежно від статі (рис. 5).

Результати тесту Вілкоксона дають інформацію про те, чи є статистично значущою різниця між кількістю невідповідностей під час 1 і 2 візитів. Число (49) вказує на кількість спостережень (пацієнтів або візитів), для яких обраховано кількість невідповідностей на обох візитах.

Отриманий відсоток спостережень (36,73 %), для яких зафіксовано різницю між невідповідностями на 1 та 2 візиті (наприклад, коли кількість невідповідностей під час 2 візиту більша або менша, ніж під час 1), свідчить про рівень варіативності даних. Значення Z-статистики (1,71) для тесту Вілкоксона вказує, наскільки великою є різниця між парними значеннями, його використовують для визначення відхилення різниці від нульової гіпотези (різниця між візитами дорівнює нулю). Чим більше значення Z, тим більше виражена різниця між показниками. Встановлене р-значення (0,086), що оцінює ймовірність різниці між візитами, свідчить: різниця між кількістю невідповідностей під час 1 і 2 візитів не є статистично значущою (при рівні значущості 0,05), а для підтвердження статистичної значущості зазвичай використовують рівень 0,05. Отже, достовірно не підтверджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та кількістю невідповідностей у фармакотерапії. Z-значення (1,71) також достовірно не підтверджує різницю між візитами на кафедру, що вказує на ймовірність її випадковості.

Отже, враховуючи р-значення (0,086), нульову гіпотезу не відхилено, що вказує на однакову кількість невідповідностей у призначеній фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами в середньому під час 1 і 2 візитів. Відтак, немає достатніх підстав для ствердження, що кількість невідповідностей у призначеній фармакотерапії змінилася між візитами. Такі результати не вплинули на прихильність до лікування (рис. 6).

Обговорення

Зауважимо, що ми не досліджували сумісність лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС через метаболізм інших ізоферментів CYP450. Такі результати спостереження, ймовірно, можуть впливати на ефективність або відмову пацієнтів від призначеної фармакотерапії, внаслідок чого виникає недостатній комплаєнс між пацієнтами, лікарями та фармацевтами [9,10,11,20,21,22]. Відповідно, вартість лікування наслідків некоректної фармакотерапії та використання несумісних лікарських засобів збільшується.

Визначена фармацевтична складова у лікарських призначеннях і наступний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами за складом, кількістю та дозуванням лікарських засобів дали змогу встановити, що поширеність поліпрагмазії становила 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; p < 0,0001] у дослідженій когорті під час візитів на кафедру кардіології. Доведено, що поширеність поліпрагмазії зростає з віком [28,29] і залежить від складності лікарських призначень (коморбідних станів пацієнтів з ІХС, яким призначено фармакотерапію) [2]. Згідно з результатами дослідження, хворі на ІХС мали супутні АГ (75,89 %), дисліпідемію (14,29 %), ФП (9,38 %), СН (35,71 %), ЦД 2 типу (21,43 %), ХХН (3,57 %). Отже, використовували переважно складну лікувальну модель у фармакотерапії пацієнтів, що пояснює поширеність поліпрагмазії у дослідженні EUROASPIRE V – 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; p < 0,0001]. Для розв'язання цих питань у клінічних рекомендаціях ESC [6,12,13,14,15], АНА [7], ADA [24] наголошено на

призначенні фіксованих комбінацій лікарських засобів для зменшення кількості таблеток на один прийом. Це сприятиме покращенню прихильності до лікування, а також зниженню ризику рецидивних серцево-судинних подій і загальної смертності під час вторинної профілактики у хворих на ІХС із коморбідними станами [30,31].

Достовірно підтверджено динаміку щодо зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом у хворих на ІХС із коморбідними станами (Z = -8,112), що корелює з результатами обсерваційних досліджень EUROASPIRE V і свідчить про вплив статі ($\chi^2 = 5,734$, df = 1 (для груп чоловіків та жінок), p ≈ 0,0167), соціально-економічного статусу, тривоги, депресії тощо на прихильність до лікування [9,10,11,20,21,22]. У цьому дослідженні не вивчали вплив соціально-економічних факторів, тривоги, депресії та інших факторів, але достовірно підтверджено негативний вплив поліпрагмазії на прихильність до лікування ($\chi^2 = 3,97$, df = 1, р-значення = 0,0462).

Відокремлені призначення АМР, іАПФ, БРА, які вдвічі менші за початкові терапевтичні дози у фармакотерапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій або вдвічі більші за максимальну добову дозу (9,05 %), впливають на зниження ефективності фармакотерапії. Це, ймовірно, може призводити до зменшення прихильності до лікування. Зауважимо, що в лікарських призначеннях відокремлювали дозування лікарських засобів, які неможливо поділити в домашніх умовах, і це також може спричинити незручність використання лікарських засобів, надалі – відмову від фармакотерапії. Саме ці фактори впливу на прихильність до лікування у цьому дослідженні не оцінювали.

Результати аналізу інших досліджень сумісності лікарських засобів у лікарських призначеннях показали значно вищу (79 %) частоту виникнення потенційної взаємодії лікарських засобів через метаболізм ключового ізоферменту CYP450 3A4 [32] порівняно з іншими ізоферментами CYP450 внаслідок метаболізму більшої частини лікарських засобів через цей ізофермент цитохрому [3].

Результати перевірки лікарських засобів у 445 лікарських призначеннях на сумісність, враховуючи метаболізм через CYP450 ізоферменту 3A4, у дослідженні EUROASPIRE V (українська когорта пацієнтів) свідчать, що цим показникам не приділено належної уваги. Це підтверджено достовірним зв'язком прихильності до лікування та наявності взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту пацієнтів ($\chi^2 = 3,97$, df = 1, р-значення = 0,0462). Ці питання є актуальними в міжнародній клінічній практиці щодо безпечного використання лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами [3,4,5].

Перевірка 445 лікарських призначень на сумісність лікарських засобів та встановлена однакова кількість невідповідностей щодо взаємодії лікарських засобів, враховуючи метаболізм через CYP450 ізоферменту 3A4, у призначеній фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами в середньому під час 1 та 2 візитів (Z = 1,71; p = 0,086) привертають увагу в контексті застосування принципів раціональної фармакотерапії в клінічній практиці.

Порушені питання потребують розробки та впровадження певних механізмів із безпечного використання лікарських засобів та включення фармацевтів до складу мультидисциплінарних команд у закладах охорони здоров'я з наступним розвитком міжпрофесійної взаємодії.

Висновки

1. У дослідженій когорті пацієнтів визначено поширеність поліпрагмації – 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$]. Пояснюємо це використанням переважно складної лікувальної моделі у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами.

2. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462). Виявлена позитивна динаміка у використанні цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології (1 візит – 27,57 %, 2 візит – 13,57 %).

3. Досліджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та статтю: $\chi^2 = 5,734$, $df = 1$ (для груп чоловіків і жінок); $p \approx 0,0167$. Встановлено, що чоловіки (55 %) більш прихильні до лікування, ніж жінки (45 %). Ці дані доцільно використати під час розроблення програм, спрямованих на підвищення прихильності до лікування залежно від статі.

4. Встановлено достовірний вплив кількості призначених лікарських засобів на прихильність до лікування ($U = 4,895$, Z -значення = -2,793 (без поправки), Z -значення = -2,844 скориговане, при рівні значущості (p) без поправки – 0,0052 та з поправкою – 0,0045). Це свідчить про необхідність застосування фіксованих комбінацій для покращення прихильності до лікування.

5. Достовірно підтверджено однакову кількість випадків несумісності лікарських засобів ($Z = 1,71$, $p = 0,086$) у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами під час візитів. Це також свідчить про недостатній комплаєнс між лікарями, пацієнтами та фармацевтами у зв'язку із відсутністю міжпрофесійної взаємодії фармацевтів у складі мультидисциплінарних команд у закладах охорони здоров'я України.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні та розробці механізмів оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами в аптечних закладах і закладах охорони здоров'я.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Білоусова Н. А., клінічний фармацевт, канд. пед. наук, докторант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6732-426X

Яковенко Л. І., асистентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-8811-8782

Несукай В. А., асистент каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0004-7394-3277

Кожухарьова Н. А., канд. мед. наук, доцентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0356-7892

Information about the authors:

Dolzenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bilousova N. A., MPharm, PhD, Postdoctoral Student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Yakovenko L. I., MD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Nesukai V. A., MD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kozhuharyova N. A., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.



Натанія Білоусова (Nataliia Bilousova)

arinatala@gmail.com

References

- Yurochko T, Skipalskyi A, Kurylo I, Dumcheva A. Pokrashchennia pokaznykiv z neinfektsiynykh zakhvoriuvan: bariery ta mozhlyvosti systemy okhorony zdorovia v Ukraini. Analitichnyi zvit [Improving non-communicable disease indicators: barriers and opportunities for the health care system in Ukraine. Analytical report]. Kyiv; 2023. Ukrainian. Available from: <https://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/31664>
- Corica B, Romiti GF, Boriani G, Olshansky B, Chao TF, Huisman MV, et al. Patterns of pharmacological treatment in patients with atrial fibrillation: an analysis from the prospective GLORIA-AF Registry Phase III. BMC Med. 2025;23(1):27. doi: 10.1186/s12916-025-03858-w
- Asiimwe IG, Pirmohamed M. Drug-Drug-Gene Interactions in Cardiovascular Medicine. Pharmgenomics Pers Med. 2022;15:879-911. doi: 10.2147/PGPM.S338601
- Diaconu CC, Cozma MA, Dobrică EC, Gheorghe G, Jichitu A, Ionescu VA, et al. Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension-Friend or Foe? Medicina (Kaunas). 2021;57(12):1288. doi: 10.3390/medicina57121288
- Al-Azayzih A, Kanaan RJ, Altawalbeh SM, Al-Qerem W, Smadi S. Medication Adherence and Its Associated Determinants in Older Adults with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Comorbidities. Patient Prefer Adherence. 2023;17:3107-18. doi: 10.2147/PPA.S437013
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(9):e722-59. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
- Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease"]. 2021. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ykpm_d_stabihs.pdf
- De Bacquer D, Jennings CS, Mirakhorimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;8(5):568-76. doi: 10.1093/ehjqqo/qcab043
- Vynckier P, Kotseva K, Gevaert S, De Bacquer D, De Smedt D; EURO-ASPIRE V Investigators. Gender differences in cardiovascular risk factor

- awareness: Results from the ESC EORP EUROASPIRE V Registry. *Int J Cardiol.* 2022;352:152-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2022.01.059](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.059)
11. Reiner Ž, De Sutter J, Ryden L, Mirrakhimov E, Pogosova N, Dolzhenko M, et al. Peripheral arterial disease and intermittent claudication in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2021;322:227-32. doi: [10.1016/j.ijcard.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.004)
 12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi: [10.1093/eurheartj/ehae178](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178)
 13. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414. doi: [10.1093/eurheartj/ehae176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176)
 14. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177)
 15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
 16. Medication without harm: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 17. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
 18. Bilousova N. [Justification for expanding the pharmacist's role in the prevention of coronary heart disease at secondary and tertiary levels of medical care. psych-health]. *Modern medicine, pharmacy and psychological health.* 2024;(3):41-50. Ukrainian. doi: [10.32689/2663-0672-2024-3-7](https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-3-7)
 19. Bilousova NA. Primary prevention of a coronary heart disease within the structure of pharmaceutical care provision: functional role fulfillment of the pharmacist. *Farmatsevtichnyi chasopys.* 2024;(3):42-52. Ukrainian. doi: [10.11603/2312-0967.2024.3.14862](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14862)
 20. Ungethüm K, Wiedmann S, Wagner M, Leyh R, Ertl G, Frantz S, et al. Secondary prevention in diabetic and nondiabetic coronary heart disease patients: Insights from the German subset of the hospital arm of the EUROASPIRE IV and V surveys. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(2):285-98. doi: [10.1007/s00392-022-02093-0](https://doi.org/10.1007/s00392-022-02093-0)
 21. Marques-Vidal P, Jankowski P, Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K; EUROASPIRE EUROASPIRE V collaborators. Dietary management of patients at high risk for cardiovascular disease; EUROASPIRE V. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:144-50. doi: [10.1016/j.clnesp.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.03.005)
 22. Ferrannini G, Tuomilehto J, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, et al. Dysglycaemia screening and its prognostic impact in patients with coronary artery disease: experiences from the EUROASPIRE IV and V cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(11):790-8. doi: [10.1016/S2213-8587\(24\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00201-8)
 23. Kotseva K, De Bacquer G, De Backer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Apr;28(4):370-9. doi: [10.1177/2047487320908698](https://doi.org/10.1177/2047487320908698)
 24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S179-S218. doi: [10.2337/dc24-S010](https://doi.org/10.2337/dc24-S010)
 25. Vu NT, Song YM, Tran QT, Yun HY, Kim SK, Chae JW, et al. Beyond the Michaelis-Menten: Accurate Prediction of Drug Interactions Through Cytochrome P450 3A4 Induction. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(5):1048-57. doi: [10.1002/cpt.2824](https://doi.org/10.1002/cpt.2824)
 26. Tesfaye W, Peterson G. Self-reported medication adherence measurement tools: Some options to avoid a legal minefield. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(3):363-8. doi: [10.1111/jcpt.13515](https://doi.org/10.1111/jcpt.13515)
 27. Find Drugs & Conditions [Internet]. Drugs.com. [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.drugs.com>
 28. Kardas P, Urbański F, Lichwierzowicz A, Chudzyńska E, Kardas G, Czech M. Prevalence and Age Structure of Polypharmacy in Poland: Results of the Analysis of the National Real-World Database of 38 Million Citizens. *Front Pharmacol.* 2021;12:655364. doi: [10.3389/fphar.2021.655364](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.655364)
 29. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, et al. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol.* 2021;12:734045. doi: [10.3389/fphar.2021.734045](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.734045)
 30. Coca A, Castellano JM, Camafort M, Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(3):16460. doi: [10.20452/pamw.16460](https://doi.org/10.20452/pamw.16460)
 31. Salim H, Musmar B, Saifi M, Ayyad M, Ruzieh M, Azar J, et al. The Impact of Polypill on Adherence and Cardiovascular Outcomes: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2024;20(2):61-71. doi: [10.2174/011573403X283174240110025442](https://doi.org/10.2174/011573403X283174240110025442)
 32. Mourikis P, Polzin A. Dual-Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: How Short Is Too Short? *J Am Heart Assoc.* 2023;12(2):e028775. doi: [10.1161/JAHA.122.028775](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028775)

Невідкладна тиреоїдектомія при погано контрольованому гіпертиреозі в умовах війни в Україні

С. І. Саволюк¹, А. Є. Коваленко², А. В. Забронський³

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова:

гіпертиреоз, хвороба Грейвса, невідкладна допомога, тиреоїдектомія.

Keywords:

hyperthyroidism, Graves' disease, urgent care, thyroidectomy.

Надійшла до редакції /
Received: 27.01.2025

Після доопрацювання /
Revised: 06.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 12.03.2025

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

Мета роботи – оцінити результати хірургічного лікування пацієнтів із гіпертиреозом, зокрема при хворобі Грейвса, багатовузловому токсичному зобі та солітарних токсичних аденомах, що діагностовані у період воєнних дій в Україні.

Матеріали і методи. До ретроспективного дослідження залучено 70 пацієнтів, оперованих з приводу гіпертиреозу у хірургічній клініці КНП «Київська міська клінічна лікарня № 8» за період військових дій – з 2022 до 2024 рр. Усім хворим здійснили комплексне клініко-інструментальне обстеження, визначили клінічні прояви захворювання залежно від міграції військового часу, вивчили характер хірургічного лікування, найближчі результати післяопераційного періоду. Фіксували випадки ларингеальної дисфункції, гіпокальціємії, виникнення гематом, кровотечі. Здійснили патологоанатомічне дослідження усіх зразків видалених щитоподібних залоз. Дані аналізували, використовуючи статистичні методи.

Результати. Спостереження за пацієнтами воєнного часу показало: в осіб із прифронтових регіонів і в евакуйованих пацієнтів частіше визначали нестабільний, погано контрольований перебіг гіпертиреозу при хворобі Грейвса. Ургентну операцію при погано контрольованому гіпертиреозі здійснили 32 (45,7 %) пацієнтам із вибірки дослідження, планове втручання при добре контрольованому гіпертиреозі – 38 (54,3 %) пацієнтам.

Висновки. Хірургічне втручання є оптимальним методом для швидкого й остаточного контролю гіпертиреозу при хворобі Грейвса, багатовузловому токсичному зобі та токсичній аденомі. У період військових дій в Україні серед хворих на гіпертиреоз переважали пацієнти із хворобою Грейвса, у яких не вдавалося досягти стійкої медикаментозної компенсації тиреотоксикозу, що стало показанням до термінової тиреоїдектомії. Ургентні операції при гіпертиреозі безпечні, якщо застосовувати ефективні протоколи прискореної передопераційної підготовки.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 102-107

Emergency thyroidectomy for poorly controlled hyperthyroidism in the context of war in Ukraine

S. I. Savoliuk, A. Ye. Kovalenko, A. V. Zabronskyi

The aim of the work is to analyze the results of surgical treatment of patients with hyperthyroidism (Graves' disease, multinodular toxic goiter, solitary toxic adenomas) in patients who were observed during the period of hostilities in Ukraine.

Materials and methods. The retrospective study included 70 patients operated on for hyperthyroidism in the surgical clinic of the MNE "Kyiv City Clinical Hospital No. 8" during the period of military operations in 2022–2024. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination, an assessment of the clinical manifestations of the disease was carried out depending on the wartime migration, the nature of surgical treatment, and the immediate results of the postoperative period. Laryngeal dysfunction, hypocalcemia, hematoma, and bleeding were recorded. All samples of the removed thyroid glands underwent pathological analysis. Data analysis was performed using statistical methods.

Results. Observations of wartime patients showed that unstable, poorly controlled hyperthyroidism in Graves' disease was more common in people from frontline regions and in evacuated patients. In our observations, 32 (45.7 %) patients required urgent surgery for poorly controlled hyperthyroidism. Planned surgery for well-controlled hyperthyroidism was performed in 38 (54.3 %) patients.

Conclusions. Surgical intervention is the method of choice for rapid final control of hyperthyroidism in Graves' disease, multinodular toxic goiter, and toxic adenoma. During the period of military operations in Ukraine, patients with hyperthyroidism were predominantly Graves' disease patients who could not achieve stable drug compensation of thyrotoxicosis, which was an indication for urgent thyroidectomy. Urgent surgical intervention for hyperthyroidism can be safely performed when using effective protocols for accelerated preoperative preparation.

Modern medical technology. 2025;17(2):102-107

Гіпертиреоз – метаболічний розлад, що виникає внаслідок надмірної секреції йодовмісних гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4)), підвищений рівень яких спричиняє тиреотоксикоз. Це захворювання діагностують у 1–3 % населення, зокрема у 2,0 % жінок і 0,2 % чоловіків [1]. Найпоширеніша причина гіпертиреозу – хвороба Грейвса, що становить 50–80 % випадків [1,2]. Його можуть спричинити також багатовузловий токсичний зоб і солітарна токсична аденома.

Протягом останніх двох років воєнних дій в Україні зафіксовано збільшення кількості пацієнтів із гіпертиреозом, що, ймовірно, пов'язано зі стресовими факторами у генетично схильних осіб [3,4]. Доведено, що психосоціальний стрес є тригерним механізмом розвитку тиреоїдних порушень, зокрема гіпертиреозу та хвороби Грейвса [4,5].

Хвороба Грейвса, спричинена стресом, має певні клінічні характеристики: складність медикаментозного контролю гіпертиреозу, частота рецидивів, розвиток депресії.

Залежно від патології є кілька варіантів лікування гіпертиреозу, що передбачають призначення синтетичних антитиреоїдних препаратів, радіоактивного йоду, а також склеротерапія етанолом і хірургічне втручання. Донині оптимальний метод лікування залишається об'єктом наукових дискусій [1,6].

Хірургічне лікування залишається одним із ключових методів терапії гіпертиреозу. Проте його значущість порівняно з іншими підходами, зокрема медикаментозною терапією чи лікування радіоактивним йодом, варіює в різних країнах залежно від поширеності тиреоїдних захворювань, доступності методів лікування, а також уподобань лікарів і пацієнтів [7]. Тотальна тиреоїдектомія, порівняно з іншими видами оперативних втручань на щитоподібній залозі, забезпечує швидшу та стійкішу ремісію ендокринних порушень, ніж консервативні стратегії [1,7]. Важлива перевага хірургічного втручання – раннє виявлення тиреоїдних карцином, що часто є супутніми в таких пацієнтів [1].

Останнім часом з'явилися дані про успішну термінову тиреоїдектомію в пацієнтів із недостатньо контрольованою хворобою Грейвса після швидкої медикаментозної стабілізації [8,9,10]. Рівень хірургічного ризику при цьому мінімальний, зіставний із ризиком, що характерний для планових втручань у пацієнтів із добре контрольованим захворюванням [11,12,13,14].

Як показання до термінового хірургічного втручання визначено труднощі медикаментозного лікування, зокрема алергію на тиреостатики, агранулоцитоз, гепатотоксичність, вагітність, а також зоб значних розмірів із компресійним синдромом. Такий хірургічний підхід є цілком обґрунтованим в Україні для пацієнтів зі стрес-індукованим гіпертиреозом [13]. Хірургічне втручання при гіпертиреозі, що спричинений хворобою Грейвса, багатовузловим токсичним зобом, токсичною аденомою, залишається методом вибору, особливо в разі неефективності первинного консервативного лікування.

Безперечно, воєнні події та стрес можуть тривалий час впливати на розвиток і перебіг захворювань щитоподібної залози у населення України, зумовлюючи необхідність корегування терапевтичних протоколів.

Мета роботи

Оцінити результати хірургічного лікування пацієнтів із гіпертиреозом, зокрема при хворобі Грейвса, багатовузловому токсичному зобі та солітарних токсичних аденомах, що діагностовані у період воєнних дій в Україні.

Матеріали і методи дослідження

До ретроспективного дослідження залучено 70 пацієнтів, оперованих з приводу гіпертиреозу (хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб, солітарні токсичні аденоми) у хірургічній клініці КНП «Київська міська клінічна лікарня № 8» за період воєнних дій в Україні (2022–2024 рр.). До дослідження залучено 57 (81,4 %) жінок і 13 (18,6 %) чоловіків; середній вік становив $50,3 \pm 0,2$ року (діапазон – 20–83 роки).

Показники пацієнтів, яким виконано хірургічне втручання, ретроспективно проаналізували залежно від міграції військового часу, характеру хірургічного лікування, найближчих результатів післяопераційного періоду.

Показання до хірургічного втручання визначала низка факторів, зокрема неефективність тиреостатичної терапії та рецидив захворювання, значне збільшення щитоподібної залози з проявами компресії, бажання жінки завагітніти, агранулоцитоз, спричинений карбімазолом, сумнівні результати цитологічного дослідження, наявність орбітопатії, кардіологічні ускладнення гіпертиреозу, а також особистий вибір пацієнта. При хворобі Грейвса та багатовузловому токсичному зобі виконували тиреоїдектомію, а при солітарних токсичних аденомах – гемітиреоїдектомію.

У більшості випадків ($n = 38$) планову операцію проводили після стійкого досягнення еутиреозу за допомогою медикаментозної терапії. Спостереження за пацієнтами з гіпертиреозом у період воєнних дій в Україні показали, що не у всіх випадках терапія тиреостатиками (тіамазол, карбімазол, пропілтіоурацил) дає змогу досягти добре контрольованого перебігу захворювання, що було більш значущим при хворобі Грейвса. Зафіксовано випадки рецидивування токсикозу, поганої реакції на тіонаміди, їхньої непереносності, алергічних реакцій, лейкопенії, гепатотоксичності. Цим пацієнтам виконано термінову операцію після програми швидкої оптимізації ($n = 32$).

Швидко передопераційну підготовку при погано контрольованому гіпертиреозі розпочинали щонайменше за 10 днів до запланованого хірургічного втручання, аби досягти в пацієнта клінічного еутиреоїдного стану. Схема інтенсивної передопераційної оптимізації потребувала ретельного моніторингу та корекції доз тиреостатиків. Додатково застосовували нетіонамідні препарати, зокрема розчин Люголя за схемою Пламмера, бета-блокатори (анаприлін, бісопролол) у дозі 20 мг тричі на добу, стероїди (дексаметазон 1 мг двічі на день за 2–3 дні до операції), а також вітамін D (Декрістол 4000 ОД на добу) для профілактики післяопераційної гіпокальціємії. Оперативне втручання виконували тільки в тому разі, коли еутиреоз підтверджено біохімічно.

Втручання в усіх випадках здійснили під загальною анестезією з інтубацією, візуалізаційним моніторингом зворотного

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів із різними формами гіпертиреозу за віком, n (%)

Група за віком, роки	Клініко-морфологічні форми			Загалом
	Хвороба Грейвса	Багатовузловий токсичний зоб	Токсична аденома	
<20	2 (6,1 %)	–	–	2 (2,8 %)
21–40	10 (30,3 %)	5 (20,0 %)	4 (33,3 %)	19 (27,1 %)
41–60	17 (51,5 %)	9 (36,0 %)	4 (33,3 %)	30 (42,8 %)
≥61	4 (12,1 %)	11 (44,0 %)	4 (33,4 %)	19 (27,2 %)
Загалом	33 (100,0 %)	25 (100,0 %)	12 (100,0 %)	70 (100,0 %)

Таблиця 2. Розподіл хворих на гіпертиреоз за статтю та віком

Група за віком, роки	Чоловіки	Жінки	Загалом
<20	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	2 (100,0 %)
21–40	2 (10,5 %)	17 (89,5 %)	19 (100,0 %)
41–60	11 (36,6 %)	19 (63,4 %)	30 (100,0 %)
≥61	–	19 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Загалом	14 (20,0 %)	56 (80,0 %)	70 (100,0 %)

гортанного нерва та парацитоподібних залоз. У рану систематично встановлювали на добу дренажі Редона. Середня тривалість перебування у стаціонарі – $48,5 \pm 0,3$ години.

Порівнювали найближчі хірургічні результати. Фіксували випадки ларингеальної дисфункції, гіпокальціємії, виникнення гематом, кровотечі. Здійснили патологоанатомічне дослідження усіх зразків видалених щитоподібних залоз.

Усі пацієнти підписали інформовані згоди на участь у дослідженні. Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики і принципів, викладених у Гельсінській декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 3/14 від 31.01.2025 р.).

Статистичний аналіз виконали, використавши точний критерій Манна–Вітні чи Фішера; значущий поріг встановлено на рівні 0,05.

Результати

Аналіз результатів обстеження показав: найчастішою причиною гіпертиреозу в пацієнтів, які залучені до дослідження, була хвороба Грейвса – 33 (47,1 %) випадки. У 35,7 % спостережень гіпертиреоз пов'язаний із проліферуючим багатовузловим зобом ($n = 25$), в 17,2 % ($n = 12$) випадків виявлено токсичну аденому (табл. 1).

Найбільша кількість хворих із гіпертиреозом належала до вікової групи 41–60 років – 30 (42,8 %). Кількість випадків багатовузлового зобу майже втричі більша, ніж чисельність пацієнтів із хворобою Грейвса – 44,0 % і 12,1 % відповідно. У віковій групі ≥61 рік чисельність пацієнтів із багатовузловим зобом майже втричі більша за кількість випадків хвороби Грейвса. Встановили, що вік пацієнта не впливав на розвиток токсичної аденоми.

Розподіл хворих на гіпертиреоз за статтю та віком наведено в таблиці 2. Встановлено, що, незалежно від форми гіпертиреозу, жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки. Так, частка жінок у вибірці цього дослідження становила 80 %, а чоловіків – з 20 %. Кількість чоловіків і жінок у групі пацієнтів молодого віку (до 20 років) однакова, але зі збільшенням віку зафіксовано пряму залежність захворюваності на гіпертиреоз від статі. Так, у віковій групі ≥61 рік 100 % випадків становили жінки.

Найчастіше показання до хірургічного лікування гіпертиреозу – 60 % ($n = 42$) випадків – неефективність тиреостатичної терапії, яку пацієнт отримував, і рецидивування гіпертиреозу після скасування лікування (табл. 3). Тривалість періоду консервативного лікування гіпертиреозу – від 6 місяців до 12 років, залежала від тяжкості перебігу та досягнення ефекту лікування. Зобну трансформацію та зростання щитоподібної залози з ознаками компресії органів шиї діагностовано в 29 (41,4 %) пацієнтів. У 10 (14,3 %) хворих прогресувала тиреотоксична офтальмопатія, їм рекомендовано тиреоїдектомію.

За роки воєнного часу збільшилася кількість пацієнтів із непереносністю тиреостатиків, гепатотоксичністю, карбімазол-індукованим агранулоцитозом. Ці чинники зумовили прискорення хірургічного лікування (табл. 3).

Тиреоїдектомію виконано 53 пацієнтам, гемітиреоїдектомію – 7 хворим. Тиреоїдектомію виконали при хворобі Грейвса, багатовузловому токсичному зобі, гемітиреоїдектомію – при солітарних токсичних аденомах.

Встановлено, що за період воєнного часу зросла необхідність у виконанні термінового хірургічного втручання, що пов'язано зі складнощами контролю гіпертиреозу в пацієнтів, які перебувають у зоні конфлікту, а також тяжчим і нестабільним перебігом захворювання. Ургентну операцію при

Таблиця 3. Показання до хірургічного лікування гіпертиреозу (n = 70)

Показник	n	%
Неефективність тиреостатичної терапії та рецидивування гіпертиреозу	42	60,0
Значне збільшення щитоподібної залози з симптомами компресії	29	41,4
Планування вагітності	2	2,9
Непереносність тиреостатиків	10	14,3
Карбімазол-індукований агранулоцитоз	13	18,6
Сумнівні результати цитологічного дослідження	5	7,1
Орбітопатія Грейвса	10	14,3
Гепатотоксичність	3	4,3
Метод лікування, якому надає перевагу пацієнт	3	4,3
Рецидив захворювання після перенесеної операції	1	1,4

погано контрольованому гіпертиреозі здійснили 32 (45,7 %) пацієнтам із вибірки дослідження, планове втручання при добре контрольованому гіпертиреозі – 38 (54,3 %) пацієнтам (табл. 4).

Спостереження за пацієнтами у період воєнного часу показало: в осіб із прифронтових регіонів та в евакуйованих частіше діагностували нестабільний, погано контрольований перебіг гіпертиреозу – 15 хворих. Зафіксовано лише 5 випадків, коли досягнуто стійкого ефекту лікування гіпертиреозу.

Зауважимо, що виконання ургентної тиреоїдектомії зумовило необхідність прискореної медикаментозної підготовки, спрямованої на компенсацію гіпертиреозу протягом 10–12 днів. Швидку підготовку розпочинали принаймні за 10 днів до запланованої операції для досягнення у пацієнта клінічно еутиреоїдного статусу та нормалізації рівнів вільного Т4 та вільного Т3.

Усім хворим рекомендували продовжувати приймати антитиреоїдні препарати (якщо не було непереносності), почати прийом розчину Люголя за схемою Пламмера: по 3 краплі тричі на день, поступово збільшуючи дозу до 12 крапель тричі на день. Індивідуально визначали дозу анаприліну (в середньому по 20 мг тричі на день), за 2–3 дні до операції додавали дексаметазон 1 мг двічі на день.

Біохімічні показники ретельно контролювали та коригували дозу ліків відповідно до отриманих результатів дослідження крові.

Оперативні втручання виконали під ендотрахеальним наркозом після досягнення клінічно та біохімічно еутиреоїдного стану. Середня тривалість планових і ургентних операцій достовірно не відрізнялася (табл. 5). Передопераційну підготовку проводили або амбулаторно, або у відділенні ендокринології терапевтичного профілю. Середня тривалість перебування на хірургічному ліжку була дещо меншою при ургентних операціях (3,90 доби) порівняно з плановими втручаннями (4,18 доби).

Зауважимо, що під час ургентних операцій, виконаних при погано контрольованому гіпертиреозі, зафіксовано мінімальний рівень таких хірургічних ускладнень, як кровотеча, ларингеальний парез і гіпопаратиреоз. Частота цих ускладнень

вірогідно не відрізнялася від показника, що встановлений при планових операціях у пацієнтів із добре компенсованим гіперпаратиреозом.

Обговорення

Терапевтична стратегія гіпертиреозу передбачає його швидке лікування, аби запобігти розвитку ускладнень і рецидивів, залежить від патології, стану здоров'я пацієнта та прийнятного ризику [1, 11].

Основні фактори, що визначають вибір методу лікування, – клініко-морфологічна форма захворювання (хвороба Грейвса, тиреотоксичний проліферуючий багатовузловий зоб, солітарна токсична аденома), ефективність медикаментозної тиреостатичної терапії, розмір зобу, наявність компресійного синдрому, припущення про виникнення карциноми, планування вагітності, офтальмопатія [1].

Синтетичні антитиреоїдні препарати, тіонаміди є препаратами першої лінії при гіпертиреозі. Під час лікування пацієнтів із хворобою Грейвса вони зазвичай ефективні, але протягом 4–6 тижнів, і найчастіше такі пацієнти потребують тривалої терапії [1]. Терапевтам-ендокринологам або вдається стабілізувати гіпертиреоз призначенням оптимальної дози тиреостатиків, або доводиться оцінювати доцільність застосування більш радикальних методів лікування. Хірургічне втручання, безперечно, є важливим методом лікування гіпертиреозу [1].

Наш досвід лікування пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози під час воєнного часу показав: у вибірці цього дослідження переважали хворі на гіпертиреоз, особливо з окупованих і прифронтових територій. Визначено труднощі консервативного лікування пацієнтів із цим захворюванням, що часто спричиняли термінові операції для досягнення еутиреозу до виникнення ускладнень [4]. Стресові ситуації, що виникають у критичні моменти життя людини, можуть впливати на нейроендокринну регуляцію, часто спричиняють соматичні зміни, зокрема розвиток хвороби Грейвса та гіпертиреозу в трансформованій щитоподібній залозі. Стрес може бути чинником, що ініціює розвиток хвороби Грейвса в осіб із генетичною схильністю [4].

Таблиця 4. Характер хірургічного лікування гіпертиреозу

Показник		Планова операція при добре контрольованому гіпертиреозі	Ургентна операція при погано контрольованому гіпертиреозі	Загалом
Військовослужбовці		1	1	2
Цивільне населення	Внутрішньо переміщені особи*	3	6	9
	Прифронтові райони**	2	9	11
	Відносно мирні райони***	32	16	48
Загалом		38	32	70

*: особи, переміщені з безпосередньо окупованих територій; **: особи, місце проживання яких знаходиться на відстані ≤ 30 км від лінії бойового зіткнення; ***: особи, які проживають у містах України, які знаходяться далеко від лінії фронту.

Таблиця 5. Результати планового та екстреного хірургічного лікування гіпертиреозу

Показник	Планова операція при добре контрольованому гіпертиреозі, n = 38	Ургентна операція при погано контрольованому гіпертиреозі, n = 32	p
Співвідношення чоловіки / жінки	1,00 : 3,75	1,00:4,30	0,81*
Середній вік, роки	49,02	51,75	0,44**
Середня тривалість госпіталізації, доби	4,18	3,9	0,55**
Середня тривалість операції, хв	80,52	93,28	0,02**
Транзиторний ларингеальний парез	1	2	–
Стійкий ларингеальний парез	0	0	–
Транзиторний гіпопаратиреоз	3	2	–
Стійкий гіпопаратиреоз	0	0	–
Кровотеча з повторною ревізією рани	1	1	–
Гематома без ревізії	2	1	–

*: тест Фішера; **: обчислення за критерієм Манна–Вітні.

Згідно з результатами попередніх досліджень, захворюваність на хворобу Грейвса збільшувалася під час бойових дій [3]. Так, під час громадянської війни в Східній Сербії (колишня Югославія) у 1994–1996 рр. захворюваність на хворобу Грейвса збільшилася вп'ятеро, а рівень захворюваності на токсичну аденому (хворобу Пламмера) у цей період залишився незмінним [5]. Припускають, що громадянська війна та економічний крах із катастрофічною інфляцією можуть стати факторами, що спричиняють підвищення показників захворюваності на хворобу Грейвса.

У сучасних дослідженнях підтверджено високий рівень виявлення захворювань щитоподібної залози: гіпотиреозу, хвороби Грейвса, тиреоїдиту, зобу – у військовослужбовців, які беруть участь у бойових діях [3].

Встановлено, що за два роки воєнних дій в Україні збільшилася кількість хворих із погано контрольованим гіпертиреозом, коли лікування, яке вони отримували, не завжди сприяло досягненню стійкого еутиреоїдного статусу перед операцією, зокрема це пацієнти, у яких визначали побічні ефекти тиреостатичної терапії – агранулоцитоз і гепатотоксичність.

Крім того, зафіксовано випадки, у яких лікувальний ефект не настав внаслідок застосування високих доз тіонамідів.

Серед пацієнтів були вагітні жінки та хворі із компресійним синдромом на фоні швидкого збільшення зобу. У науковій літературі є відомості про те, що у випадках погано контрольованого гіпертиреозу операції виконували після прискореної передопераційної підготовки [12,13].

Протокол прискореної передопераційної підготовки пацієнтів із гіпертиреозом наведено у фахових джерелах, він передбачає призначення комбінованої лікарської терапії з використанням тіонамідів або інших антиtireoїдних препаратів, бета-блокаторів, розчину Люголя, холестираміну, стероїдів аж до дня операції [12].

Встановлено, що швидке передопераційне лікування пацієнтів із погано контрольованим гіпертиреозом, частіше за хворобу Грейвса, є ефективним, безпечним і не має значущої різниці за результатами порівняно зі стандартним лікуванням [12].

Під час наших досліджень передопераційна підготовка, що тривала в середньому 10 днів до операції та здійснена під ретельним біохімічним і гормональним контролем, дала змогу стабілізувати стан пацієнтів, зменшити крововтрату та розміри щитоподібної залози, знизити операційні ризики та виконати хірургічне втручання з мінімальними ускладненнями.

Висновки

1. Хірургічне втручання є оптимальним методом для швидкого й остаточного контролю гіпертиреозу при хворобі Грейвса, багатовузловому токсичному зобі та токсичній аденомі. Для запобігання пізнім рецидивам при хворобі Грейвса та багатовузловому токсичному зобі доцільною є тотальна тиреоїдектомія.

2. Під час військових дій в Україні серед хворих на гіпертиреоз переважали пацієнти із хворобою Грейвса, більшість із них – тимчасово переміщені особи з окупованих територій і мешканці прифронтових міст. У більшості цих пацієнтів гіпертиреоз погано контрольований, тому їм терміново виконували тиреоїдектомію після протоколу швидкої передопераційної оптимізації.

3. Безпечне термінове хірургічне втручання при нестабільному перебігу хвороби Грейвса можливе за умови використання ефективних протоколів прискореної передопераційної підготовки, що полягає в комбінованій лікарській терапії з використанням тіонамідів, бета-блокаторів, розчину Люголя за схемою Пламмера, стероїдів.

Фінансування

Дослідження здійснено у рамках науково-дослідної роботи Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Відомості про авторів:

Саволук С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії та судинної хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8988-5866

Коваленко А. Є., д-р мед. наук, професор каф. хірургії та трансплантології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-0326-6421

Забронський А. В., аспірант каф. хірургії та судинної хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-0925-3928

Information about the authors:

Savoliuk S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery and Vascular Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kovalenko A. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery and Transplantology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Zabronskiy A. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgery and Vascular Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.



Сергій Саволук (Serhiy Savoliuk)
savoluk@meta.ua

References

1. Barczyński M. Current approach to surgical management of hyperthyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;65(2):124-31. doi: [10.23736/S1824-4785.21.03330-6](https://doi.org/10.23736/S1824-4785.21.03330-6)
2. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023;330(15):1472-83. doi: [10.1001/jama.2023.19052](https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052)
3. Usenko OY, Khomenko IP, Kovalenko AY, Halochka IP, Kovalchuk OI. [Stress-induced diseases of the thyroid gland in Ukraine during hostilities]. *Modern medical technology*. 2023;(3):31-6. Ukrainian. doi: [10.34287/MMT.3\(58\).2023.5](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.5)

4. Xu T, Zheng X, Wei T. Preoperative preparation for Graves' disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 23;14:1234056. doi: [10.3389/fendo.2023.1234056](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1234056)
5. Hall AJ, Topliss DJ. Medical and surgical treatment of thyroid eye disease. *Intern Med J*. 2022;52(1):14-20. doi: [10.1111/imj.15067](https://doi.org/10.1111/imj.15067)
6. Cohen O, Ronen O, Khaffif A, Rodrigo JP, Simo R, Pace-Asciak P, et al. Revisiting the role of surgery in the treatment of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(6):747-57. doi: [10.1111/cen.14653](https://doi.org/10.1111/cen.14653)
7. Gunn AH, Frisco N, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Kazaure HS. Patient-Reported Outcomes Following Total Thyroidectomy for Graves' Disease. *Thyroid*. 2022;32(1):54-64. doi: [10.1089/thy.2021.0285](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0285)
8. Liang JJ, Irizarry R, Victor LS, Hoepner LA, Chernichenko N. Post-operative Complications After Total Thyroidectomy for Patients With Graves' Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168(4):754-60. doi: [10.1177/01945998221108050](https://doi.org/10.1177/01945998221108050)
9. Song Z, Akhund R, Wu C, Wang R, Lindeman B, Fazendin J, et al. From routine to rescue: Thyroidectomy for life-threatening thyrotoxicosis. *World J Surg*. 2024;48(12):2892-8. doi: [10.1002/wjs.12312](https://doi.org/10.1002/wjs.12312)
10. Hedberg F, Falhammar H, Calissendorff J, Bränström R. Surgical outcome after thyroidectomy due to Graves' disease and Lugol iodine treatment: a retrospective register-based cohort study. *Endocrine*. 2024;85(1):272-8. doi: [10.1007/s12020-024-03708-4](https://doi.org/10.1007/s12020-024-03708-4)
11. De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. *Mo Med*. 2022;119(4):366-71.
12. Ross DS. Is the Risk of Thyroid Higher When Patient-Related Factors Delay Treatment of Hyperthyroidism, Or Is It Higher When Patients Undergo Thyroidectomy While Still Thyrotoxic? *Thyroid*. 2023;33(6):664-5. doi: [10.1089/thy.2023.0086](https://doi.org/10.1089/thy.2023.0086)
13. Kartal B, Dural AC, Aydin H, Sahbaz NA, Guzey D, Kaya A, et al. Comparison of urgent and elective thyroidectomy complications in Graves' disease. *Ann Ital Chir*. 2022;92:286-93.
14. Fazendin J, Zmijewski P, Allahwasaya A, McLeod C, Akhund R, Gillis A, et al. Surgical Treatment of Hyperthyroidism Can Be Performed Safely Before a Euthyroid State is Achieved. *Thyroid*. 2023;33(6):691-6. doi: [10.1089/thy.2022.0392](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0392)

Варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени нижньої кінцівки

В. І. Русин^{1,А}, Ф. М. Павук^{1,С,D,F}, М. І. Борсенко^{2,В}, Н. М. Попович^{1,2,Е}, В. В. Русин^{1,Е}

¹Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Україна, ²КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна

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

Ключові слова:

варикозна хвороба, варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени, велика підшкірна вена, рефлюкс крові, кроссектомія.

Keywords:

varicose veins, varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system, great saphenous vein, blood reflux, crossectomy.

Надійшла до редакції / Received: 03.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 18.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 29.04.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the
Creative Commons
CC BY-NC 4.0 license

Мета роботи – здійснити кількісний аналіз типів варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени (ВПВ) за джерелом рефлюксу для покращення результатів лікування пацієнтів із варикозною хворобою та запобігання рецидивам захворювання.

Матеріали і методи. Протягом 2018–2025 рр. у судинному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР (м. Ужгород) на лікуванні перебували 3000 пацієнтів із варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок. Варикоз у системі передньої додаткової ВПВ діагностовано у 111 (3,7 %) хворих. Критерій залучення до дослідження – варикозне розширення вен нижніх кінцівок із варикозом у системі передньої додаткової великої підшкірної вени, встановлене за допомогою ультразвукового дослідження поверхневих і глибоких вен ілеофemorального сегмента. Критерій виключення – діагностовані супутні тяжкі захворювання. При I типі варикозно змінена передня додаткова підшкірна вена впадає у ВПВ у верхній її третині, а при II типі варикозно змінений стовбур не пов'язаний із ВПВ.

Результати. У 49 (55,1 %) пацієнтів із I типом варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени визначено третій варіант, що відповідав класичній варикозній хворобі з одиничним розширенням ВПВ та її приток. У 31 (34,8 %) пацієнта виявлено максимальне розширення ВПВ, варикоз ВПВ у цих обстежених переходив у передню додаткову підшкірну вену, а дистальніше ВПВ не була розширена. При II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени в 13,6 % випадків джерелом рефлюксу були неспроможні пронизні вени з глибокої вени стегна, у 27,3 % – неспроможні пронизні вени, пов'язані з загальною стегною веною. Більше ніж у 59,1 % пацієнтів із варикозом у системі передньої додаткової великої підшкірної вени II типу джерело рефлюксу – пов'язаний ілеофemorальний басейн через пронизні вени нижньої сідничної вени.

Висновки. Оптимальним варіантом класифікації варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени є розподіл залежно від джерела рефлюксу. Якщо при I типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени класична флебектомія ВПВ, здійснена будь-яким способом, є ефективною, то при II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени обов'язково необхідна ліквідація пронизних вен, що є джерелом рефлюксу з ілеофemorального сегмента.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 108-114

Varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system of the lower limb

V. I. Rusyn, F. M. Pavuk, M. I. Borsenko, N. M. Popovych, V. V. Rusyn

Aim. In order to improve the results of the treatment of patients with varicose veins and to prevent the recurrence of the disease, a quantitative analysis of the types of varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein (GSV) system should be carried out according to the source of their reflux.

Materials and methods. In the vascular department of the Transcarpathian regional hospital named after A. Novak in Uzhhorod, we treated 3000 patients with varicose veins of the subcutaneous veins of the lower extremities in 2018–2025. Varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system were noted in 111 (3.7 %) patients. Inclusion criterion for the study: diagnosis of varicose veins of the lower extremities with varicose veins in the anterior accessory GSV system was established using ultrasound examination of the superficial and deep veins of the iliofemoral segment. Exclusion criterion: the presence of concomitant serious diseases. In type I, the varicosed anterior accessory great saphenous vein flows into the GSV in its upper third, and in type II, the varicosed trunk is not connected with the GSV.

Results. Among patients with type I varicose veins in the system of the anterior accessory great saphenous vein 49 (55.1 %) patients, variant 3 was observed, which corresponded to classical varicose disease with a single dilation of the GSV and its tributaries. The second place was taken by 31 (34.8 %) patients with maximum dila-

tion of the GSV, where the varicose GSV passes into the lateral vein, and distal to the GSV was not dilated. In type II varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system in 13.6 % of cases the source of reflux was incompetent perforating veins from the deep femoral vein, in 27.3 % – incompetent perforating veins connected to the common femoral vein. In more than 59.1 % of patients with type II varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system the source of reflux was the iliofemoral basin connected through the perforating veins of the inferior gluteal vein.

Conclusions. The optimal approach to the classification of varicose veins within the anterior accessory great saphenous vein system is based on the source of reflux. In the case of type I varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system, classical phlebectomy of the GSV is effective in any way. However, in the case of type II varicose veins in the anterior accessory great saphenous vein system, it is necessary to eliminate the perforating veins, which are the source of reflux from the iliofemoral segment.

Modern medical technology. 2025;17(2):108-114

Варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени (латеральний варикоз) – особливий варіант варикозної хвороби (ВХ). Від «звичайного» варикозного розширення вен його відрізняє наявність виражених варикозно розширених вен по передньо-латеральній поверхні стегна, а також те, що пацієнти не мають симптоматики, характерної венозній недостатності [1,2].

Варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени може бути пов'язаний з основними венозними стовбурами, що ускладнює його лікування [3,4]. Це становить особливу проблему для лікарів, оскільки діагностика та призначення оптимального лікування в такому разі часто ускладнені [5].

Діагностика та лікування варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени можуть бути складними через низку факторів. Один із головних – вихід істинного джерела рефлюксу крові, що зумовлює необхідність використання сучасних методів медичної візуалізації, як-от ультразвукового обстеження. Неточності під час діагностики можуть бути причиною недостатньо ефективного лікування та рецидиву захворювання [6,7]. Крім того, передні додаткові підшкірні вени часто включені в складні венозні мережі, що може ускладнити хірургічне втручання. Це обґрунтовує важливість комплексного підходу до діагностики, що передбачає аналіз клінічних симптомів і використання технологічних засобів для точного визначення локалізації та ступеня уражень вен [8,9].

Пацієнти найчастіше виражають занепокоєння з приводу косметичних дефектів і потенційного ризику ускладнень, і при цьому суб'єктивно, як правило, не мають неприємних відчуттів [10,11,12].

Варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени характеризується досить сприятливим клінічним перебігом, і якщо під час лікування цих пацієнтів використати оптимальну хірургічну тактику, то ризик рецидиву варикозної хвороби у них мінімальний [4,13].

З усіх розроблених нині класифікацій варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени найбільш поширеною є класифікація за Weber (1997), хоча в ній немає поділу за єдиною ознакою, а цифрові назви варіантів не зручні для запам'ятовування. Раніше в Україні під час класифікації варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени розрізняли три типи: стовбуровий, розсипний і проміжний [9,11].

Різні варіанти впадіння передньої додаткової підшкірної вени у велику підшкірну вену (ВПВ) та глибокі вени ілеофе-

морального сегмента нерідко є причиною помилок під час операції з приводу ВХ нижніх кінцівок, й одним із наслідків таких помилок є рецидив захворювання.

Мета роботи

Здійснити кількісний аналіз типів варикозу в системі передньої додаткової ВПВ за джерелом рефлюксу для покращення результатів лікування пацієнтів із варикозною хворобою та запобігання рецидивам захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Протягом 2018–2025 рр. у судинному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР (м. Ужгород) на лікуванні перебували 3000 пацієнтів із варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок. Варикоз у системі передньої додаткової ВПВ діагностовано у 111 (3,7 %) хворих. Критерій залучення до дослідження – варикозне розширення вен нижніх кінцівок із варикозом у системі передньої додаткової великої підшкірної вени, встановлене за допомогою ультразвукового дослідження поверхневих і глибоких вен ілеофemorального сегмента. Критерій виключення – діагностовані супутні тяжкі захворювання.

Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації, ухваленої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2016 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (1986 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та чинному законодавству України. Затверджено витягом з протоколу засідання Комісії з біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» № 6/21 від 08.02.2023 р. Перед обстеженням у лікувальному закладі всі пацієнти підписали стандартну інформовану згоду.

Під час ультразвукового обстеження пацієнтів із ВХ у положенні стоячи та лежачи оцінювали три аспекти патологічного кровотоку в поверхневій венозній системі: джерело рефлюксу, шляхи поширення рефлюксу та канали повернення рефлюксу в глибоку венозну систему. Залежно від джерела рефлюксу розрізняли типи варикозу в системі передньої додаткової ВПВ (табл. 1).

Таблиця 1. Типи варикозу в системі передньої додаткової ВПВ залежно від джерела рефлюксу

I тип	II тип
ВПВ	Пронизна вена задньолатеральної поверхні стегна
Ізольований варикоз у системі передньої додаткової ВПВ	Басейн глибокої вени стегна
Варикоз ВПВ до гирла розширеної передньої додаткової ВПВ	Басейн нижньої сідничної вени
Варикозне розширення ВПВ та передньої додаткової ВПВ (класична ВХ)	Басейн внутрішньої клубової вени

Таблиця 2. Розподіл хворих на варикоз у системі передньої додаткової ВПВ за СЕАР, n (%)

Клас СЕАР	Клінічна характеристика	Розподіл нижніх кінцівок за клінічними класами залежно від типу варикозу в системі передньої додаткової ВПВ	
		I тип, n = 89	II тип, n = 22
C2	Варикозно розширені підшкірні вени	85 (95,5 %)	11 (50,0 %)
C3	Набряк	1 (1,1 %)	1 (4,5 %)
C4	Шкірні зміни: гіперпигментація, екзема	3 (3,4 %)	3 (13,6 %)
C5	Загоєна трофічна виразка	–	6 (27,3 %)
C6	Активна трофічна виразка	–	1 (4,5 %)

При I типі варикозно змінена передня додаткова велика підшкірна вена впадає в ВПВ у верхній третині, а при II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени варикозно змінений стовбур не пов'язаний із ВПВ.

У таблиці 2 наведено клінічний розподіл хворих за міжнародною класифікацією СЕАР. У групі пацієнтів із I типом варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени не зафіксовано випадки декомпенсованої варикозної хвороби. При II типі латерального варикозу 7 (34,8 %) хворих мали ВХ на стадії декомпенсації.

Розподіл показників за критерієм Вілкоксона не відповідав нормальному закону, тому під час дослідження використали непараметричні методи статистичного аналізу. Для обрахунку абсолютних і відносних значень застосували пакет програм Microsoft Office Excel 2021 та Jamovi 2.3.28.

Результати

Обстежених поділили на дві групи за типами латерального варикозу, враховуючи зв'язок варикозу і ВПВ та зв'язок рефлюксу через неспроможні вени і глибокої венозної системи (табл. 3). У 89 (80,2 %) пацієнтів визначено I тип латерального варикозу, у 22 (19,9 %) – II тип.

При I типі варикозно змінена передня додаткова велика підшкірна вена впадає в ВПВ у верхній третині. Цей тип виявляють не менше ніж у 80 % пацієнтів із варикозом у системі передньої додаткової великої підшкірної вени. Клінічно цей тип може мати три варіанти:

1. перший – рефлюкс ізольований тільки латеральною притокою, виявлений у 10,1 % випадків; найбільш сприятливий варіант, що визначають на початкових стадіях захворювання (рис. 1);

2) другий – рефлюкс через остіальний клапан ВПВ поширюється по її стовбур, досягає гирла латеральної при-

токи та «заходить» в неї; як і в першому варіанті, рефлюкс дренується в пронизні вени латеральної поверхні гомілки – 34,8 % випадків;

3) третій – при тривалому перебігу варикозу виникає клапанна неспроможність ВПВ, клінічна картина аналогічна стандартній ВХ – 25,5 % випадків (рис. 2).

Вирізняють варіант, коли латеральна притока також впадає у ВПВ, однак на передній або латеральній поверхні стегна є пронизна (інколи їх кілька) вена, що «підживлює» надлишковий об'єм крові у варикозно розширений латеральний стовбур. Деколи при цьому варіанті пронизна вена в районі колінного суглоба з'єднує варикозно змінену латеральну притоку з басейном підколінної вени.

При II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени варикозно змінений стовбур не пов'язаний з ВПВ. Джерелом рефлюксу в цьому разі є пронизні вени, що з'єднують цю притоку з глибокою веною стегна або нижньою сідничною веною, потім – із внутрішньою клубовою веною на боці ураження (рис. 3).

Іноді при II типі виявляють диспластичну вену (або вени), що з'єднує варикозно змінену латеральну притоку з басейном глибокої вени стегна, нижньої сідничної вени або з басейном внутрішньої клубової вени. У цьому разі передня додаткова велика підшкірна вена забезпечує відтік з ураженої кінцівки. Під час ангіосканування спостерігають, що кровотік у латеральній вені спрямований інтракраніально.

З погляду ультразвукової діагностики, наведені варіанти обов'язково мають бути встановлені й описані в протоколі обстеження, інакше під час наступних хірургічних маніпуляцій пронизні вени (як джерело рефлюксу) можуть бути випадково пошкоджені. Це може спричинити значну кровотечу на операційному столі і/або в найближчому післяопераційному періоді. Крім того, не ліквідоване джерело рефлюксу при II типі варикозу в системі передньої додаткової ВПВ призводить

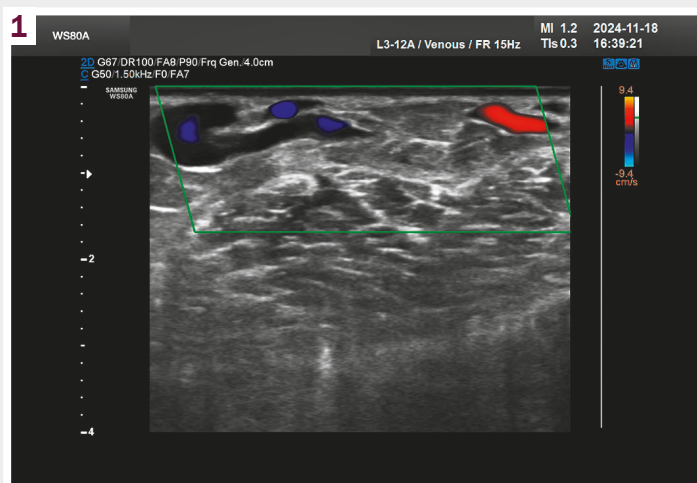


Рис. 1. Варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени. УЗДС вен нижніх кінцівок – ектазована латеральна підшкірна вена стегна.

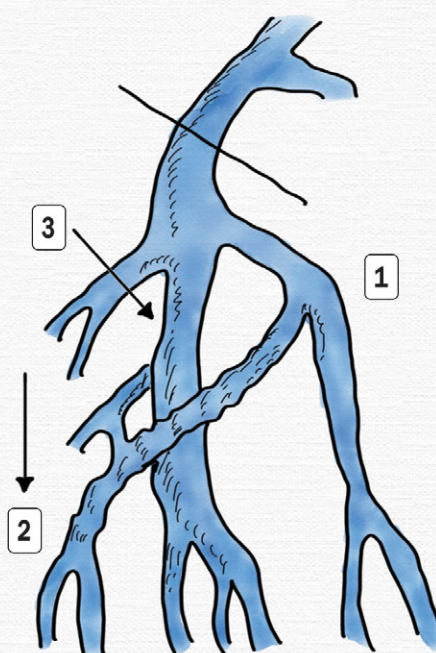


Рис. 2. Впадіння латеральної підшкірної вени стегна у ВПВ. **1:** ВПВ; **2:** латеральна підшкірна вена; **3:** стегнова вена.

до виникнення гострого варикотромбофлебіту, що також потребує відповідного лікування (рис. 4).

У 49 (55,1 %) пацієнтів із I типом варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени визначено третій варіант, що відповідав класичній варикозній хворобі з одиничним розширенням ВПВ та її приток. У 31 (34,8 %) пацієнта виявлено максимальне розширення ВПВ, варикоз ВПВ у цих обстежених переходив у передню додаткову підшкірну вену, а дистальніше ВПВ не була розширена. Зафіксовано лише 9 (10,1 %) випадків ізольованого варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени. Це здебільшого

пацієнти, у яких латеральна вена впадала у ВПВ нижче за неспроможний остіальний клапан, а вертикальний рефлюкс скидався безпосередньо у латеральну вену. Якщо в пацієнта визначено I тип варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени, йому доцільне виконання класичної флебектомії будь-яким способом.

При II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени в 13,6 % випадків джерелом рефлюксу були неспроможні пронизні вени з глибокої вени стегна, у 27,3 % – неспроможні пронизні вени, пов'язані з загальною стегною веною. Більше ніж у 59,1 % пацієнтів із варикозом

Таблиця 3. Розподіл варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени за зв'язком із ВПВ

Варіант	I тип латерального варикозу, n = 89		II тип латерального варикозу, n = 22		
1 варіант	9	10,1 %	Басейн глибокої вени стегна	3	13,6 %
2 варіант	31	34,8 %	Басейн нижньої сідничної вени	13	59,1 %
3 варіант	49	55,1 %	Басейн внутрішньої клубової вени	6	27,3 %

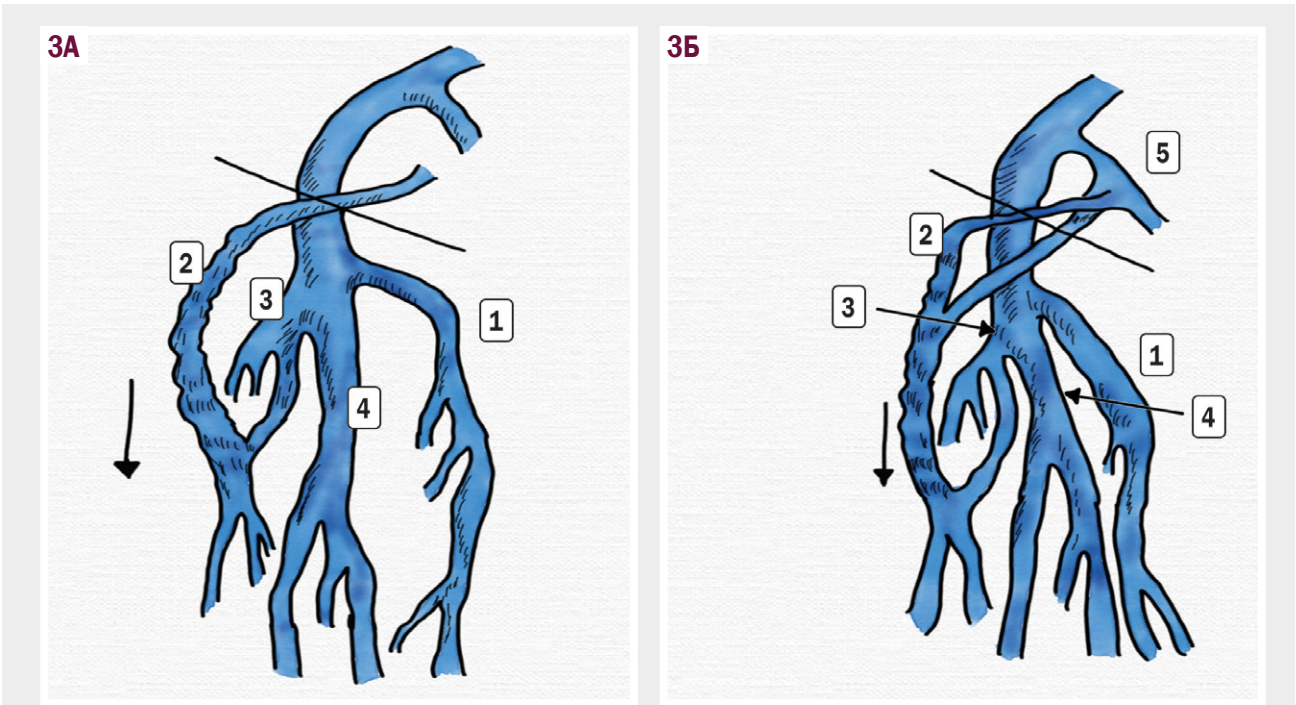


Рис. 3. Схема патології. **А:** джерело рефлюксу – пронизна вена глибокої вени стегна; **Б:** джерело рефлюксу – пронизна вена, що з'єднує нижню сідничну вену з басейном внутрішньої клубової вени. **1:** ВПВ; **2:** латеральна підшкірна вена; **3:** глибока стегнова вена; **4:** стегнова вена; **5:** внутрішня клубова вена.

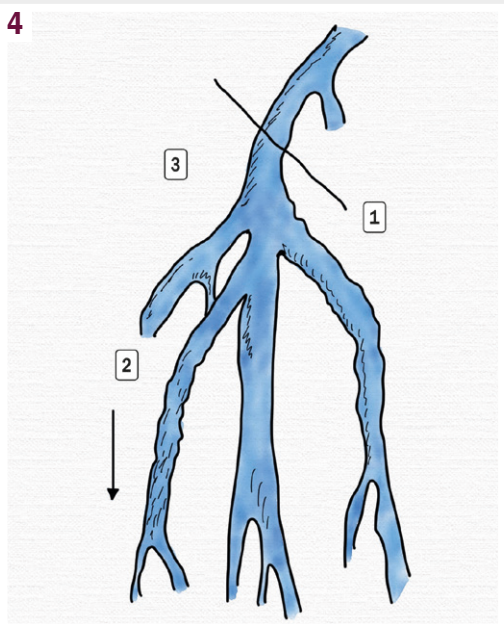


Рис. 4. Схема патології варикозу в системі передньої додаткової ВПВ через пронизну вену, що з'єднана з глибокою венозною системою.

у системі передньої додаткової великої підшкірної вени II типу джерело рефлюксу – пов'язаний ілеофеморальний басейн через пронизні вени нижньої сідничної вени. Наявність ВПВ по латеральній поверхні нижніх кінцівок визначають як атипові форми, що виявляють у 2–3 % випадків. При II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени обсяг оперативного втручання, зокрема ліквідація патологічного кровотоку пронизними венами та висічення конгломератів варикозного розширення вен, не може бути зменшений з мотивів досягнення кращого косметичного ефекту.

Обговорення

Передня додаткова підшкірна вена бере початок на зовнішній поверхні колінного суглоба, верхній третині гомілки, задній поверхні стегна та йде догори по медіальній, а потім по передній поверхні стегна, впадаючи у ВПВ на рівні її гирла або на 16–20 см дистальніше. Описано випадки, коли передня додаткова підшкірна вена впадала в нижні сідничні вени, вени передньої черевної стінки або окремим стовбуром у загальну стегнову вену, поруч з гирлом ВПВ [13].

Розрізняють варіанти впадіння передньої додаткової підшкірної вени у ВПВ, що нерідко є причиною помилок під час оперативних втручань з приводу ВХ нижніх кінцівок. Один із наслідків таких помилок – рецидив захворювання. Інколи *v. profunda ext.*, *v. epigastrica in.*, *v. circumflexa ilii superficialis* впадають у передню додаткову підшкірну вену безпосередньо і/або через неспроможні пронизні вени, а сама латеральна вена, своєю чергою, впадає у ВПВ. При такому анатомічному варіанті місце впадіння передньої додаткової великої підшкірної вени може бути прийняте за сафенофеморальне співгирло. Описано випадки, коли латеральна вена впадає в стегнову вену поблизу сафенофеморального співгирла [9, 11, 14].

За даними окремих авторів, на стегні в латеральній вені нараховують 10–12 пронизних вен, а на гомілці – 13–30. Як правило, у місцях впадіння великих бокових приток у латеральну підшкірну вену вона пов'язана з глибокими венами однією або кількома пронизними венами [11].

Відомо, що у хворих на варикоз у системі передньої додаткової великої підшкірної вени венозний відтік компенсований, немає ознак хронічної венозної недостатності, судом уночі, набряку, індурації. Пацієнти майже не мають суб'єктивних скарг. Разом із тим, під час цього дослідження у групі пацієнтів із II типом варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени зафіксовано 34,8 % випадків декомпенсації захворювання.

Варикозно розширена передня додаткова підшкірна вена може бути представлена одним або двома великими стовбурами. Нині розрізняють три основні різновиди патологічного розширення вен латеральної поверхні стегна – X-, Y- та S-подібні форми розгалуження. Найскладнішою є X-подібна форма розгалуження, коли визначають передні та задні відгалуження і на гомілці, й на стегні [10, 11].

У межах стегна задня гілка сполучається з системою глибоких вен, передня гілка через пронизні вени – із систе-

мою латеральних вен, що огинають стегнову кістку. У ділянці колінного суглоба розширені варикозні вени з'єднуються з підколінною веною. У межах гомілки задні гілки сполучаються через пронизні вени з системою малогомілкових вен, а передні гілки – з передньою великогомілковою та малогомілковою венами. Причиною варикозу в системі передньої додаткової підшкірної вени може бути затримка редукції передньої додаткової великої підшкірної вени або неспроможність клапанів зовнішньої стегнової вени [13, 15].

Критерієм успішного лікування варикозного розширення вен латеральної поверхні нижніх кінцівок є виявлення усіх зв'язків цих вен із глибокою венозною системою.

Критерієм визначення II типу варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени може бути компресійна проба (стиснення ВПВ у точці сафенофеморального співгирла), коли передня додаткова велика підшкірна вена спадається, за умови, що джерелом рефлюксу є ВПВ.

Висновки

1. Оптимальним варіантом класифікації варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени є розподіл залежно від джерела рефлюксу.

2. Якщо при I типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени класична флебектомія ВПВ, здійснена будь-яким способом, є ефективною, то при II типі варикозу в системі передньої додаткової великої підшкірної вени обов'язково необхідна ліквідація пронизних вен, що є джерелом рефлюксу з ілеофеморального сегмента.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Русин В. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна; лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України.

ORCID ID: 0000-0001-5688-9951

Павук Ф. М., канд. мед. наук, асистент каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6721-9806

Борсенко М. І., канд. мед. наук, лікар ультразвукової діагностики, лікар-хірург судинний, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-1607-5906

Попович Н. М., асистент каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; лікар-отоларинголог, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6162-0815

Русин В. В., д-р мед. наук, професор каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4854-0228

Information about the authors:

Rusyn V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Pavuk F. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Borsenko M. I., MD, PhD, Radiologist (Ultrasound), Surgeon of Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, Uzhhorod, Ukraine.

Popovych N. M., Assistant of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Surgeon of Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, Uzhhorod, Ukraine.
 Rusyn V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.



Федір Павук (Fedir Pavuk)
fedjapavuk111@gmail.com

References

1. Alozai T, Huizing E, Schreve MA, Mooij MC, van Vlijmen CJ, Wisselink W, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment modalities for anterior accessory saphenous vein insufficiency. *Phlebology*. 2022;37(3):165-79. doi: [10.1177/02683555211060998](https://doi.org/10.1177/02683555211060998)
2. Svidersky Y, Goshchynsky V, Migenko B, Pyatnychka O. Anterior accessory great saphenous vein as a cause of postoperative recurrence of veins after radiofrequency ablation. *J Med Life*. 2022;15(4):563-9. doi: [10.25122/jml-2021-0318](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0318)
3. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181-254. doi: [10.23736/S0392-9590.18.03999-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8)
4. Zulfiqar MK, Awais M, Javeed SJ, Naeem S, Waheed A, Khan R, et al. To assess short term outcomes of Ambulatory Selective Varices Ablation under local anesthesia in primary varicose veins. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(4):139-41. doi: [10.53350/pjmhs22164139](https://doi.org/10.53350/pjmhs22164139)
5. Alsaigh T, Fukaya E. Varicose Veins and Chronic Venous Disease. *Cardiology clinics*. 2021;39(4):567-81. doi: [10.1016/j.ccl.2021.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.06.009)
6. Abud B, Kunt AG. Midterm varicose vein recurrence rates after endovenous laser ablation: comparison of radial fibre and bare fibre tips. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32(1):77-82. doi: [10.1093/icvts/ivaa219](https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa219)
7. Vasudha S, Sabita P, Prakash GV, Nagamuneiah S, Ahmed Sheriff, Hima Bindu. A cross-sectional study of complications and management of varicose veins at SVRRGGH, tirupati. *J Evid Based Med Healthc*. 2021;8(23):1954-9.
8. Müller L, Debus ES, Karsai S, Alm J. Technique and early results of endovenous laser ablation in morphologically complex varicose vein recurrence after small saphenous vein surgery. *PLoS One*. 2024;19(10):e0310182. doi: [10.1371/journal.pone.0310182](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310182)
9. Fayyaz F, Vaghani V, Ekhtor C, Abdullah M, Alsubari RA, Daher OA, et al. Advancements in Varicose Vein Treatment: Anatomy, Pathophysiology, Minimally Invasive Techniques, Sclerotherapy, Patient Satisfaction, and Future Directions. *Cureus*. 2024;16(1):e51990. doi: [10.7759/cureus.51990](https://doi.org/10.7759/cureus.51990)
10. Baccellieri D, Ardita V, Carta N, Melissano G, Chiesa R. Anterior accessory saphenous vein confluence anatomy at the sapheno-femoral junction as risk factor for varicose veins recurrence after great saphenous vein radiofrequency thermal ablation. *Int Angiol*. 2020;39(2):105-11. doi: [10.23736/S0392-9590.20.04271-6](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04271-6)
11. Anuforo A, Evbayekha E, Agwuegbo C, Okafor TL, Antia A, Adabale O, et al. Superficial Venous Disease-An Updated Review. *Ann Vasc Surg*. 2024;105:106-24. doi: [10.1016/j.avsg.2024.01.009](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.01.009)
12. Chen T, Liu P, Zhang C, Jin S, Kong Y, Feng Y, et al. Pathophysiology and Genetic Associations of Varicose Veins: A Narrative Review. *Angiology*. 2024;33197241227598. doi: [10.1177/00033197241227598](https://doi.org/10.1177/00033197241227598)
13. Gwozdz A, Kavallieros K, Turner B, Stoughton J, Davies A. Exploring patterns of recurrent varicose veins after surgery (REVAS): A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2025;13(2):102081. doi: [10.1016/j.jvsv.2024.102081](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.102081)
14. Pyne R, Shah S, Stevens L, Bress J. Lateral Subdermic Venous Plexus Insufficiency: The Association of Varicose Veins with Restless Legs Syndrome and Nocturnal Leg Cramps. *J Vasc Interv Radiol*. 2023;34(4):534-42. doi: [10.1016/j.jvir.2022.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.12.019)
15. Welch HJ. Combined treatment of the anterior accessory saphenous vein and the great saphenous vein. *Vasc Endovasc Rev*. 2022;5:e01. Available from: <https://verjournal.com/combined-treatment-of-the-anterior-accessory-saphenous-vein-and-the-great-saphenous-vein/>

Psoriasis associated with pruritus: variability of clinical manifestations spectrum, correlation analysis of psychopathological symptoms and their impact on quality of life

H. I. Makurina^{id} A,C,E,F, L. O. Horodokina^{id} A,B,C,D, O. A. Ryzhov^{id} C

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:

psoriasis, pruritus, quality of life, psychopathological features.

Ключові слова:

псоріаз, свербіж, якість життя, психопатологічні особливості.

Надійшла до редакції /
Received: 24.12.2024

Після доопрацювання /
Revised: 27.02.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 18.03.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

The aim of the study is to determine the clinical and anamnestic characteristics of pruritus in psoriasis, as well as to analyse the spectrum of psychopathological symptoms and their impact on the quality of life in this cohort of individuals.

Materials and methods. The main group included patients with psoriasis accompanied by pruritus of varying intensity ($n = 15$) and patients with dermatosis without active pruritus ($n = 15$). The severity of skin lesions, intensity of itching, psychopathological aspects, and their impact on quality of life were assessed using questionnaires and psychodiagnostic methods.

Results. The area of skin lesions in both groups was assessed by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI): for the main group, the median was 9.2 (7.5; 10.1), for the comparison group – 7.05 (5.95; 8.40), which demonstrated a statistically significant difference ($p < 0.05$). The intensity of pruritus assessed by visual analogue scale was significantly higher in the main group ($\text{mean } 5.60 \pm 0.21$) compared to the comparison group (1.90 ± 0.27). Correlation analysis revealed that for patients with pruritus, obsessive-compulsive symptoms ($r = 0.92$, $p < 0.05$) play the greatest role in the psychopathological aspect of the disease, while in patients without pronounced itching, symptoms of interpersonal sensitivity dominated ($r = 0.97$, $p < 0.05$). The main group of patients with psoriatic skin lesions associated with pruritus demonstrated a moderate impact on their life activities with a median of 9.5 (9.5; 16.5). Those respondents with only dermatosis rated the impact on quality of life as slight discomfort – 3.0 (2.5; 5.5).

Conclusions. Patients with psoriasis accompanied by severe pruritus, with a predominance of plaque form, have a more severe course of dermatosis, which is manifested by a higher PASI compared to patients with psoriasis without active itching. The psychodiagnostic assessment demonstrates the greatest influence of the group of obsessive-compulsive symptoms in the main group. The identified peculiarities of itching influence necessitate a better diagnosis of the pruriginous component and changes in approaches to personalized therapy for this group of patients.

Modern medical technology. 2025;17(2):115-123

Псоріаз, асоційований зі свербіжем: варіабельність спектра клінічних проявів, кореляційний аналіз взаємозв'язків психопатологічних симптомів та їхній вплив на якість життя

Г. І. Макуріна, Л. О. Городокіна, О. А. Рижов

Мета роботи – визначити клініко-анамнестичні характеристики свербіжу при псоріазі, а також проаналізувати спектр психопатологічних симптомів та їхній вплив на якість життя у цих пацієнтів.

Матеріали і методи. До основної групи увійшли пацієнти з псоріазом, що супроводжувався свербіжем різної інтенсивності ($n = 15$), та пацієнти з дерматозом без активного свербіжу ($n = 15$). Оцінювання тяжкості уражень шкіри, інтенсивність свербіжу, психопатологічні аспекти та їхній вплив на якість життя оцінювали за допомогою анкетування та шляхом застосування клініко-психодіагностичних методик.

Результати. Площу ураження шкіри в обох групах визначали за індексом PASI: в пацієнтів основної групи медіана становила 9,2 (7,5; 10,1), групи порівняння – 7,05 (5,95; 8,40), відмінності статистично значущі ($p < 0,05$). Інтенсивність свербіжу, оцінена за допомогою візуальної аналогової шкали, значно більша в основній групі (середнє значення – $5,60 \pm 0,21$) щодо показника групи порівняння ($1,90 \pm 0,27$). Кореляційний аналіз показав: для пацієнтів із свербіжем найбільшу роль у психопатологічному аспекті захворювання відіграють obsесивно-компульсивні симптоми ($r = 0,92$, $p < 0,05$), а в пацієнтів без виразного свербіжу домінували симптоми інтерперсональної сенситивності ($r = 0,97$, $p < 0,05$). В основній групі хворих, котрі мали псоріатичні ураження шкіри, асоційовані з свербіжем, визначено його помірний вплив на життєдіяльність (медіана – 9,5 (9,5; 16,5)). Респонденти, які мали лише дерматоз, оцінили вплив на якість життя в межах незначного дискомфорту – 3,0 (2,5; 5,5).

Висновки. У хворих на псоріаз, що супроводжується виразним свербіжем, у разі превалювання бляшкової форми зафіксовано тяжчий перебіг дерматозу, що виявили за вищим індексом PASI порівняно з пацієнтами з псоріазом без активного свербіжу. Психодіагностичне оцінювання дало змогу встановити в основній групі обстежених найбільший вплив комплексу obsесивно-компульсивних симптомів. Визначені особливості впливу свербіжу зумовлюють доцільність ретельнішої діагностики прurigінозного компонента та зміни підходів до персоніфікованої терапії цієї групи осіб.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 115-123

Psoriasis belongs to the group of chronic inflammatory dermatoses characterized by fairly recognizable clinical manifestations in the form of papular lesions with silvery-white scaling on the surface. Although research on this disease has always been a subject of lively debate among scientists in different historical periods, this dermatosis is still considered a systemic process that is not limited to skin lesions [1].

Cardiovascular pathology, musculoskeletal impairments, intestinal disorders and endocrine dysfunction are the most common conditions that make up the comorbidity halo for psoriatic disease [2,3,4]. However, among the above nosologies, mental disorders continue to be one of the most significant comorbidities. The study by T. L. Hedemann et al. demonstrates a higher prevalence of symptoms of depression, anxiety, and suicidal ideation in patients with psoriasis than in the general population [5]. The “skin-brain” interaction becomes especially relevant in the conditions of the stay of patients, both civilian and military contingent, in the front-line territories. This aspect is of particular importance in circumstances of constant stress and psychological strain.

On the other hand, next to the already known pathological conditions, new nosological units are beginning to appear, which can potentially affect the course of the main dermatosis. An example of this can be the phenomenon of itching, which goes beyond the scope of a routine symptom or just a subjective feeling and acquires the meaning of an independent phenomenon in the modern context. Thus, according to the task force of the European Academy of Dermatology and Venereology, chronic pruritus should be considered as an independent disease with functional and structural pathology of the skin and nervous system [6]. This thesis changes approaches to understanding itching, both within an autonomous condition and associated with dermatoses.

Psoriasis in the classical sense does not belong to the types of skin lesions accompanied by unbearable itching, obviously inferior to manifestations of lichen planus, atopic dermatitis, or mycosis fungoides. However, taking into account our own experience and the latest reviews of other representatives of the dermatological community, an emphasis is being formed on itching, which significantly affects the course of psoriasis, the quality of life, and the psycho-emotional background of patients. Therefore, there are many questions about whether itching in psoriasis is an independent “player” among other comorbid conditions, or only a subjective reflection of the action of exogenous or endogenous triggers, the degree of inflammation. In addition to the direct impact on the clinical manifestations of dermatosis, which are characterized by active keratinization and the appearance of excoriations, itching, regardless of the causal state, can be associated with changes in the mental status of patients. Such pruriginous aggravation objectively contributes to more frequent registration of depressive, and anxiety condi-

tions, disorders of the obsessive-compulsive spectrum, or sleep disturbances [7,8].

Psoriasis and pruritus, as separate nosological categories, are already characterized by specific clinical manifestations and can have a significant impact on the mental health of patients. At the same time, their synergistic interaction requires a review of traditional approaches to the assessment of not only skin lesions but also the psychopathological changes that may accompany these conditions. Establishing the relationship between psoriasis, pruritus, and psychiatric disorders is a dynamic process and may require individualized management taking into account all aspects of the disease to achieve optimal results in therapy.

Therefore, it is important to determine the role of itching in psoriasis, its potential not only clinical but also psychoemotional and social burden for patients, as well as the impact on adaptive capacity, and quality of life.

Aim

The aim of this work is to determine the clinical and anamnestic characteristics of pruritus in psoriasis, as well as the analysis of the spectrum of psychopathological symptoms and their impact on the quality of life in this cohort of individuals.

Materials and methods

The study was conducted on the basis on the Department of Dermatology and Venereology and Aesthetic Medicine of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Medical Educational and Scientific Center “University Clinic” and the Regional Dermatovenereological Treatment and Diagnostic Center of the “Regional Infectious Clinical Hospital”. The first step before conducting clinical and psychopathological diagnosis was obtaining consent from patients to participate in this study, in accordance with the moral and ethical norms of the IGH/GCP, and the Declaration of Helsinki (1964 with additions in 1975, 1983, 1989, 1996, and 2000), European Convention on Human Rights and biomedicine and legislation of Ukraine. The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University gave permission to conduct the study, protocol No. 5 dated by May 22, 2024.

The next step was the clinical verification of the diagnosis of “Psoriasis” in 30 people with an emphasis on the presence/absence of pruritus. It was the last sign that became decisive for the further antagonistic distribution of the contingent of patients into groups: patients with skin lesions associated with itching ($n = 15$) and patients with only manifestations of dermatosis without a clinically significant pruriginous accent ($n = 15$). The area and severity of skin lesions were assessed using the PASI

index (Psoriasis Area and Severity Index; T. Fredriksson et al., 1978) with the calculation of the median (Me), lower and upper quartiles (Q1; Q3) [9].

The intensity of pruritus was assessed using a 10-point visual analog scale (VAS; N. Q. Phan et al., 2012. E. Verwey et al., 2019) questionnaire with a range of values from its absence (index 1) to maximum manifestation (index 10) [10,11]. The profile of psychopathological symptoms was determined using a symptomatic questionnaire SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised; L. Derogatis et al., 1994) [12]. This tool allows to systematize and define a psychopathological group of symptoms taking into account the following scales: somatization (SOM), obsessive-compulsiveness (O-C), interpersonal sensitivity (INT), depression (DEP), anxiety (ANX), hostility (HOS), phobic anxiety (PHOB), paranoid ideation (PAR) and psychoticism (PSY). The value of the strength of the correlation was estimated according to the Chaddock scale: "0.00–0.29" – negligible; "0.30–0.49" – weak; "0.50–0.69" – moderate; "0.70–0.89" – strong; "0.90–1.00" – very strong. In addition to the isolated assessment of the above-mentioned scales, a comprehensive quantitative measure, the Global Severity Index (GSI), was analyzed to evaluate the overall severity of the listed symptom groups.

When evaluating the standardized questionnaire DLQI (Dermatology Life Quality Index; A. Y. Finlay et al., 1994), the dermatological quality of life index is determined, taking into account the following distribution of the obtained points: 0–1 – no effect at all on the patient's life; 2–5 – minor effect; 6–10 – moderate effect; 11–20 – very large effect; 21–30 – extremely large effect [13].

Statistical processing of the obtained results is carried out on a personal computer in the program "Statistica® for Windows 13.0" (StatSoft Inc., license No. JПZ804I382130ARCN10-J).

Results

The main group was represented by 15 people with a clinically verified diagnosis of psoriasis, taking into account classic lesions on the skin, accompanied by pruritus of varying intensity. The gender distribution of patients in this group was represented by the predominance of men – 80 % ($n = 12$), while women accounted for 20 % ($n = 3$). The age indicators in the studied group ranged from 30 to 60 years, the average value was 47.2 ± 2.3 and 37.7 ± 5.4 in men and women, respectively.

The entire studied sample of patients has manifestations of vulgar plaque psoriasis with a median index PASI 9.2 (7.5; 10.1). In 40 % of patients, clinical and radiological criteria allowed to verify the diagnosis of arthropathic psoriasis. About the feeling of pruritus, the majority of patients articulated a complaint about this feeling already at the first clinical examination, the level of concern was not inferior to the intensity of the lesion on the skin. Separately, it is worth citing the results regarding the patients' description of this feeling.

Thus, in addition to the classical definition of "pruritus", the following synonyms were registered: "itching", "burning", and "tingling". The manifestation of itching was most often associated in patients with the beginning of an exacerbation, focusing specifically on the areas of psoriatic rash within the chest (80.0 %), back (66.7 %), upper and lower extremities (86.7 %), scalp (33.3 %). The

diurnal dynamics of this phenomenon are also noted, the majority of patients (60.0 %) reported a pronounced intensity of itching in the evening and at night, and 4 people from this sample had severe difficulties falling asleep, 2–3 times waking up during the night with the inability to fall asleep again quickly in sleep and disturbance of daytime activity. Furthermore, in addition to the direct presence of an inflammatory process on the skin, 73.3 % ($n = 11$) of patients attributed the increase in the intensity of itching to previous active stress. The presence of itching in areas of intact skin or during the period of remission in this cohort of individuals was not determined.

The comparison group is represented by patients with skin lesions corresponding to the clinical manifestations of psoriatic disease but without any active concern about the pruritus or its equivalents. Both groups are comparable in terms of gender and age distribution. Thus, in persons with isolated skin manifestations, men also made up the vast majority ($n = 11$, 73.3 %), and the female gender represented 26.7 % ($n = 4$). Age ranges range from 37 to 63 years, with a mean of 49.5 ± 2.8 for males and 47.0 ± 4.7 for females. The area of skin lesions and the degree of severity of the existing changes is 7.05 (5.95; 8.40) according to the PASI index. This feature shows a statistically significant difference when comparing both groups ($p < 0.05$).

Analysing the clinical manifestations in the patients of the studied sample, we have similar characteristics of the clinical form to the main group – the predominant manifestations of vulgar plaque psoriasis, while the criteria of arthropathic changes are present in only 20 % of patients. During the period of the study, these episodes of exacerbation in this cohort of individuals were not accompanied by significant complaints of subjective discomfort in the form of pruritus of the skin. However, 53.3 % of patients reported that during their lifetime they had pruriginous episodes in association with an active course of dermatosis. Thus, to understand the clinical homogeneity of both groups, it is worth emphasizing the defining difference, that is, the presence of itching.

Therefore, when assessing the intensity of itching, the most practical diagnostic tool was used – a visual analog scale with an emphasis on determining the average intensity of itching during the last day and the strongest degree of intensity of this sensation during a similar period. The average indicator of the severity of itching according to the VAS for the first group was 5.60 ± 0.21 , for the second – 1.90 ± 0.27 , and the criterion for the maximum degree of intensity of this sensation was 6.30 ± 0.55 and 2.07 ± 0.31 in the relevant samples (Fig. 1,2). Interpreting the obtained data, pruritus in patients of the main group meets the criteria of a moderate sensation and is significantly more pronounced in comparison with the group of patients with only skin lesions ($p < 0.0001$).

The presence of both an isolated skin lesion and comorbidity due to pruritus have an impact on the mental state of this cohort of patients. That is why the assessment of psychopathological symptoms in such persons is an important step. As can be seen from Table 1, patients with psoriasis and pruritus have a higher GSI score, unlike the comparison group, with a significant effect on the value of this criterion for most groups of psychopathological symptoms, except hostility and paranoid ideation.

According to the data presented in Table 2, the leading indicators affecting the severity of psychopathological mani-

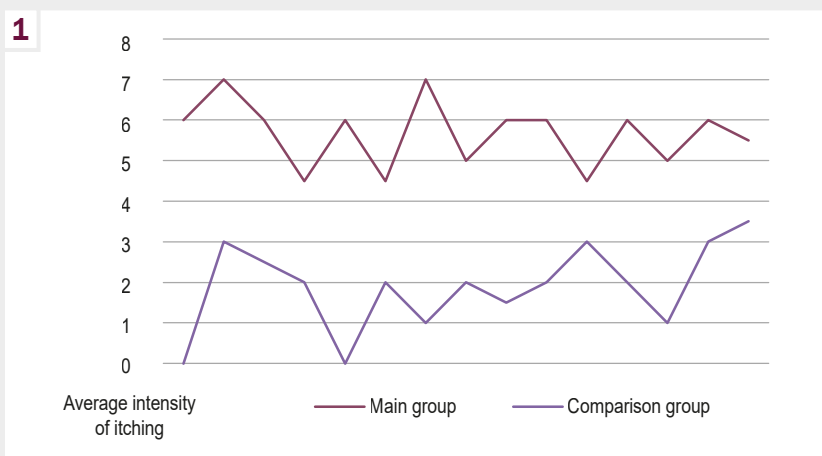


Fig. 1. The indicator of the average intensity of itching among patients of the main and the comparison group according to the data of the assessment of the visual analog scale.

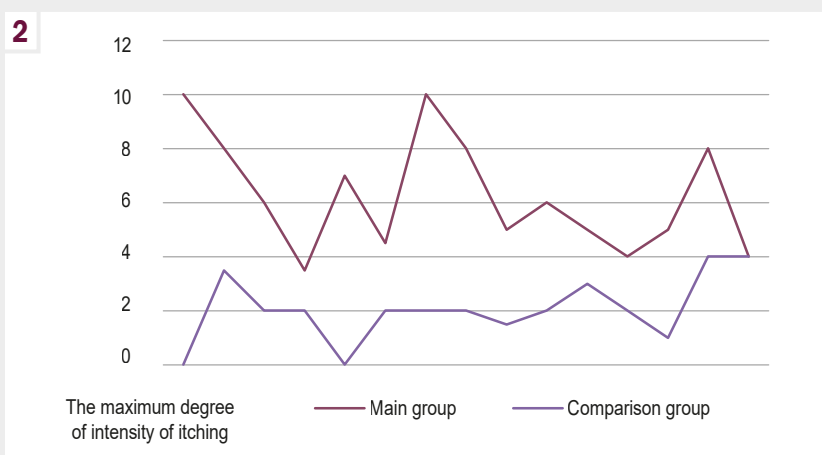


Fig. 2. The indicator of the maximum degree of itching among patients of the main and the comparison group according to the data of the assessment of the visual analog scale.

festations in patients with psoriasis in association with pruritus, at the level of functional connection, are obsessive-compulsive symptoms ($r = 0.92$, $p < 0.05$), while the following features have a strong correlation: depression ($r = 0.87$, $p < 0.05$), paranoid ideation ($r = 0.85$, $p < 0.05$), psychoticism ($r = 0.83$, $p < 0.05$), hostility ($r = 0.78$, $p < 0.05$), anxiety ($r = 0.78$, $p < 0.05$), phobic anxiety ($r = 0.73$, $p < 0.05$) and interpersonal sensitivity ($r = 0.74$, $p < 0.05$). Symptoms of somatization are less crucial, but still with a moderate strength of correlation ($r = 0.64$, $p < 0.05$). In general, for the main group, the trend of reliable involvement to a greater or lesser degree of all groups of psychopathological symptoms in the involvement of the psychopathological aspect of the course of dermatosis with a pruriginous component became decisive.

At the same time, the comparison group with skin lesions without active itching showed less variability in dominant psychopathological symptoms. Analysing the obtained data from Table 3, very strong correlation strength with GSI is demonstrated by signs of interpersonal sensitivity ($r = 0.97$, $p < 0.05$) and strong by depression ($r = 0.89$, $p < 0.05$), phobic anxiety

($r = 0.89$, $p < 0.05$) and anxiety ($r = 0.87$, $p < 0.05$). As among individuals with dermatosis and pruritus, only moderate effects of somatization are present in patients with isolated skin changes ($r = 0.69$, $p < 0.05$).

The variability in the assessment of the quality of life in this cohort of individuals is presented as follows. Thus, the main group of patients with psoriatic skin lesions associated with itching demonstrates a moderate impact on vital activities with a median of 9.5 (9.5; 16.5). Those respondents with only dermatosis rated the impact on quality of life as slight discomfort – 3.0 (2.5; 5.5). As you can see, pruritus objectively creates an additional burden in terms of the daily high-quality functioning of a person ($p < 0.0001$).

Thus, the analysis of both groups of patients reflects the multicomponent nature of the interaction between dermatosis and pruritus, including clinical and psychological basis. The use of the visual analog scale and DLQI brings the practitioner closer to attempting to objectify pruritus as a separate condition and assess the level of clinical discomfort. On the other hand, the involvement of SCL-90-R allows us to determine the range and severity of

Table 1. Comparison of average indicators of psychopathological symptoms by subscales in study groups

SCL-90-R	Main group	Comparison group	p-criteria
SOM	1.21 ± 0.71	0.70 ± 0.36	<0.05
O-C	1.01 ± 0.43	0.56 ± 0.19	<0.05
INT	0.98 ± 0.49	0.58 ± 0.30	<0.05
DEP	0.91 ± 0.57	0.49 ± 0.51	<0.05
ANX	1.15 ± 0.59	0.42 ± 0.32	<0.05
HOS	1.10 ± 0.85	0.83 ± 0.65	>0.05
PHOB	0.47 ± 0.45	0.17 ± 0.24	<0.05
PAR	0.77 ± 0.70	0.47 ± 0.28	>0.05
PSY	0.65 ± 0.52	0.30 ± 0.24	<0.05
GSI	0.94 ± 0.46	0.51 ± 0.26	<0.05

Table 2. Matrix of correlations of psychopathological symptoms of the main group

Parameter	SOM	O-C	INT	DEP	ANX	HOS	PHOB	PAR	PSY
SOM	1	–	–	–	–	–	–	–	–
O-C	0.57*	1	–	–	–	–	–	–	–
INT	0.20	0.61*	1	–	–	–	–	–	–
DEP	0.43	0.69*	0.83*	1	–	–	–	–	–
ANX	0.35	0.81*	0.50	0.54	1	–	–	–	–
HOS	0.45	0.68*	0.84*	0.87*	0.37	1	–	–	–
PHOB	0.39	0.72*	0.58*	0.51	0.89*	0.42	1	–	–
PAR	0.49	0.72*	0.75*	0.92*	0.42	0.91*	0.42	1	–
PSY	0.43	0.89*	0.61*	0.63*	0.69*	0.72*	0.63*	0.78*	1
GSI	0.64*	0.92*	0.74*	0.87*	0.78*	0.78*	0.73*	0.85*	0.83*

*: valid values ($p < 0.05$).**Table 3.** Matrix of correlations of psychopathological symptoms of patients in the comparison group

Parameter	SOM	O-C	INT	DEP	ANX	HOS	PHOB	PAR	PSY
SOM	1	–	–	–	–	–	–	–	–
O-C	0	1	–	–	–	–	–	–	–
INT	0.66*	0.31	1	–	–	–	–	–	–
DEP	0.67*	0.22	0.80*	1	–	–	–	–	–
ANX	0.56*	0.62*	0.89*	0.57*	1	–	–	–	–
HOS	0.41	0.05	0.29	0.80*	0.02	1	–	–	–
PHOB	0.34	0.67*	0.86*	0.75*	0.86*	0.34	1	–	–
PAR	-0.10	-0.20	0.26	0.57*	-0.10	0.66*	0.34	1	–
PSY	-0.30	-0.10	0.15	0.45	-0.15	0.56*	0.33	0.97*	1
GSI	0.69*	0.40	0.97*	0.89*	0.87*	0.46	0.89*	0.30	0.20

*: valid values ($p < 0.05$).

psychopathological symptoms. This approach contributes to the possibility of individualizing the management of dermatosis against the background of a comprehensive assessment of the patient's general condition.

Discussion

Pruritus is not a pathognomonic sign of psoriasis, but in the modern dermatological discourse, its influence on both the course of dermatosis and the quality of life of patients is recognized as being underestimated. A survey by the National Psoriasis Foundation showed striking data: more than a third of respondents had never been asked about itching or pain associated with the underlying dermatosis [14]. At the same time, the prevalence of pruritus in such patients is not uncommon, with data fluctuating depending on the population. In some studied samples, the frequency of this phenomenon registration is from 60 % to 90 % [15,16].

Of course, clinical and demographic features should be taken into account when assessing this condition. The female population also became dominant (60.5 %) for the presence of moderate to severe pruritus in the study by R. Sommer et al. [17]. Whereas in our work, men are the predominant contingent in both groups. This may be due to social conditions and migration processes during martial law.

It is worth emphasizing the correlation between the severity of the course of dermatosis and its clinical manifestations with the presence and intensity of pruritus. According to S. H. Morariu et al., the manifestation of itching was more often observed in the studied group in patients with manifestations of plaque psoriasis (88.69 % of cases) with a total median PASI index of 7.00 (5.51; 9.48), pointed out the reliable dependence of the presence of this phenomenon and the degree of involvement skin to the pathological process [18]. The presence of this clinical form and the spread of the pathological process on the skin can potentially act as predictors of the need for evaluation and analysis of itching in patients with psoriasis [17,19]. The results we obtained are comparable both in terms of absolute dominance of vulgar plaque psoriasis among clinical forms of dermatosis and in terms of statistically significant difference of PASI in the main group and the comparison group.

In general, as in our research, complaints of itching are most often associated with the appearance of efflorescences on the limbs, trunk, and scalp. In this study, complaints about the appearance of rash elements both without and in combination with itching in the genital area were not recorded, nevertheless, it is not necessary to ignore this anatomical area both during the collection of anamnesis and during the clinical examination. Thus, the study by P. Watchirakaeyoon et al. demonstrates that in cases of genital psoriasis, subjective sensations in the form of itching, tingling/burning, and pain are quite significant, which negatively affects the daily activities of people with this problem, including manifestations of sexual dysfunction [20].

It is quite difficult to unify the characteristics of itching as a phenomenon, taking into account the individuality of the sensory experience of each patient. Nevertheless, the sensation of pruritus in psoriasis in most cases, both in our study and in

the works of other scientists, is limited to areas of the affected skin, fluctuating in intensity during the day with an increase in the evening/night and stress aggravation [18,21]. Different synonyms are used by patients to describe this symptom: "discomfort", "burning" or "tingling", which further complicates the systematization of itching as a separate independent process. However, with palmoplantar lesions, patients described this sensation as painful and deep [22].

The concept of alexithymia as difficulties with expressing one's feelings is considered to a greater extent in the context of psychogenic pruritus [23]. However, the understanding of this condition in the case of the appearance of itching in chronic inflammatory dermatoses in patients with disorders of the psychopathological profile requires a deeper analysis. Tsiori S. et al. indicate that patients with psoriasis and alexithymia are six times more likely to receive higher scores on one of the psychopathology scales than patients without this phenomenon [24].

Considering the heterogeneity of the above-mentioned characteristics, the objectification of itching remains an important issue. The simplest, in our opinion, but the valid method of its assessment remains the visual analog scale. Thus, in this study, a statistically significant difference is determined according to the indicators of this scale among the subjects of the main and comparison groups. It allows not only to evaluate of the severity of pruritus but also to control its intensity during the dynamic curation of the patient.

Psychopathological comorbidity, in terms of depression, anxiety, or dysmorphophobia, has a pronounced effect on the course of dermatosis both in the presence and in the absence of a pruriginous component [2,25,26]. Studies evaluating the variability of psychopathological symptoms based on SCL-90-R data are quite limited. The main array of scientific works is dedicated to the comparison of cohorts of people without dermatosis and with clinically significant changes in the skin represented by psoriatic efflorescences. So, according to X. Li et al., patients with psoriasis showed higher rates of depression, anxiety, obsessive-compulsive states, somatization, interpersonal relationships, and sensitivity, with no difference in paranoid ideation and psychoticism phenomena between the studied groups [27].

In our study, the division into groups was not based on the principle of presence / absence of skin lesions but based on the dominance of pruritus. Accordingly, when comparing both groups according to the subscales of existing distress, as can be seen from *Table 1*, the influence of all symptoms, except for hostility and paranoid ideation, is statistically significant. GSI scores among a sample of patients with dermatosis associated with pruritus are quite variable. Gupta et al., in addition to the emphasis on depressive components, indicate that the intensity of itching is inversely proportional to the obsessive-compulsive spectrum of symptoms and manifestations of phobic anxiety [28].

This can be explained by the fact that patients with moderate itching focus more on intrusive thoughts or, for example, anxiety about surrounding events, than those in whom itching reaches the highest intensity. According to the data of R. Conrad et al. in psoriasis, the general symptom severity index showed higher rates of emotional distress, anxiety, and depression, and the

latter became the only significant predictor of the severity of pruritus [29].

According to our data obtained in the course of calculating the correlation between individual groups of symptoms and the general index of severity for the first group, obsessive-compulsive phenomena ($r = 0.92$, $p < 0.05$) are the most significant in the psychopathological aspect of the course of dermatosis with itching. This thesis confirms the importance of the obsessive urge to scratch, which creates an additional burden in the clinical course of psoriasis, as well as the psycho-emotional adaptation of the patient. Whereas for patients in the group with only dermatosis and no pronounced itching, the leading role belongs to the symptoms of interpersonal sensitivity ($r = 0.97$, $p < 0.05$). The presence of skin lesions directly affects difficulties in social interaction and complicates career development, and intimate relationships, which ultimately leads to the formation of negative identification. According to the research results, a clear connection between the presence of psoriasis and the prevalence of stigmatization is also confirmed, taking into account socio-gender prerequisites [30,31].

Looking at the internal correlation between groups of symptoms in the respondents of the main group, attention is drawn to the strong correlation between obsessive-compulsive symptoms and anxiety ($r = 0.81$, $p < 0.05$) and psychoticism ($r = 0.89$, $p < 0.05$). Anxiety is a known trigger for obsessive phenomena and compulsions, including those associated with itching, demonstrating a direct dependence. The relationship with the scale of psychoticism, taking into account clinical observations, indicates on the one hand the avoidant behaviour of respondents with itching, on the other – their unwillingness to fill in forms with emotional, sensitive, and cognitive introspection. Patients without a potential subjective trigger in the form of pruritus do not have a significant correlation with most symptoms except phobic anxiety ($r = 0.67$, $p < 0.05$) and anxiety ($r = 0.62$, $p < 0.05$) with average values of such interaction.

The strong correlation between interpersonal sensitivity and symptoms of depression is indicative ($r = 0.83$, $p < 0.05$) and phobic anxiety ($r = 0.84$, $p < 0.05$) in patients of the main group. In our opinion, the basis of this relation is social stigmatization, vulnerability, and changes in interpersonal interaction among patients with psoriasis burdened by pruritus, which in turn leads to impaired adaptation, and irrational avoidance behaviour with manifestations of a depressive component. The latter, according to the psychodiagnostic interview, is manifested by a lack of desire to communicate with others and, a loss of motivation and interest in life. In the subjects of the comparison group, in addition to the correlation of interpersonal sensitivity with depression ($r = 0.80$, $p < 0.05$) and phobic anxiety ($r = 0.86$, $p < 0.05$), described above and for patients with psoriasis and itching, additionally, there is an interaction with anxiety ($r = 0.89$, $p < 0.05$). It is the last group of symptoms that complements the anxiety-depressive spectrum of psychopathological phenomena against the background of personal discomfort and self-blame in the context of the presence of skin lesions.

In turn, the group of depressive symptoms correlates with manifestations of hostility ($r = 0.87$, $p < 0.05$) and paranoid ideation ($r = 0.92$, $p < 0.05$) at a significantly high level in the main

group. The existing correlation between the above-described manifestations of the depressive state has a connection with outbreaks of aggression in the context of clinical observation of these individuals. In the general structure of psychopathological manifestations against the background of a reduced emotional state, there are explosive reactions of anger, dissatisfaction, indignation, and aggression about various triggers: from the conditions of stay in the hospital to "inattentive", in the words of the patient, care by medical personnel.

Most often, in this category of persons, such episodes are associated, first of all, with the lack of a quick therapeutic effect on the intensity of pruritus, rather than on the resolution of the rash. The continuation of this state is paranoid ideation, which, against the background of outbreaks of hostility, is characterized by excessive suspicion and mistrust of both the correct diagnosis of one's condition by doctors and the prescribed therapy. Itching in this sample, as a leading symptom, prompts them to think about the presence of a more serious disease, which everyone around hides. Among patients in the comparison group, the correlation between depressive symptoms and hostility is also quite strong ($r = 0.80$, $p < 0.05$). According to the results of a clinical psychopathological interview, in this group of persons, in contrast to patients with pruritus, emotionally coloured behavioural episodes are associated with dissatisfaction with the slow dynamics of efflorescences towards resolution.

Anxiety symptoms are correlated with phobic manifestations for both the main ($r = 0.89$, $p < 0.05$) and the comparison group ($r = 0.86$, $p < 0.05$), when general concern about the condition of the skin, especially in the presence of a rash on parts of the body that are open to social inspection, leads to the appearance of a potential fear of publicity, any social interaction. But at the same time, for the patients of the first group, this concerns not only the embarrassment regarding the condemnation of the appearance but also the subjective aggravation of the feeling of itching at the moment of being among society.

An extremely strong level of correlation is also present among groups of symptoms of hostility and paranoid ideation ($r = 0.91$, $p < 0.05$) among patients with psoriasis and pruritus, where affective explosiveness is combined with suspiciousness. Some of these patients have disorders of associative thinking and aggressive behaviour, destructive thoughts.

The group of paranoid symptoms has strong ($r = 0.78$, $p < 0.05$) and extremely strong ($r = 0.97$, $p < 0.05$) correlations with psychoticism for the main and comparison groups, respectively. Such interaction indicates suspiciousness, and offensiveness against the background of manifestations of psychoticism, in this case, signs of alexithymia. Our study did not focus on aspects related to difficulties in recognizing and verbalizing one's feelings. However, according to clinical observations, some patients had difficulty describing complaints of a subjective profile against the background of suspicion regarding the detailing of this information by the doctor.

Symptoms of somatization reveal noticeable correlations in both groups, which allows them to be attributed to second-rank manifestations.

Summarizing the obtained clinical, anamnestic, and psychodiagnostic data, the fact is undeniable that pruritus is most often a manifestation of typical forms of psoriasis, but signifi-

cantly worsens the quality of life of patients, causing constant physical and psychoemotional discomfort. Therefore, it allows not only to single out itching as a priority component in the assessment of psoriatic disease but also to take into account its potential negative impact when choosing treatment tactics for such patients.

Conclusions

1. In patients with psoriasis accompanied by pronounced pruritus, in the presence of generally similar clinical manifestations (predominance of the plaque form), a more severe course of dermatosis is observed, which is manifested by a higher PASI compared to patients with psoriasis without active itching.

2. The difference in the influence of groups of psychopathological symptoms on the overall severity of psychopathological manifestations was determined. In patients with pruritus, the group of obsessive-compulsive symptoms is the most significant, while in the comparison group – symptoms of interpersonal sensitivity.

3. The features of the effect of pruritus on the clinical manifestations of dermatosis, the psychopathological state, and the quality of life of patients have been identified, making it necessary to better diagnose the pruriginous component and change approaches to the personalized therapy of this cohort.

Prospects for further research consist in the formation of an algorithm for the complex management of pruritus in patients with chronic inflammatory dermatosis, taking into account the degree of involvement of neurovegetative, inflammatory, and/or psychopathological mechanisms of its formation.

Funding

The study is a fragment of the research project of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University: "Development of personalized approaches to the treatment of inflammatory dermatoses, hair diseases, sexually transmitted infections, and correction of age-related skin changes, taking into account comorbid pathology, aesthetic, and psychopathological factors", state registration 0124U003220 (2024–2029).

Information about the authors:

Makurina H. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3293-2748

Horodokina L. O., PhD, Assistant of the Department of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3057-8685

Ryzhov O. A., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Department of Medical and Pharmaceutical Informatics and Innovation Technologies, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3964-5984

Відомості про авторів:

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Городокіна Л. О., д-р філософії, асистент каф. дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рижов О. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Лілія Городокіна (Lillia Horodokina)
lilgrdkn@gmail.com

References

- Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a Systemic Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(14):467-72. doi: [10.3238/arztebl.m2024.0064](#)
- Daugaard C, Iversen L, Hjuler KF. Comorbidity in Adult Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:139-50. doi: [10.2147/PTT.S328572](#)
- Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol.* 2021;48(6):732-40. doi: [10.1111/1346-8138.15840](#)
- Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):797-806. doi: [10.1111/jdv.18044](#)
- Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. *Gen Hosp Psychiatry.* 2022;75:30-7. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2022.01.006](#)
- Ständer S, Pereira MP, Zeidler C, Legat FJ, Misery L, Lönndahl L, et al. EADV Task Force Pruritus White Paper on chronic pruritus and chronic prurigo: Current challenges and future solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(9):1687-93. doi: [10.1111/jdv.20102](#)
- Sinikumpu SP, Jokelainen J, Tasanen K, Timonen M, Huilaja L. Association between Pruritus and Psychosocial Well-being: A Population-based Study among 6,809 Subjects. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00837. doi: [10.2340/actadv.v103.2922](#)
- Hawro T, Hawro M, Zalewska-Janowska A, Weller K, Metz M, Maurer M. Pruritus and sleep disturbances in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):103-11. doi: [10.1007/s00403-019-01998-7](#)
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44. doi: [10.1159/000250839](#)
- Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerst J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502-7. doi: [10.2340/00015555-1246](#)
- Verwey E, Ständer S, Kreitz K, Höben I, Osada N, Gernat M, et al. Validation of a Comprehensive Set of Pruritus Assessment Instruments: The Chronic Pruritus Tools Questionnaire PRURITOOLS. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):657-63. doi: [10.2340/00015555-3158](#)
- Derogatis LR. SCL-90-R: symptom checklist-90-R: administration, scoring and procedures manual. 3rd ed. National Computer Systems, Inc.; 1994.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6. doi: [10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x](#)
- Impact of pain and itch [Internet]. Psoriasis.org. [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://www.psoriasis.org/advance/impact-of-pain-and-itch>
- Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K. Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8406. doi: [10.3390/ijms21218406](#)
- Meena M, Maheshwari K, Vyas K, Mittal AK. A Study of Itch in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2021;12(3):477-9. doi: [10.4103/idoj.IDOJ_571_20](#)
- Sommer R, Augustin M, Hilbring C, Ständer S, Hubo M, Hutt HJ, et al. Significance of chronic pruritus for intrapersonal burden and interpersonal experiences of stigmatization and sexuality in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1553-61. doi: [10.1111/jdv.17188](#)
- Morariu SH, Cotoi OS, Tiucă OM, Ambros M, Ilcuș RI, Garaga L, et al. Predicting Factors and Clinical Characteristics of Pruritus in Psoriasis: A Cross-Sectional Survey. *Life (Basel).* 2024;14(7):827. doi: [10.3390/life14070827](#)
- Junsuwan N, Likittanasombat S, Chularojanamontri L, Chaiyabutr C, Wongpraparut C, Silpa-Archa N. Prevalence and clinical characteristics of pruritus, and the factors significantly associated with high pruritus intensity in patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(7):3396-402. doi: [10.1097/MS9.0000000000000948](#)
- Watchirakaeyoon P, Kobkurkul P, Kulthanan K, Chaiyabutr C, Wongpraparut C, Chularojanamontri L, et al. Shedding Light on Shadows: A Cross-Sectional Analysis of Genital Psoriasis and Its Effects on Thai Individuals. *Dermatol Res Pract.* 2024;2024:7006796. doi: [10.1155/2024/7006796](#)

21. Shukla P, Verma P, Tripathi S, Dwivedi AK, Shukla M, Suvirya S. Association of pruritus with sleep in patients with psoriasis and chronic spontaneous urticaria: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(9):1908-16. doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_2425_22](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2425_22)
22. Jaworecka K, Kwiatkowska D, Marek L, Tamer F, Stefaniak A, Szczegielniak M, et al. Characteristics of Pruritus in Various Clinical Variants of Psoriasis: Results of the Multinational, Multicenter, Cross-Sectional Study. *Life (Basel)*. 2021 Jun 27;11(7):623. doi: [10.3390/ife11070623](https://doi.org/10.3390/ife11070623)
23. Ferreira BR, Misery L. Alexithymia and dissociation in psychogenic pruritus: Clinical relevance and therapeutic implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(9):e813-5. doi: [10.1111/jdv.19918](https://doi.org/10.1111/jdv.19918)
24. Tsiouri S, Rompoti N, Kontoangelos K, Papageorgiou C, Papageorgiou C, Stratigos A, et al. Psychopathology and Alexithymia in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Development of a Novel Index with Prognostic Value. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4029. doi: [10.3390/ijerph19074029](https://doi.org/10.3390/ijerph19074029)
25. da Silva N, Augustin M, Hilbring C, Braren-von Stülpnagel CC, Sommer R. Psychological (co)morbidity in patients with psoriasis: the impact of pruritus and anogenital involvement on symptoms of depression and anxiety and on body dysmorphic concerns – a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e055477. doi: [10.1136/bmjopen-2021-055477](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055477)
26. Duvetorp A, Mrowietz U, Nilsson M, Seifert O. Sex and Age Influence the Associated Risk of Depression in Patients with Psoriasis: A Retrospective Population Study Based on Diagnosis and Drug-Use. *Dermatology*. 2021;237(4):595-602. doi: [10.1159/000509732](https://doi.org/10.1159/000509732)
27. Li X, Liu L, Zhang Y, Li L. Efficacy of psychological intervention for patients with psoriasis vulgaris: a prospective study. *J Int Med Res*. 2020;48(10):300060520961674. doi: [10.1177/0300060520961674](https://doi.org/10.1177/0300060520961674)
28. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, Johnson EH, Ellis CN, Voorhees JJ. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol*. 1988 Jul;124(7):1052-7. doi: [10.1001/archderm.124.7.1052](https://doi.org/10.1001/archderm.124.7.1052)
29. Conrad R, Geiser F, Haidl G, Huttmacher M, Liedtke R, Wermter F. Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1062-9. doi: [10.1111/j.1468-3083.2008.02714.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02714.x)
30. Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Jakoniuk M, Khvorik DF. Stigmatization among Patients with Plaque Psoriasis. *J Clin Med*. 2023;12(19):6425. doi: [10.3390/jcm12196425](https://doi.org/10.3390/jcm12196425)
31. Wan MT, Pearl RL, Chiesa Fuxench ZC, Takeshita J, Gelfand JM. Anticipated and Perceived Stigma Among Patients With Psoriasis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2020;5(3):93-9. doi: [10.1177/2475530320924009](https://doi.org/10.1177/2475530320924009)

Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with IL-1 β antagonist in experimental chronic generalized periodontitis

O. O. Dmytriieva^{C,F}, I. F. Bielenichev^{A,D}, I. B. Samura^{D,E,F}, V. I. Salnykov^{B,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:

chronic generalized periodontitis, oromucosal gel, heat shock proteins, IL-1 β receptor antagonist.

Ключові слова:

хронічний генералізований пародонтит, гель оромукозний, білки теплового шоку, антагоніст рецепторів IL-1 β .

Надійшла до редакції /
Received: 05.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 03.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 20.03.2025

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

The aim of the current study was to evaluate the therapeutic efficacy of 1 % IL-1 β antagonist dental gel by its effect on biomarkers of inflammation and cytoprotection under conditions of modelling chronic generalized periodontitis in rats.

Materials and methods. Chronic generalized periodontitis (CGP) was reproduced in Wistar rats weighing 180–210 g by 8-week administration of the prooxidant Delagil (chloroquine phosphate, 30 mg/kg) and addition of EDTA (2 %) to drinking water using a calcium-deficient peroxide diet with reduced chewing function. The studied pharmacological medications were administered after the development of CGP in rats for 30 days: 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (RAIL-1 β , 1 mg/kg) locally using a dispenser; and the antioxidant Mexidol (250 mg/kg) intragastrically for 30 days. The condition of periodontal tissues and the effect of the studied medications on the levels of inflammatory markers IL-1 β , tumour necrosis factor alpha (TNF- α), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and markers of endogenous neuroprotection hypoxia-induced factor 1-alpha (HIF-1 α) and heat shock proteins (HSP₇₀) were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Modelling of CGP in rats by 8-week administration of the prooxidant Delagil and addition of EDTA to drinking water resulted in typical manifestations of the disease: bleeding, hyperaemia, and swelling of the gums; tooth mobility; formation of gingival pockets up to 8 mm against the background of increased levels of inflammation markers (TNF- α , IL-1 β), and molecular markers (HIF-1 α and HSP₇₀) in the blood indicated a homeostatic response of the periodontium to inflammation and subsequent hypoxia by an increase in the synthesis of HIF-1 α and HSP₇₀. Course application of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) to rats with CGP in a therapeutic regimen led to an improvement in the clinical picture of the disease: significant reduction in the size of the gingival pocket to 2.2 mm, and a significant reduction of bleeding and swelling against the background of lowering the levels of inflammatory markers in the blood: TNF- α – by 82 % ($p < 0.05$), metalloproteinase-2 – by 65 % ($p < 0.05$), and IL-1 β – by 71.4 % ($p < 0.05$) compared to the group of untreated animals. Application of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist resulted in an increase in HIF-1 α levels by 42 % ($p < 0.05$) in comparison to control indicators, and an increase in HSP₇₀ levels by 62.8 % compared to the control group, and in 2.4 times ($p < 0.05$) compared to the intact group that indicated a significant impact of IL-1 β receptor antagonist on the HSP₇₀-dependent mechanisms of endogenous cytoprotection. Oromucosal gel with 1 % IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) was significantly superior to the reference drug Mexidol (250 mg/kg) in terms of its action on the studied parameters under conditions of CGP.

Conclusions. The obtained results substantiate the further in-depth pharmacological study of the new oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) for the purpose of clinical use in the treatment of generalized periodontitis. We have found that the use of IL-1 β receptor antagonist in experimental CGP is more effective than Mexidol.

Modern medical technology. 2025;17(2):124-131

Деякі аспекти терапевтичної дії стоматологічного гелю з антагоністом IL-1 β при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті

О. О. Дмитрієва, І. Ф. Беленічев, І. Б. Самура, В. І. Сальников

Мета роботи – оцінити терапевтичну ефективність 1 % оромукозного гелю з антагоністом інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) за його впливом на маркери запалення та цитопротекції в умовах моделювання хронічного генералізованого пародонтиту у щурів.

Матеріали і методи. Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) моделювали у щурів лінії Вістар масою 180–210 г за допомогою перекисної кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією протягом 8 тижнів. У питну воду додавали 2 % розчин ЕДТА та внутрішньошлунково вводили прооксидант «Делагіл» (хлорохіну фосфат, 30 мг/кг) щодня. Препарати, що вивчали, вводили після розвитку ХГП протягом 30 днів: оромукозний гель 1 % із рецепторним антагоністом IL-1 β (1 мкг/кг) наносили місцево за допомогою доза-

тора; «Мексидол» (250 мг/кг) вводили внутрішньошлунково. Методами твердофазного імуоферментного аналізу оцінювали стан тканин пародонта та вплив досліджених сполук на рівні маркерів запалення IL-1 β , фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), матричної металопротеїнази-2 (MMP-2) та маркерів ендогенної нейтропротекції – індукованого гіпоксією фактора 1-альфа (HIF-1 α) та білків теплового шоку (HSP₇₀).

Результати. Моделювання ХГП у щурів шляхом 8-тижневого введення прооксиданта «Делагілу» та додавання ЕДТА до питної води спричиняло типові прояви хвороби: кровоточивість, гіперемію та набряк ясен; рухливість зубів; утворення ясенних кишень до 8 мм на тлі підвищення рівня маркерів запалення (TNF- α , IL-1 β), а також молекулярних маркерів (HIF-1 α та HSP₇₀) у крові. Це свідчить про гомеостатичну відповідь пародонта на запалення та наступну гіпоксію шляхом збільшення синтезу HIF-1 α і білка HSP₇₀. Курсове введення 1 % оромукозного гелю з антагоністом рецепторів IL-1 β (1 мкг/кг) щурам із ХГП сприяло покращенню клінічної картини захворювання: значному зменшенню глибини пародонтальних кишень до 2,2 мм, зменшенню кровоточивості та набряку ясен на тлі зниження рівнів маркерів запалення в крові (TNF- α – на 82 %, $p < 0,05$, MMP-2 – на 65 %, $p < 0,05$, IL-1 β – на 71,4 %, $p < 0,05$) порівняно з групою нелікованих тварин. Введення 1 % оромукозного гелю з антагоністом рецепторів IL-1 β призводило до підвищення рівнів HIF-1 α на 42 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками і збільшення рівнів HSP₇₀ на 62,8 % порівняно з контролем та у 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою. На підставі цих даних зробили висновок про значний вплив антагоніста рецепторів IL-1 β на HSP₇₀-залежні механізми ендогенної цитопротекції. За дією на досліджені показники в умовах ХГП 1 % оромукозний гель з антагоністом рецепторів IL-1 β (1 мкг/кг) вірогідно переважав препарат порівняння «Мексидол» (250 мг/кг).

Висновки. Результати дослідження обґрунтовують доцільність продовження фармакологічного вивчення нового оромукозного гелю з антагоністом рецепторів IL-1 β (1 мкг/кг) для клінічного використання під час лікування генералізованого пародонтиту.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 124-131

Inflammatory periodontal diseases are the most complex problem from the point of view of therapeutic dentistry as they can be complicated by the development of unresolved hyperinflammation; dysbiosis of the oral, intestinal and other location's microbiota; disruption of innate and adaptive immunity, and other systemic alterations that may cause or exacerbate other health problems associated with increased morbi-mortality [1]. According to international statistics, periodontitis ranks second after dental caries. Thus, according to the scientific and analytical group of WHO, inflammatory periodontal diseases are significantly widespread among the world population and their significant growth continues [2,3].

Despite the promotion of a healthy lifestyle, hygiene and preventive measures, incidence and prevalence of periodontitis has constantly increased (55–80 %) in young people [4]. Periodontitis has a multifactorial etiology, in which the presence of aggressive gingival microbiota, weakened immune and antioxidant systems against the background of a significant surge in free-radical and inflammatory reactions leads to the disease and its progression [5]. All this knowledge about the pathogenesis of periodontitis justified the widespread use of antiseptics, antibiotics, anti-inflammatory agents, and antioxidants for the treatment of the disease [6].

The therapeutic effectiveness of anti-inflammatory and antioxidant medications from medicinal plant materials (chamomile, turmeric, calendula, and ginger), and synthetic medications (COX inhibitors, leukotriene modulators, lipid peroxidation inhibitors, and membrane stabilizers) has been studied in detail, and these are among the most widely used classes of medications for the management of chronic generalized periodontal disease [7,8,9]. Dosage forms containing essential oils of medicinal plants, which exhibit anti-inflammatory, wound-healing, and antibacterial properties, have found application in the treatment of periodontitis [10,11]. In our country and abroad, preclinical justifi-

cation has been obtained for the use of noble metals and noble metal-based nanoparticles in the management of periodontal disease [12,13,14].

It has been established recently that the pro-inflammatory mediators IL-1 β and TNF- α ; increased enzymatic and non-enzymatic production of reactive oxygen species (ROS) are of great importance in the formation and progression of inflammatory periodontal diseases, among which the leading place is occupied by generalized periodontitis.

ROS and cytotoxic forms of NO cause an active burst of free-radical reactions that lead to oxidative modification of protein molecules, complex lipids, and nucleic acids. The interleukin 1 family includes key signalling molecules that trigger and maintain periodontal inflammation, initiate some mechanisms of apoptosis, inhibit protein synthesis and reparative regeneration [15,16,17]. IL-1 β is a master regulator of inflammation and plays essential roles in enhancing local blood flow, and neutrophil infiltration at the site of inflammation. Further studies demonstrated that the IL-1 family is a diverse group of mediators that includes pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. IL-1 β enhances the secretion and activity of matrix metalloproteinases (MMP), particularly MMP-9, in different types of cells involved in periodontal inflammation, including neutrophils, osteoclasts, and osteoblasts; this represents an important amplification loop of the inflammatory response [18,19]. In addition, The IL-1 β molecules enhance the production of other MMP, such as MMP-1 and MMP-2, in gingival fibroblast cells and periodontal ligament cells promoting extracellular matrix degradation and leading to tissue destruction and bone resorption [20,21]. Novel IL-1 modulators have shown significant promise as adjuncts to traditional local therapy in the clinical management of periodontal disease.

Currently, FDA approved recombinant IL-1 β antagonists Rilonacept, Canakinumab, Infliximab, Bortezomib and Anakin-

ra. IL-1 β inhibiting properties have been identified in curcumin, metformin, and metronidazole [22]. The most encouraging results have been found with clinical use of Anakinra in various pathological conditions. Anakinra and its generics interrupt IL-1 β -dependent pathways of neurodestruction, modulate glutathione (GSH)-dependent mechanisms of mitochondrial and cytosolic heat shock protein 70 (HSP₇₀) expression in the brain during acute ischemia. Oromucosal gel with an IL-1 β inhibitor was developed at the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Numerous preclinical studies demonstrated its effectiveness, safety and harmlessness in experimental periodontitis [23,24]. The above predetermined the prospects for further studies of oromucosal gel with IL-1 β antagonist.

Aim

To evaluate the therapeutic efficacy of 1 % IL-1 β antagonist dental gel by its effect on biomarkers of inflammation and cytoprotection under conditions of modeling chronic generalized periodontitis in rats.

Materials and methods

Laboratory animals. The studies were conducted on forty 3-month-old white female Wistar rats weighing 180–210 g, obtained from the nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. Experiments and all manipulations with animals were conducted out in accordance with the regulations on the use of animals in biomedical experiments (Strasbourg, 1986, as amended in 1998) and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Scientific Purposes [25,26]. The experimental research protocols and their results were approved by the decision of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University Bioethics Commission. The Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University Commission on Bioethics decided to adopt the experimental study protocols and outcomes (Protocol No. 3, dated March 22, 2021).

Before the start of the experiment, animals that met the criteria for inclusion in the experiment were randomly assigned to the groups. Animals that did not meet the criteria were excluded from the experiment during quarantine. The animals were placed in polycarbonate cages measuring 550 × 320 × 180 mm with galvanized steel covers measuring 660 × 370 × 140 mm and glass drinkers. Five rats were kept in each cage. Each cage was labelled with study number, species, sex, animal numbers, and dose. Cages were placed on racks according to the dose levels and cage numbers indicated on the labels. All rats were fed *ad libitum* standard ration for laboratory animals, supplied by the company "Phoenix", Ukraine. Water from the municipal water supply network (after reverse osmosis and sterilization by UV radiation) was given without restrictions. Alder (*Alnus glutinosa*) sawdust, previously treated by autoclaving, was used as litter.

Experimental model. Experimental modelling of chronic generalized periodontitis (CGP) was reproduced for 8 weeks using a calcium-deficient peroxide diet with reduced masticatory function.

The drinking water bottles contained a 2 % EDTA solution, and the prooxidant Delagil (chloroquine phosphate) at a dose of 30 mg/kg in the form of a 0.59 % aqueous solution was administered daily to the animals. The animals were given soft food throughout the experiment [27]. After the development of CGP simulation, the animals received the studied medications intragastrically using a metal probe. All animals were divided into 4 groups (10 animals each):

1. Intact group – received isotonic saline solution (0.9 % NaCl) intragastrically for 30 days;

2. Control group – animals with experimental CGP received isotonic saline solution (0.9 % NaCl) intragastrically for 30 days;

3. Animals with experimental CGP, which were applied 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist at a dose of 1 mg/kg locally to the affected areas of the periodontium using a dispenser for 30 days [23];

4. Animals with experimental CGP, which received the reference drug Mexidol (PJSC "Technolog", Ukraine) at a dose of 250 mg/kg intragastrically daily for 30 days [27].

In the work we used 1 % oromucosal dental gel with IL-1 β receptor antagonist, developed at the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Antagonist of interleukin-1 β was used as an active pharmaceutical ingredient in the recipe of oromucosal gel, Excipients were D-panthenol (a plasticizer), carboxymethyl cellulose sodium salt (a viscosity modifier and mucoadhesive component), Tween-80 (an absorption enhancer), benzalkonium chloride (a preservative), sodium hydrophosphate + citric acid (a phosphate buffer solution), and purified water.

For the experiments, only pharmaceutical-grade active and auxiliary ingredients were utilized, which were obtained from Ukraine suppliers such as SINBIAS LLC, Istok-Plus LLC, and MOBIL MEDICAL LLC.

Under thiopental anaesthesia (40 mg/kg), rats of all experimental groups were withdrawn from the study. Following this, blood samples were obtained from the celiac artery for subsequent analysis.

Blood was taken from the abdominal aorta by syringe, and serum was separated by centrifugation at +4 C° at 1500 rpm for 20 min [28].

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The concentration of hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) in the blood serum was assessed using the solid phase immunoassay sandwich method of ELISA. The ELISA Kit HIF-1 alpha ELISA kit ab275103 (Abcam Limited, UK) was used according to the instructions.

The concentration of heat shock protein HSP70 was determined by enzyme immunoassay using the HSP₇₀ High-Sensitivity StressXpress ELISA Kit #MBS806878 (MyBioSource, Canada) according to the instructions included with the kits.

The content of IL-1 β was determined using solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Rat Interleukin 1 β , IL-1 β ELISA Kit # CSB-E08055r (CUSABIO TECHNOLOGY, USA) test kit in accordance with the instructions included with the kits.

The content of TNF- α was determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Rat TNF alpha ELISA Kit #ab 108913 (Abcam, USA) in accordance with the instructions supplied with the kits.

Table 1. Effect of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist and reference drug Mexidol on the concentration of inflammatory markers in the blood of rats with CGP

Parameter, unit of measurement	Intact group, n = 10	CGP (control), n = 10	CGP + Mexidol (250 mg/kg), n = 10	CGP + gel with IL-1 β receptor antagonist (1 mg/kg), n = 10
Gingival pocket depth, mm	–	8.00 $\pm$ 0.43 ¹	6.00 $\pm$ 0.93* ¹	2.20 $\pm$ 0.42* ¹
TNF- α , ng/ml	0.112 $\pm$ 0.053	0.907 $\pm$ 0.107 ¹	0.577 $\pm$ 0.030* ¹	0.162 $\pm$ 0.012* ^{1#}
IL-1 β , ng/ml	0.130 $\pm$ 0.014	0.560 $\pm$ 0.109 ¹	0.397 $\pm$ 0.06 ¹	0.160 $\pm$ 0.017* ^{1#}
MMP-2, ng/ml	0.800 $\pm$ 0.078	16.300 $\pm$ 1.120 ¹	14.000 $\pm$ 1.520 ¹	5.700 $\pm$ 0.520* ^{1#}

*: the difference is significant compared to the control group (CGP) – $p < 0.05$; ¹: the difference is significant compared to the intact group – $p < 0.05$; #: the difference is significant compared to the Mexidol group – $p < 0.05$.

Table 2. Effect of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist and reference drug Mexidol on the concentration of cytoprotection markers in the blood of rats with CGP

Parameter, unit of measurement	Intact group, n = 10	CGP (control), n = 10	CGP + Mexidol (250 mg/kg), n = 10	CGP + gel with IL-1 β receptor antagonist (1 mg/kg), n = 10
HSP ₇₀ , ng/ml	17.40 $\pm$ 0.82	24.20 $\pm$ 1.32 ¹	27.00 $\pm$ 4.1 ¹	39.40 $\pm$ 3.4* ^{1#}
HIF-1 α , pg/ml	1874.1 $\pm$ 121.1	2761.2 $\pm$ 117.1 ¹	3117.5 $\pm$ 112.3* ¹	3922.3 $\pm$ 115.2* ^{1#}

*: the difference is significant compared to the control group (CGP) – $p < 0.05$; ¹: the difference is significant compared to the intact group – $p < 0.05$; #: the difference is significant compared to the Mexidol group – $p < 0.05$.

The content of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) was determined by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Rat MMP-2(Matrix Metalloproteinase 2) ELISA Kit (E-EL-R0618) (Elabscience, USA) according to the instructions supplied with the kits. These analyses were conducted on a complete plate enzyme immunoassay analyser (SIRIO-S, Seac, Italy).

Experimental data were statistically analysed using “Statistica for Windows 13” (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS16.0, and Microsoft Office Excel 2010 software. Prior to statistical tests, we checked the results for normality (Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests). In normal distribution, intergroup differences were considered statistically significant based on the parametric Student’s t-test. If the distribution was not normal the comparative analysis was conducted using the non-parametric Mann–Whitney U-test. To compare independent variables in more than two selections, we applied ANOVA dispersion analysis for normal distribution and the Kruskal–Wallis test for non-normal distribution. To analyse correlations between parameters, we used correlation analysis based on the Pearson or Spearman correlation coefficient. For all types of analysis, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ (95 %).

Results

Our studies demonstrated that modelling of CGP resulted in typical manifestations of the disease: bleeding, hyperaemia, gingival swelling, and tooth mobility. The depth of the gingival pocket was 8 mm. A significant therapeutic effect was developed with a decrease in the size of the gingival pocket to 2.5 mm, and an almost complete absence of bleeding and swelling in rats with

CGP, receiving a oromucosal gel with IL-1 β inhibitor in a dose of 1 mg/kg in a therapeutic regimen.

Mexidol in a dose of 250 mg/kg produced a less pronounced therapeutic effect in comparison to the group receiving gel with IL-1 β antagonist. The animals still had gum swelling, although it was smaller than in the control group, and bleeding persisted during probing of the periodontal pocket with a button probe. The depth of the gingival pocket was approximately 6 mm, and tooth mobility persisted.

The molecular studies of control group (CGD without treatment) revealed a significant increase (several times) in the levels of pro-inflammatory mediators TNF- α ($p < 0.05$) and IL-1 β ($p < 0.05$), as well as MMP-2 compared to the intact group. The results obtained indicate a pronounced inflammatory process in the periodontium under the conditions of reproducing this model of CGD that was also confirmed by our earlier works [27,29].

Administration of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist to rats with CGP led to a decrease in TNF- α by 82.1 % ($p < 0.05$), IL-1 β – by 71.4 % ($p < 0.05$), and MMP-2 – by 65 % ($p < 0.05$) compared to the group of untreated animals. Administration of Mexidol to rats with CGP led to a decrease in the concentration of TNF- α by 36.3 % ($p < 0.05$) compared to the control group, without affecting the concentration of IL-1 β and MMP-2.

As can be seen from *Table 1*, in terms of the degree of reduction of inflammation markers (MMP-2, IL-1 β , TNF- α) in the blood of rats with CGP, the oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist was significantly superior to Mexidol ($p < 0.05$).

The data presented in *Table 2* demonstrate changes in the molecular markers of endogenous cytoprotection HIF-1 α and HSP70. The results obtained in this study are completely

consistent with our previous studies, which showed that chronic periodontal inflammation in rats led to an increase in the levels of HIF-1 α and HSP70 [27,29]. Thus, the level of HSP₇₀ in the blood serum of rats with CGP was significantly higher than the similar value of intact animals by 140 %, while the level of HIF-1 α was significantly higher by 47.3 % than the similar values of the intact group. These data demonstrate that chronic inflammation can lead at a certain stage to the activation of HSP₇₀ mechanisms of endogenous cytoprotection. This is also evidenced by our earlier publications [30].

Course application of oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist to rats with CGP led to an increase in endogenous cytoprotection mechanisms, as evidenced by an increase in HIF-1 α by 42 % ($p < 0.05$) in the blood of rats compared to the control values, and by 109 % ($p < 0.05$) compared to similar values in animals of the intact group. In the blood of animals with CGP that received a gel with an IL-1 β receptor antagonist, the HSP70 values were 62.8 % ($p < 0.05$) higher compared to the values of animals with CGP without treatment and 126.4 % ($p < 0.05$) higher compared to the same value of animals in the intact group. This fact confirms the possibility of pharmacological modulation of endogenous cytoprotection by influencing IL-1 β , which we wrote about in our other studies [31].

The introduction of Mexidol resulted in an increase in HIF-1 α levels by 12.9 % ($p < 0.05$) compared to the control, without affecting the concentration of HSP₇₀ in the blood of rats with CGP.

Discussion

This model of chronic periodontal disease leads to persistent inflammatory processes in the periodontium against the background of activation of oxidative stress, disruption of the NO system and, ultimately, to structural changes in periodontal tissues and tooth loss, as shown by numerous studies and our research [27,29,32,33]. It is known that in periodontitis, inflammatory changes develop in the tissues that support the teeth, and bacteria, fungi and viruses are responsible for these processes. Microorganisms involved in periodontitis increase the expression of genes involved in immunological and inflammatory reactions, the cell cycle and apoptosis. The greatest role in the activation of inflammatory reactions belongs to periopathogens, represented by such species as *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Genetic loci may be associated with bacterial colonization occurring in periodontitis. Genetic markers reveal host genetic variants associated with periodontitis. Lipopolysaccharides of gram-negative bacteria are an important agent inducing inflammatory changes and bone resorption in periodontitis [5].

Dysregulation between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is another molecular mechanism that contributes to periodontal tissue damage. Cytokines are known to play an important role in maintaining tissue homeostasis, immunity, and cellular signalling. In periodontitis, lipopolysaccharides induce the production of proinflammatory cytokines [21].

Many proinflammatory cytokines, such as interleukin IL-1 β , TNF- α , play an important role in the pathogenesis of periodontitis. IL-1 β promotes the activation of both Th1 and Th2 cells, which

are involved in the host immune response associated with the pathogenesis of periodontitis [34].

IL-1 β is one of the most important molecules associated with the development and progression of periodontal inflammation. IL-1 β is involved in a number of processes necessary for the initiation and maintenance of the inflammatory response. IL-1 β enhances the production of adhesion molecules, facilitates the migration of leukocytes, stimulates the production of other inflammatory mediators and metalloproteinases, activates T- and B-lymphocytes, stimulates osteoblasts, leading to bone resorption, and enhances programmed death of cells producing extracellular matrix, thereby limiting the regenerative capacity of tissues. The concentration of IL-1 β in gingival fluid and saliva directly correlates with the severity of periodontitis, and a decrease in IL-1 β levels may indicate the effectiveness of treatment [35].

IL-1 β and TNF- α are two of the most important and earliest cytokines activated during periodontal infection. Systemic activation of these two cytokines contributes to the creation of a proinflammatory environment of nitrosative and oxidative stress, activation of matrix metalloproteinases. Systemic elevation of TNF- α levels, in addition to its important role in periodontal destruction, is extremely toxic to the cell and has therefore been called the “suicide hormone” [36].

Metalloproteinases (MMPs) are proteolytic enzymes that play a central role in normal tissue turnover and degradation of tissues surrounding teeth and implants. Both collagenases (MMP-8 and MMP-13) and gelatinases (MMP-2 and MMP-9) have been isolated in the pathological processes of periodontitis and peri-implantitis. MMP-2 is secreted into the extracellular matrix as inactive proenzymes and is activated by IL-1 β , TNF- α , and iNOS [37,38]. Proinflammatory cytokines (such as TNF- α and IL-1 β) activate MMP-2 genes through binding of transcription factors (such as activator protein-1 and mitogen-activated protein kinase).

Evaluation of IL-1 β , TNF- α and MMP-2 levels may be important for the diagnosis of periodontitis. MMP-2 levels are elevated in sites with peri-implantitis compared to healthy implants, suggesting that this biomarker may be a potential candidate for early disease prediction [39,40]. Therefore, a proper understanding of the role of IL-1 β in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases is necessary for the development of future drug targets.

In this and previous studies, we found that modelling CGP in rats resulted in changes in the expression of proteins that play a general protective role [27,29]. We are talking, first of all, about heat shock proteins. Heat shock proteins protect cells from damaging factors, including inflammatory and infectious diseases. 70-kDa HSPs (HSP₇₀) are the main HSP expressed in inflamed tissues. HSP₇₀ can be considered as a potential marker of the severity of periodontal disease [41].

IL-1 β , TNF- α , and INF- γ are produced in inflamed periodontal tissues, and their elevated concentrations can induce HSP₇₀ expression. However, ultra-high concentrations of IL-1 β can suppress HSP₇₀ expression and reduce endogenous cytoprotection [42,43]. HSP₇₀ can provide protection of protein molecules from oxidative modification, regulate calcium transport, reduce energy deficiency in generalized ischemia due to inflammation. HSP₇₀ also prolongs the life of the factor induced by hypoxia and provides its higher bioavailability [30].

There are works on changes in the expression of HIF-1 α in periodontal tissues during inflammation. There is evidence for an important protective role of HIF-1 α in infection and immunity. In inflammatory periodontal diseases, the expression of HIF-1 α is launched by TNF- α . Subsequently, HIF-1 α in the inflammatory periodontium plays a protective role, regulates the expression of vascular endothelial growth factor, erythropoiesis, and increases the effectiveness of compensatory energy shunts [44,45,46]. We have already written that this model of CGP led to a decrease in the expression of HIF-1 α mRNA and an increase in HIF-1 α protein [27].

Our results are consistent with other studies that have shown a marked increase in the proportion of fibroblast-like cells and leukocyte-like cells expressing HIF-1 α . HIF-1 α , vascular endothelial growth factor, and TNF- α protein levels were significantly higher in periodontal pockets in advanced periodontitis [47,48].

Expression of HIF-1 α in periodontitis promotes reorganization of periodontal tissue energy metabolism to reduce oxygen consumption by switching energy metabolism from aerobic respiration to glycolysis. Expression of HIF-1 α also increases expression of pyruvate dehydrogenase kinase that reduces the incorporation of pyruvate into the citric acid cycle. This metabolic switch is essential for periodontal protection because such HIF-1 α -regulated glycolytic metabolism is required for B cell development and T cell metabolism [49]. HIF-1 α is a critical mediator of neoangiogenesis, which is essential for bone regeneration. HIF-1 α treatment of periodontal ligament stem cells improved their osteogenic potential and mineralization [50].

We have demonstrated new interesting mechanisms of the protective effect of gel with IL-1 β receptor antagonist, contributing to both a reduction in periodontal inflammation and an enhancement of endogenous cytoprotection. The review [30] shows that selective blockade of the IL-1 β receptor leads to a reduction of hyperactivity of nuclear transcription factors AP-1 and NF- κ B that changes the behavior of target cells and leads to suppression of the acute inflammatory response, expression of other proinflammatory factors, a decrease in the hyperexpression of iNOS and cytotoxic NO derivatives, a decrease in the permeability of mitochondrial pores and inhibition of apoptosis.

Interruption of the IL-1 β signalling pathway, which is involved in the formation of generalized tissue ischemia, can occur against the background of an increase in HSP70 levels. HSP70 weakens the expression of IL-1 β by inhibiting the transcription factors C/EBP β and C/EBP δ . A decrease in IL-1 β protein expression leads to an enhancement of the mechanisms that initiate HSP₇₀ expression; and an increase in HSP₇₀ concentration, and overexpression of IL-1 β occur against the background of HSP₇₀ deficiency. Currently, there is convincing evidence of the neuro- and cytoprotective action of the IL-1 β antagonist. Parenteral introduction of IL-1 β to animals with stroke was shown to reduce mortality, neurological deficits, and the area of cerebral infarction [51]. We also found that the IL-1 β receptor antagonist is able to regulate the expression of HSP₇₀ and GSH by blocking the action of IL-1 β . This is a new and promising mechanism of action. HSP₇₀ blocks the Fas/Apo-1 receptor launching apoptosis and inhibits apoptosis in mitochondria at the stage between the release of cytochrome C and the cleavage of procaspase-9, and

prevents the binding of cytochrome C to the proapoptotic protein Apaf-1 in mitochondria [30].

It is known that IL-1 β receptor antagonist can regulate IL-1 β -dependent GSH transport. It is possible that the IL-1 β receptor antagonist, by increasing the concentration of HSP₇₀, affects the activation of redox-sensitive transcription factors AP-1, NF- κ B and NF-1, which increase the expression of GPX, as evidenced by our previous work [24].

We established in this and previous work [20] that the administration of Mexidol to animals with CGP did not affect the levels of IL-1 β but significantly reduced the expression of TNF- α that could be due to suppression of succinate receptor expression SUCNR1/GPR91 [52]. Mexidol did not affect the indicators of endogenous cytoprotection, without affecting the concentration of HSP₇₀ in the blood of rats with CGP. We have identified a certain effect of Mexidol on the expression of HIF-1 α in the blood of rats with CGP that was associated with the action of its structural fragment – succinate [53]. Mexidol inhibits the oxidative modification of macromolecules and produces membrane-protective, antioxidant, and anti-inflammatory action. Mexidol reduced the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α) by suppressing the expression of the succinate receptor SUCNR1/GPR91 [52].

Conclusions

1. Modelling of CGP in rats by 8-week prooxidant Delagil administration and addition of EDTA to drinking water resulted in development typical signs of the disease such as bleeding, swelling and hyperaemia of the gums; formation of gingival pockets up to 8 mm, tooth mobility against the background of increased levels of inflammatory markers (TNF- α , IL-1 β), and molecular markers (HIF-1 α and HSP₇₀) in the blood indicate a homeostatic response of the periodontium to inflammation and subsequent hypoxia by an increase in the synthesis of the hypoxia-induced factor HIF-1 α and heat shock protein HSP₇₀.

2. Course application of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) to rats with CGP led to an improvement in the clinical picture of the disease: a significant reduction in the size of the gingival pocket to 2.2 mm, and a significant reduction of bleeding and swelling against the background of lowering the levels of inflammatory markers in the blood: TNF- α – by 82 % ($p < 0.05$), metalloproteinase-2 – by 65 % ($p < 0.05$) and IL-1 β – by 71.4 % ($p < 0.05$) compared to the group of untreated animals.

3. The application of 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist contributed to an increase in HIF-1 α levels by 42 % ($p < 0.05$) in comparison with to control group, and an increase in HSP₇₀ levels by 62.8 % in comparison with the control, and by 2.4 times ($p < 0.05$) in comparison with the intact group that indicates a significant effect of IL-1 β receptor inhibitor on the HSP₇₀-dependent mechanisms of endogenous cytoprotection.

4. In terms of its action on the studied parameters in conditions of CGP, 1 % oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) was significantly superior to the reference drug Mexidol (250 mg/kg).

5. We have found that the use of IL-1 β receptor antagonist in experimental CGP is more effective than Mexidol.

Prospects for further research. The obtained results substantiate the further in-depth pharmacological study of the new oromucosal gel with IL-1 β receptor antagonist (1 μ g/kg) for the purpose of clinical use in the treatment of generalized periodontitis.

Funding

This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

Information about the authors:

Dmytriieva O. O., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0003-5259-2212

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

Samura I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5352-3209

Salnykov V. I., MD, Assistant of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-9199-2174

Відомості про авторів:

Дмитрієва О. О., аспірант каф. хірургічної та пропедевтичної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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

Самура І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сальников В. І., асистент каф. хірургічної та пропедевтичної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Iryna Samura (Ірина Самура)
irinasamura77@gmail.com

References

- Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Front Physiol.* 2021;12:709438. doi: [10.3389/fphys.2021.709438](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438)
- Li Y, Xiang Y, Ren H, Zhang C, Hu Z, Leng W, et al. Association between periodontitis and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2024;28(6):306. doi: [10.1007/s00784-024-05687-2](https://doi.org/10.1007/s00784-024-05687-2)
- Huang D, Wang YY, Li BH, Wu L, Xie WZ, Zhou X, et al. Association between periodontal disease and systemic diseases: a cross-sectional analysis of current evidence. *Military Med Res.* 2024;11(1):74. doi: [10.1186/s40779-024-00583-y](https://doi.org/10.1186/s40779-024-00583-y)
- Janakiram C, Dye BA. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontol.* 2020;84(1):202-14. doi: [10.1111/prd.12337](https://doi.org/10.1111/prd.12337)
- Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: a review of its underlying mechanisms. *Biomedicines.* 2022;10(10):2659. doi: [10.3390/biomedicines10102659](https://doi.org/10.3390/biomedicines10102659)
- López-Valverde N, López-Valverde A, Montero J, Rodríguez C, Macedo de Sousa B, Aragoneses JM. Antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of natural products in periodontal disease: a comprehensive review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1226907. doi: [10.3389/fbioe.2023.1226907](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1226907)
- Gonçalves S, Fernandes L, Caramelo A, Martins M, Rodrigues T., Matos RS. Soothing the itch: the role of medicinal plants in alleviating pruritus in palliative care. *Plants.* 2024;13(24):3515. doi: [10.3390/plants13243515](https://doi.org/10.3390/plants13243515)
- Emerald M. Medicinal plants: Therapeutic potential, safety, and toxicity. In: *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays.* Cham: Springer International Publishing; 2024. p. 1327-97. doi: [10.1007/978-3-031-35529-5_90](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35529-5_90)
- Pázmándi K, Szöllösi AG, Fekete T. The «root» causes behind the anti-inflammatory actions of ginger compounds in immune cells. *Front Immunol.* 2024;15:1400956. doi: [10.3389/fimmu.2024.1400956](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400956)
- Siddiqui R, Badran Z, Boghossian A, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease. *Future Sci OA.* 2023;9(8):FSO856. doi: [10.2144/fsoa-2023-0062](https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0062)
- Sabaoui Z, Lakhdar L. Essential Oils in Periodontics. What is the Interest? *Integr J Med Sci.* 2021;8:1-3. doi: [10.15342/ijms.2021.499](https://doi.org/10.15342/ijms.2021.499)
- Menéndez SG, Manucha W. Nanopharmacology as a new approach to treat neuroinflammatory disorders. *Transl Neurosci.* 2023;14(1):20220328. doi: [10.1515/tnsci-2022-0328](https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0328)
- Nasiri K, Masoumi SM, Amini S, Goudarzi M, Tafreshi SM, Bagheri A, et al. Recent advances in metal nanoparticles to treat periodontitis. *J Nanobiotechnology.* 2023;21(1):283. doi: [10.1186/s12951-023-02042-7](https://doi.org/10.1186/s12951-023-02042-7)
- Bapat R, Chaubal TV, Dharmadhikari S, Abdulla AM, Bapat P, Alexander A, et al. Recent advances of gold nanoparticles as biomaterial in dentistry. *Int J Pharm.* 2020;586:119596. doi: [10.1016/j.ijpharm.2020.119596](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119596)
- Brierly G, Celentano A, Breik O, Moslemivayeghan E, Patini R, McCullough M, et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1841. doi: [10.3390/cancers15061841](https://doi.org/10.3390/cancers15061841)
- Afzal S, Abdul Manap AS, Attiq A, Albokhadaim I, Kandeel M, Alhojaily SM. From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Front Pharmacol.* 2023;14:1269581. doi: [10.3389/fphar.2023.1269581](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1269581)
- Papathanasiou E, Conti P, Carinci F, Lauritano D, Theoharides TC. IL-1 superfamily members and periodontal diseases. *J Dent Res.* 2020;99(13):1425-34. doi: [10.1177/0022034520945209](https://doi.org/10.1177/0022034520945209)
- Pyrillou K, Burzynski LC, Clarke MC. Alternative pathways of IL-1 activation, and its role in health and disease. *Front Immunol.* 2020;11:613170. doi: [10.3389/fimmu.2020.613170](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613170)
- Herrero-Cervera A., Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):177-91. doi: [10.1038/s41423-021-00832-3](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00832-3)
- Behm C, Nemec M, Blufstein A, Schubert M, Rausch-Fan X, Andrukhov O, et al. Interleukin-1 β induced matrix metalloproteinase expression in human periodontal ligament-derived mesenchymal stromal cells under *in vitro* simulated static orthodontic forces. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1027. doi: [10.3390/ijms22031027](https://doi.org/10.3390/ijms22031027)
- Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):2. doi: [10.1038/s41368-019-0068-8](https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8)
- Geng J, Wang F, Huang Z, Chen X, Wang Y. Perspectives on anti-IL-1 inhibitors as potential therapeutic interventions for severe COVID-19. *Cytokine.* 2021;143:155544. doi: [10.1016/j.cyto.2021.155544](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155544)
- Dmytriieva OO, Belenichev IF, Burlaka BS. Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):134-43. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.292521](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.292521)
- Dmytriieva OO, Bielenichev IF, Samura IB, Salnykov VI, Robota DV. The effect of dental gel with IL-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis. *Modern medical technology.* 2024;16(3):214-9. doi: [10.14739/mmt.2024.3.303351](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.3.303351)
- Kiani AK, Pheby D, Henahan G, Brown R, Sieving P, Sykora P, et al. Ethical considerations regarding animal experimentation. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E255-66. doi: [10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2768](https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2768)
- American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. Version 2020.0.1. Available from: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
- Parkhomenko D, Belenichev IF, Kuchkovskiy OM, Ryzhenko V. Characteristics of HIF-1A and HSP70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis. *MicroRNA.* 2024;13(2):132-9. doi: [10.2174/0122115366264794240327073739](https://doi.org/10.2174/0122115366264794240327073739)
- McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier – Health Sciences Division; 2021.

29. Belenichev I, Salnykov V, Samura I. The effect of selenase on inflammatory and cytoprotective markers in experimental chronic generalized periodontitis. *Biomed Pharmacol J*. 2024;17(3):1911-9. doi: [10.13005/bpj/2993](https://doi.org/10.13005/bpj/2993)
30. Belenichev IF, Aliyeva OG, Popazova OO, Bukhtiyarova NV. Involvement of heat shock proteins HSP₇₀ in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using HSP₇₀ modulators. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1131683. doi: [10.3389/fncel.2023.1131683](https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131683)
31. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenysh V, Kamysnyh O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):504. doi: [10.3390/antiox13050504](https://doi.org/10.3390/antiox13050504)
32. Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Sobrino T, D'Aiuto F, et al. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats. *Odontology*. 2020;108(2):202-12. doi: [10.1007/s10266-019-00461-3](https://doi.org/10.1007/s10266-019-00461-3)
33. Lee J, Lee JB, Song HY, Son MJ, Li L, Rhyu IC, et al. Diagnostic Models for Screening of periodontitis with inflammatory mediators and microbial profiles in saliva. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):820. doi: [10.3390/diagnostics10100820](https://doi.org/10.3390/diagnostics10100820)
34. Alayash Z, Baumeister S-E, Holtfreter B, Kocher T, Baurecht H, Ehmke B, et al. Inhibition of tumor necrosis factor receptor 1 and the risk of periodontitis. *Front. Immunol.* 2023;14:1094175. doi: [10.3389/fimmu.2023.1094175](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1094175)
35. Brodzikowska A, Górski B, Bogusławska-Kapala A. Association between IL-1 gene polymorphisms and stage III grade B periodontitis in Polish population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):14687. doi: [10.3390/ijerph192214687](https://doi.org/10.3390/ijerph192214687)
36. Wang RP, Huang J, Chan KW, Leung WK, Goto T, Ho YS, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):71. doi: [10.1186/s12974-023-02747-4](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02747-4)
37. Radzki D, Negri A, Kusiak A, Obuchowski M. Matrix metalloproteinases in the periodontium – vital in tissue turnover and unfortunate in periodontitis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2763. doi: [10.3390/ijms25052763](https://doi.org/10.3390/ijms25052763)
38. Jansson L, Lundmark A, Modin C, Abadji D, Yucel-Lindberg T. Intra-individual cytokine profile in peri-implantitis and periodontitis: A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2021;32(5):559-68. doi: [10.1111/clr.13725](https://doi.org/10.1111/clr.13725)
39. Jansson L, Lundmark A, Modin C, Gustafsson A, Yucel-Lindberg T. Levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-2, MMP-3, osteopontin, pentraxin-3, and thymic stromal lymphopoietin in crevicular fluid samples from peri-implantitis, periodontitis, and healthy sites. *J Periodontal Res*. 2024;00:1-11. doi: [10.1111/jre.13338](https://doi.org/10.1111/jre.13338)
40. Bernal-Sánchez KK, Lara-Carrillo E, Velázquez-Enriquez U, Casanova-Rosado JF, Casanova-Rosado AJ, Morales-Valenzuela AA, et al. Clinical and socio-demographic factors associated with dental extractions in a clinical sample. *Braz Dent J*. 2023;34(6):121-9. doi: [10.1590/0103-6440202305355](https://doi.org/10.1590/0103-6440202305355)
41. Furuse N, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *J Clin Med*. 2020;9(10):3072. doi: [10.3390/jcm9103072](https://doi.org/10.3390/jcm9103072)
42. Li M, Huang S, Zhang Y, Song Z, Fu H, Lin Z, et al. Regulation of the unfolded protein response transducer IRE1 α by SERPINH1 aggravates periodontitis with diabetes mellitus via prolonged ER stress. *Cell Signal*. 2022;91:110241. doi: [10.1016/j.cellsig.2022.110241](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110241)
43. Takai H, Furuse N, Ogata Y. Anti-heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid of Japanese patients with chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2020;62(3):281-4. doi: [10.2334/josnuds.19-0159](https://doi.org/10.2334/josnuds.19-0159)
44. Kzar WA, Abbas RF. Association of Polymorphism with Periodontitis and Salivary Levels of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Eur J Dent*. 2025;19(1):133-43. doi: [10.1055/s-0044-1785530](https://doi.org/10.1055/s-0044-1785530)
45. Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(9):573-87. doi: [10.1038/s41581-022-00587-8](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8)
46. Shan C, Xia Y, Wu Z, Zhao J. HIF-1 α and periodontitis: Novel insights linking host-environment interplay to periodontal phenotypes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2023;184:50-78. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2023](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2023)
47. Yan K, Wu C, Ye Y, Li L, Wang X, He W, et al. A20 inhibits osteoclastogenesis via TRAF6-dependent autophagy in human periodontal ligament cells under hypoxia. *Cell Prolif*. 2020;53(3):e12778. doi: [10.1111/cpr.12778](https://doi.org/10.1111/cpr.12778)
48. Lin XJ, Yuan Q, Zhou J, Dong YL, Sunchuri D, Guo ZL. Cellular senescence: A new perspective on the suppression of periodontitis (Review). *Mol Med Rep*. 2024;30(6):238. doi: [10.3892/mmr.2024.13362](https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13362)
49. Bishop EL, Gudgeon N and Dimeloe S. Control of T Cell Metabolism by Cytokines and Hormones. *Front. Immunol.* 2021;12:653605. doi: [10.3389/fimmu.2021.653605](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653605)
50. Chaparro A, Lozano M, Gaedeche D, López C, Albers D, Hernández M, et al. Exploring the expression of pro-inflammatory and hypoxia-related microRNA-20a, microRNA-30e, and microRNA-93 in periodontitis and gingival mesenchymal stem cells under hypoxia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10310. doi: [10.3390/ijms231810310](https://doi.org/10.3390/ijms231810310)
51. Kazmi S, Salehi-Pourmehr H, Sadigh-Eteghad S, Farhoudi M. The efficacy and safety of interleukin-1 receptor antagonist in stroke patients: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2024;120:120-8. doi: [10.1016/j.jocn.2024.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01.009)
52. Xu J, Zheng Y, Zhao Y, Zhang Y, Li H, Zhang A, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:817572. doi: [10.3389/fimmu.2022.817572](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817572)
53. Lacher SE, Skon-Hegg C, Ruis BL, Krznarich J, Slattery M. An antioxidant response element regulates the HIF1 α axis in breast cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2023;204:243-251. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.003](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.003)

Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and metabolic disorders

Ye. O. Morhun^{ID B,C,D}, V. O. Kostenko^{ID A,E,F}, A. V. Mishchenko^{ID B,E}, N. V. Solovyova^{ID E}

Poltava State 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

Keywords:

inflammation, systemic inflammatory response, lipopolysaccharide, bortezomib, quercetin, transcription factors, oxidative stress, nitrosative stress, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, rats.

Ключові слова:

запалення, системна запальна відповідь, ліпополісахарид, бортезоміб, кверцетин, транскрипційні фактори, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, щури.

Надійшла до редакції /
Received: 27.01.2025

Після доопрацювання /
Revised: 05.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 19.03.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2025
This is an open access
article under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Aim. This study aimed to evaluate the effects of combined administration of bortezomib and quercetin on serum ceruloplasmin levels, carbohydrate and lipid metabolism parameters, and secondary products of lipid peroxidation in a lipopolysaccharide (LPS)-induced rat model.

Materials and methods. Systemic inflammatory response (SIR) was modeled in male Wistar rats by intraperitoneal administration of *Salmonella typhi* LPS. Rats were divided into groups: intact controls, LPS-induced SIR, and SIR groups treated with bortezomib, quercetin, or their combination. Serum ceruloplasmin, glucose, lipid profiles, nitric oxide synthase (NOS) activity, and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) levels were measured. Biochemical analyses were conducted using validated spectrophotometric and enzymatic methods.

Results. Combined administration of bortezomib and quercetin showed superior efficacy in mitigating SIR markers and metabolic disruptions compared to individual treatments. Serum ceruloplasmin levels, a marker of acute-phase reaction, were normalized, indicating robust anti-inflammatory effects. Hyperglycemia associated with SIR was significantly reduced, with glucose levels returning to baseline in the combined treatment group. Lipid profile analysis revealed a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and reductions in very low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, demonstrating improved lipid metabolism. Oxidative and nitrosative stress markers, including TBARS and inducible NOS activity, were significantly lower in the combined treatment group. Enhanced constitutive NOS activity and arginase levels further supported the restoration of nitric oxide metabolism.

Conclusions. The dual administration of bortezomib and quercetin is an example of a synergistic approach to managing SIR and its metabolic consequences. This combination effectively targets both inflammatory (NF-κB inhibition) and oxidative stress (Nrf2 activation) pathways, providing better therapeutic results compared to monotherapy. These findings suggest potential clinical application of the combined use of bortezomib and quercetin in conditions characterized by chronic inflammation and metabolic disturbances.

Modern medical technology. 2025;17(2):132-139

Бортезоміб і кверцетин як ефективні коректори ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та метаболічних розладів

Є. О. Моргун, В. О. Костенко, А. В. Міщенко, Н. В. Соловйова

Мета роботи – оцінити вплив комбінованого застосування бортезомібу та кверцетину на концентрацію гострофазового білка церулоплазміну в сироватці крові, показників у ній вуглеводного й ліпідного обмінів і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів на моделі щурів з індукованою ліпополісахаридом (ЛПС) запальною реакцією.

Матеріали і методи. Системну запальну відповідь (СЗВ) моделювали у самців щурів лінії Вістар шляхом внутрішньоочеревинного введення ЛПС *Salmonella typhi*. Щурів поділили на групи: інтактний контроль, ЛПС-індукована СЗВ, а також групи тварин, яким відтворили СЗВ і вводили бортезоміб, кверцетин або їх комбінацію. У сироватці крові визначали вміст церулоплазміну, глюкози, ліпідний профіль, активність NO-синтази (NOS) та рівень сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів). Біохімічні дослідження здійснили за допомогою валідованих спектрофотометричних та ензиматичних методів.

Результати. Комбіноване застосування бортезомібу та кверцетину мало більшу ефективність щодо зменшення рівнів маркерів СЗВ і корегування метаболічних порушень порівняно з окремим введенням препаратів. Вміст церулоплазміну в сироватці, який є маркером реакції гострої фази, нормалізувався, що свідчить про сильний протизапальний ефект. Гіперглікемія, пов'язана із СЗВ, значно зменшилася, а рівень глюкози у групі комбінованого лікування повернувся до базового. Аналіз ліпідного профілю показав значне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, зниження рівнів ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів; це свідчить про покращення ліпідного обміну. Маркери оксидативного та нітрозативного стресу, включаючи ТБК-реактанти й активність індукційної NOS, суттєво нижчі у

групі комбінованого лікування. Підвищення активності конститутивних ізоформ NOS й аргінази додатково підтвердило відновлення метаболізму оксиду азоту.

Висновки. Комбіноване введення бортезомібу та кверцетину є прикладом синергічного підходу до управління СЗВ та її метаболічними наслідками. Ця комбінація ефективно діє на запальні (інгібування NF- κ B) та оксидативні (активація Nrf2) шляхи, забезпечуючи кращі терапевтичні результати порівняно з монотерапією. Результати дослідження дали змогу зробити висновок, що комбіноване застосування бортезомібу та кверцетину має потенціал у клінічній практиці, коли виявлено хронічне запалення та діагностовано метаболічні розлади.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 132-139

Inflammation is known to be an integral component of many diseases, including oncological diseases, where the systemic inflammatory response (SIR) plays a key role in tumor progression and the development of associated metabolic disorders [1]. It has been established that the presence of SIR is linked to reduced survival rates in patients with cancer [2].

SIR-associated diseases are among the most dangerous conditions to humanity. These include atherosclerosis and coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, stroke, depression and anxiety disorders, neurodegeneration and Alzheimer's disease, steatohepatitis, and others [3]. Comorbidity combining malignant tumors with other SIR-associated conditions represents a significant unfavorable prognostic factor [4], as it complicates disease progression, reduces therapy effectiveness, and worsens patient survival outcomes. Such comorbidity exacerbates inflammatory and metabolic imbalances in the body, contributing to tumor progression and the development of complications [1,5].

Lipopolysaccharide (LPS)-induced SIR serves as an experimental model for studying the mechanisms of inflammation and developing strategies for the pharmacological correction of metabolic imbalances [6]. Metabolic disturbances, particularly those involving L-arginine metabolism, activate oxidative and nitrosative stress, thereby amplifying systemic inflammatory reactions. It is well-established that the regulation of inflammatory and metabolic processes is closely linked to the functionality of the NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (Activator Protein-1), and Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signaling pathways [3]. These pathways represent promising targets for the development of therapeutic strategies in the treatment of inflammatory and oncological diseases.

Bortezomib, a proteasome inhibitor widely used in oncology for the treatment of multiple myeloma and mantle cell lymphoma, suppresses the chymotrypsin-like activity of the 26S proteasome in mammalian cells. The 26S proteasome is a large protein complex essential for the degradation of key intracellular proteins, playing a crucial role in regulating protein metabolism and maintaining cellular homeostasis. By inhibiting the 26S proteasome, bortezomib disrupts proteolysis, initiating a cascade of reactions that ultimately result in cancer cell apoptosis [7]. The 26S proteasome is crucial for the degradation of I κ B, the inhibitor of NF- κ B [8]. By preventing I κ B degradation, bortezomib blocks the nuclear translocation and activation of NF- κ B, thereby reducing the expression of pro-inflammatory cytokines and mediators regulated by this pathway. In the context

of SIR, bortezomib may help mitigate excessive inflammation by downregulating NF- κ B-driven inflammatory processes. Additionally, its recently identified ability to inhibit the activation of the NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3) inflammasome, a multiprotein complex critical to the innate immune system, has garnered attention [9].

Current studies have shown that bortezomib exhibits anti-inflammatory effects in conditions such as rheumatoid arthritis [10], myocardial and retinal ischemia-reperfusion injury [11], experimental autoimmune uveitis [8], psoriasis [12], experimental autoimmune neuritis [13], all of which involve pathogenesis closely linked to the activation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome.

The application of bortezomib has been studied under LPS-induced inflammation conditions. In a model of LPS-stimulated equine monocytes *in vitro* and an *in vivo* endotoxemia model, bortezomib was shown to reduce TNF- α production. According to the authors, its inhibitory effect on LPS-induced TNF- α production is mediated through NF- κ B suppression [14]. *In vitro* studies have shown that bortezomib dose-dependently reduces NO and chemokine production, inhibits I κ B degradation, and suppresses NF- κ B activation in LPS-stimulated RAW 264.7 mouse macrophage cells [15]. At the same time, a murine model demonstrated that NF- κ B inhibition by bortezomib in the presence of elevated TNF- α levels under bacterial superantigen-induced toxic shock syndrome conditions may be detrimental, as NF- κ B-dependent anti-apoptotic pathways protect hepatocytes from TNF- α -induced cell death [16].

Thus, the use of bortezomib as an effective inhibitor of NF- κ B and/or NLRP3 inflammasome activation is limited by its adverse effects at certain concentrations, including specific side effects such as peripheral neuropathy, acute interstitial nephritis, and thrombotic microangiopathy. Another significant factor that limits the potential use of bortezomib is its high cost. However, achieving the beneficial effects of bortezomib in the treatment of processes associated with SIR and related metabolic disorders may be possible through its combined administration with non-toxic modulators of redox-sensitive transcription factors, such as bioflavonoids.

Quercetin, a natural flavonoid, demonstrates potent antioxidant and anti-inflammatory properties by activating Nrf2 and suppressing NF- κ B-dependent pro-inflammatory mediator activity [3]. Combining these agents may create a synergistic effect, amplifying their anti-inflammatory and metabolic benefits.

Nonetheless, the efficacy of combining bortezomib and quercetin in the context of SIR modeling remains insufficiently studied.

Aim

This study aimed to evaluate the effects of combined administration of bortezomib and quercetin on serum ceruloplasmin levels, carbohydrate and lipid metabolism parameters, and secondary products of lipid peroxidation in a lipopolysaccharide-induced rat model.

Materials and methods

The study was conducted on 35 male Wistar rats weighing 180–220 g, divided into six groups of seven animals each: Group 1 – intact rats (Control I); Group 2 – animals with lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR) (Control II); Group 3 – rats with SIR treated with bortezomib, an NF- κ B inhibitor (via proteasome suppression); Group 4 – animals with SIR treated with quercetin, a flavonoid that acts as both an NF- κ B inhibitor and an Nrf2 pathway activator; Group 5 – rats with SIR treated with a combination of bortezomib and quercetin.

The animals were housed under standard vivarium conditions (temperature: $+22 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity: 30–60 %) in accordance with the Standard Rules for the Organization, Equipment, and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums). The rats had free access to food and water. All procedures involving animals were conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the current legislation of Ukraine. The study was approved by the Bioethics Committee of Poltava State Medical University (Protocol No. 229, dated 28.08.2024).

SIR was modeled by intraperitoneal administration of *Salmonella typhi* LPS (Sigma-Aldrich, Inc., USA) at a dose of 0.4 $\mu\text{g/kg}$ body weight. LPS was administered three times during the first week and then once weekly for the next seven weeks [17].

Transcription factor modulators were administered intraperitoneally during the final week of the experiment: bortezomib (Sigma-Aldrich, Inc., USA) at a dose of 0.05 mg/kg [17]; water-soluble dosage form of quercetin (Corvitin, Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Plant, Ukraine) at a dose of 100 mg/kg (equivalent to 10 mg/kg of quercetin) [18].

Euthanasia was performed at the end of the study using an intraperitoneal injection of thiopental sodium (Kyivmedpreparat, Arterium Corporation, Ukraine) at a dose of 50 mg/kg body weight. Once deep anesthesia was achieved, thoracotomy was performed, and blood was collected via cardiac puncture. Blood samples were placed in special tubes containing lithium heparin at a concentration of 30 IU/mL blood (Sky Medica, Ukraine). The samples were centrifuged at room temperature (3000 g, 15 minutes). The serum was separated from the upper layer and used for subsequent biochemical analysis.

Serum ceruloplasmin, an acute-phase protein and a marker of SIR, was measured using a method based on the oxidation of *p*-phenylenediamine.

The concentrations of glucose, total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured using reagent kits from Felicit-Diagnostics (Dnipro, Ukraine).

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels were calculated using Friedewald's formula: $\text{LDL-C} = \text{Total cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{triglycerides} / 2.2)$; $\text{VLDL-C} = \text{triglycerides} / 2.2$.

To measure total NOS activity, serum samples were incubated in a solution containing 2.5 mL of 0.1 M Tris buffer, 0.3 mL of 320 mM L-arginine solution, and 0.1 mL of 1 mM reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). The incubation lasted 30 minutes, after which nitrite ion (NO_2^-) concentrations were determined spectrophotometrically using a Ulab-101 device at a wavelength of 540 nm. The method was based on the formation of colored diazo compounds through a reaction with 1 % sulfanilamide acid followed by the addition of 1-naphthylamine (Griess-Ilosvay reagent) [19].

Constitutive NOS (cNOS) activity was determined by inhibiting the enzyme with a 1 % solution of aminoguanidine hydrochloride (98 %, Sigma-Aldrich, Inc., USA) [6]. Inducible NOS (iNOS) activity was calculated as the difference between total NOS activity and cNOS activity.

Total arginase activity was measured based on the reaction of L-ornithine with ninhydrin (Chinard reagent). The amount of colored product formed was assessed spectrophotometrically using a Ulab-101 device at a wavelength of 515 nm [19].

Protein concentrations were measured using the biuret method. Lipid peroxidation (LPO) levels in blood samples were assessed by measuring the formation of a colored trimethine complex in the reaction of thiobarbituric acid (TBA) with TBA-reactive substances (TBARS) before and after 1.5-hour incubation. The antioxidant potential was evaluated by the increase in TBA-reactive compounds during incubation in an iron-ascorbate buffer solution [20].

Statistical calculations were performed using Microsoft Office Excel with the Real Statistics add-on module. The normality of data distribution was assessed by applying the Shapiro–Wilk test. For normally distributed data, comparisons were made by Student's *t*-test for independent samples; for non-normally distributed data, the Mann–Whitney *U* test was applied.

Results

The concentration of the acute-phase response protein ceruloplasmin, considered a marker of systemic inflammatory response (SIR) development, in the blood serum of intact animals was $279.8 \pm 8.3 \text{ mg/L}$ (Fig. 1). Administration of *S. typhi* LPS significantly increased the serum ceruloplasmin content to $420.6 \pm 13.4 \text{ mg/L}$, exceeding the result of Group 1 by 50.3 % ($p < 0.001$).

Administration of bortezomib under LPS-induced SIR reduced the serum ceruloplasmin level to $322.6 \pm 8.8 \text{ mg/L}$, which was 23.3 % lower than in Control II ($p < 0.001$), but still 15.3 % higher ($p < 0.01$) compared to the result of Group 1. Quercetin administration decreased the ceruloplasmin concentration to $327.5 \pm 8.0 \text{ mg/L}$, representing a 22.1 % decrease compared to Control II ($p < 0.001$) and a 17.0 % increase ($p < 0.01$) compared to intact animals. The combined treatment with bortezomib and quercetin further lowered serum ceruloplasmin levels to $266.5 \pm 7.2 \text{ mg/L}$. This value did not differ significantly from

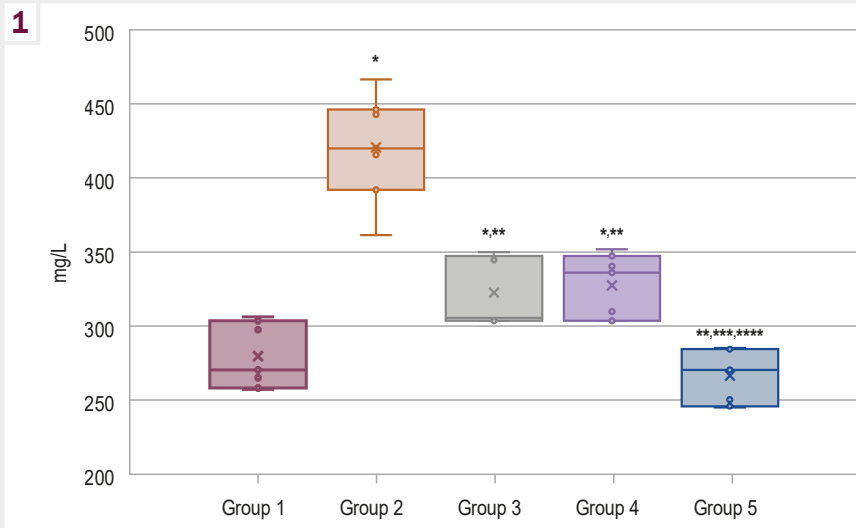


Fig. 1. Serum ceruloplasmin concentration in the following groups: intact animals (1); after modeling of LPS-induced SIR (2); following the administration of bortezomib during modeled SIR (3); following administration of quercetin during modeled SIR (4); and after combined administration of bortezomib and quercetin during modeled SIR (5). *: $p < 0.05$ compared to Group 1; **: $p < 0.05$ compared to Group 2; ***: $p < 0.05$ compared to Group 3; ****: $p < 0.05$ compared to Group 4.

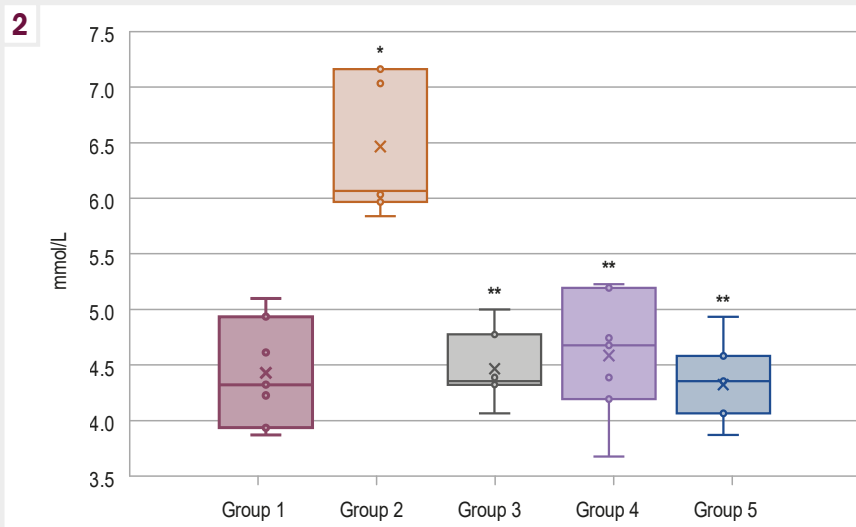


Fig. 2. Serum glucose concentration in the following groups: intact animals (1); after modeling of LPS-induced SIR (2); following administration of bortezomib during modeled SIR (3); following administration of quercetin during modeled SIR (4); and after combined administration of bortezomib and quercetin during modeled SIR (5). *: $p < 0.05$ compared to Group 1; **: $p < 0.05$ compared to Group 2; ***: $p < 0.05$ compared to Group 3; ****: $p < 0.05$ compared to Group 4.

Control I but was 36.6 % lower than Group 2 ($p < 0.001$), 17.4 % lower than Group 3 ($p < 0.001$), and 18.6 % lower than Group 4 ($p < 0.001$).

Administration of *S. typhi* LPS led to a moderate increase in serum glucose concentration in rats (Fig. 2) to 6.47 ± 0.23 mmol/L, which was 46.0 % higher than the value in Group 1 (4.43 ± 0.18 mmol/L, $p < 0.001$).

Treatment with bortezomib and quercetin under the experimental conditions reduced serum glucose levels to 4.47 ± 0.12 mmol/L and 4.59 ± 0.21 mmol/L, respectively. Both values were comparable to those in Control I and showed reductions of 30.9 % and 29.1 %, respectively, compared to Group 2

($p < 0.001$ for both). Combined administration of bortezomib and quercetin further reduced serum glucose concentration to 4.32 ± 0.13 mmol/L, representing a 33.2 % decrease compared to Group 2 ($p < 0.001$). This value did not significantly differ from those observed in Groups 3 and 4.

The analysis of the blood lipid profile under the experimental conditions (Table 1) revealed a notable reduction in HDL-C level by 26.4 % ($p < 0.001$) following the administration of *S. typhi* LPS compared to Control I. Conversely, VLDL-C and triglycerides concentrations increased by 89.4 % and 88.5 %, respectively ($p < 0.001$ for both). The levels of total cholesterol and LDL-C did not undergo significant changes.

Table 1. Effect of bortezomib and quercetin on blood lipid profile parameters in rats following lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response modeling (M ± SE)

Group	Cholesterol, mmol/L				Triglycerides, mmol/L
	Total	High-density lipoproteins	Low-density lipoproteins	Very low-density lipoproteins	
Intact animals (Control I)	2.66 ± 0.32	1.06 ± 0.04	1.14 ± 0.32	0.47 ± 0.03	1.04 ± 0.06
After SIR modeling (Control II)	2.92 ± 0.39	0.78 ± 0.05*	1.25 ± 0.36	0.89 ± 0.03*	1.96 ± 0.06*
Administration of bortezomib during SIR	2.76 ± 0.27	0.94 ± 0.09	1.20 ± 0.23	0.62 ± 0.01***	1.37 ± 0.03***
Administration of quercetin during SIR	2.82 ± 0.27	1.06 ± 0.06**	1.15 ± 0.28	0.61 ± 0.01***	1.35 ± 0.02***
Combined administration of bortezomib and quercetin during SIR	2.86 ± 0.31	1.40 ± 0.19****	0.97 ± 0.29	0.49 ± 0.01****	1.07 ± 0.03****

*: p < 0.05 compared to the values of Group 1; **: p < 0.05 compared to the values of Group 2; ***: p < 0.05 compared to the values of Group 3; ****: p < 0.05 compared to the values of Group 4.

Table 2. Effect of bortezomib and quercetin on NO-synthase and arginase activity in rat serum following lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response modeling (M ± SE)

Groups	NO-synthase activity, $\mu\text{mol NO}_2^-/\text{min}\cdot\text{g protein}$			Arginase activity, $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{g protein}$
	Total	Constitutive	Inducible	
Intact animals (Control I)	0.72 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.59 ± 0.01	0.76 ± 0.04
After SIR modeling (Control II)	1.54 ± 0.02*	0.04 ± 0.01*	1.50 ± 0.02*	0.44 ± 0.03*
Administration of bortezomib during SIR	0.94 ± 0.02***	0.08 ± 0.01***	0.86 ± 0.02***	0.64 ± 0.03***
Administration of quercetin during SIR	1.08 ± 0.04***	0.08 ± 0.01***	1.00 ± 0.04***	0.59 ± 0.03***
Combined administration of bortezomib and quercetin during SIR	0.78 ± 0.01****	0.11 ± 0.02**	0.67 ± 0.03****	0.73 ± 0.02****

*: p < 0.05 compared to the values of Group 1; **: p < 0.05 compared to the values of Group 2; ***: p < 0.05 compared to the values of Group 3; ****: p < 0.05 compared to the values of Group 4.

Administration of bortezomib during SIR modeling reduced VLDL-C and triglycerides levels by 30.3 % and 30.1 %, respectively (p < 0.001 for both). However, these values remained 31.9 % and 31.7 % higher (p < 0.001 for both) than those in Group 1. The concentration of HDL-C under these conditions did not change significantly.

Quercetin treatment increased serum HDL-C levels by 35.9 % (p < 0.01). At the same time, VLDL-C and triglycerides concentrations decreased by 31.5 % and 31.1 %, respectively (p < 0.001 for both) compared to Group 2. However, these levels remained 29.8 % higher (p < 0.001 for both) than those observed in Control I.

Combined administration of bortezomib and quercetin resulted in a 79.5 % increase in HDL-C levels (p < 0.01), which was 48.9 % higher (p < 0.05) than in Group 3, but not significantly different from Group 4. Meanwhile, serum VLDL-C levels decreased by 44.9 % (p < 0.001) compared to Group 2 and were 21.0 % and 19.7 % lower than those in Groups 3 and 4, respectively (p < 0.001 for all). Under these conditions, triglycerides concentrations decreased by 45.4 % compared to Group 2 and by 21.9 % and 20.7 % compared to Groups 3 and 4, respectively (p < 0.001 for all).

During LPS-induced SIR, total NOS activity in serum (Table 2) increased by 113 %, while iNOS activity rose by 154 % (p < 0.001 for both) compared to Control I. Conversely, cNOS activity decreased by 69.2 %, and arginase activity dropped by 42.1 % (p < 0.001 for both) relative to the corresponding values in Group 1.

Administration of bortezomib under SIR conditions reduced total and inducible NOS activity by 39.0 % and 42.7 %, respectively, compared to Control II. However, these values remained 30.6 % and 45.8 % higher than the respective results in Group 1 (p < 0.001 for all). Quercetin treatment decreased total and inducible NOS activity by 29.9 % and 33.3 %, respectively, compared to Control II, yet these levels were still 50.0 % and 69.5 % higher than those in Group 1 (p < 0.001 for all).

Combined administration of bortezomib and quercetin resulted in a twofold increase (P < 0.001 for both) in cNOS activity compared to Control II. However, this parameter remained 38.5 % lower (P < 0.01 for both) than in Group 1. The combination also increased arginase activity by 45.5 % (P < 0.001) and 34.1 % (P < 0.01), respectively, compared to Group 2. Despite this improvement, the results were still 15.8 % (P < 0.05) and 22.4 % (P < 0.01) lower than those observed in Control I.

Table 3. Effect of bortezomib and quercetin on the levels of secondary lipid peroxidation products in rat blood following lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response modeling (M $\pm$ SE)

Groups	Concentration of thiobarbituric acid-reactive substances, $\mu\text{mol/L}$		
	Before incubation	After incubation	Increase during incubation
Intact animals (Control I)	13.50 $\pm$ 1.18	31.18 $\pm$ 2.06	17.69 $\pm$ 2.20
After SIR modeling (Control II)	28.74 $\pm$ 0.88 *	64.56 $\pm$ 3.28*	35.82 $\pm$ 2.78*
Administration of bortezomib during SIR	18.65 $\pm$ 0.84**	40.73 $\pm$ 1.19**	22.08 $\pm$ 0.77**
Administration of quercetin during SIR	16.66 $\pm$ 0.74**	37.02 $\pm$ 1.86**	20.36 $\pm$ 1.95**
Combined administration of bortezomib and quercetin during SIR	11.26 $\pm$ 0.83****	31.35 $\pm$ 2.79****	20.09 $\pm$ 3.00**

*: $p < 0.05$ compared to the values of Group 1; **: $p < 0.05$ compared to the values of Group 2; ***: $p < 0.05$ compared to the values of Group 3; ****: $p < 0.05$ compared to the values of Group 4.

Modeling LPS-induced SIR led to an increase in the concentration of TBARS, secondary lipid peroxidation products, both before and after blood incubation in a pro-oxidant iron-ascorbate buffer solution (Table 3) by 112 % and 107 %, respectively ($p < 0.001$ for both) compared to Control I. Additionally, the incubation-induced increase in TBARS rose by 102 % ($P < 0.001$), indicating a depletion of the blood's antioxidant potential.

Bortezomib treatment under SIR conditions decreased TBARS levels by 35.1 % and 36.9 % before and after blood incubation in the pro-oxidant buffer solution, respectively, ($p < 0.01$ for both) compared to Control II. Despite this reduction, the levels remained 38.1 % and 30.6 % higher ($p < 0.01$ for both) than those observed in Group 1. Quercetin reduced TBARS levels by 42.0 % and 42.7 % before and after blood incubation in a pro-oxidant buffer solution, respectively ($p < 0.01$ for both), compared to Control II. After incubation, the TBARS levels showed no significant difference from those in Group 1.

Combined administration of bortezomib and quercetin reduced the TBARS concentration before blood incubation by 60.8 % compared to Group 2, 39.6 % compared to Group 3, and 32.4 % compared to Group 4 ($p < 0.001$ for all).

The incubation-induced increase in TBARS decreased by 38.4 % and 43.2 % compared to Control 2 after separate administration of bortezomib and quercetin, respectively ($p < 0.001$ for both). Combined administration further reduced this increase to 43.9 % ($p < 0.01$). However, no significant differences were observed between the effects of separate and combined treatments.

Discussion

The combined administration of bortezomib and quercetin demonstrated a superior ability to modulate SIR markers and metabolic imbalances induced by *S. typhi* LPS in rats compared to monotherapy. This finding highlights the synergistic potential of these agents and their respective mechanisms of action in mitigating the deleterious effects of SIR.

Bortezomib and quercetin independently reduced ceruloplasmin levels, a key acute-phase response protein, under SIR conditions. However, their combined administration achieved a

normalization of ceruloplasmin levels, reflecting a more robust attenuation of the inflammatory cascade.

An increase in ceruloplasmin content is considered an informative marker of SIR, along with elevated levels of specific pro- and anti-inflammatory cytokines in blood serum – interleukins 6 and 10, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein. These changes have been noted by researchers using *S. typhi* LPS in the specified protocol, confirming the model adequacy [21].

The inhibition of the NF- κ B pathway by bortezomib and the dual modulation of NF- κ B and Nrf2 by quercetin likely underpin the reduction of SIR markers. NF- κ B activation is a critical driver of acute-phase protein synthesis and pro-inflammatory cytokine production during SIR [22]. The combined treatment may enhance anti-inflammatory effects through a more comprehensive suppression of NF- κ B and simultaneous activation of Nrf2, which promotes antioxidant and cytoprotective gene expression [23,24].

Compared to studies reporting monotherapeutic benefits of NF- κ B inhibitors or flavonoids in reducing inflammation, the observed effects of combined treatment emphasize the importance of targeting inflammatory and oxidative stress pathways. For instance, previous research demonstrated that bortezomib alone attenuates NF- κ B-driven inflammation [12]. Similarly, the ability of quercetin to suppress inflammatory cytokine production has been widely documented [18]. Our results align with these findings but reveal an amplified effect when these agents are used together.

LPS-induced SIR significantly elevated serum glucose levels, reflecting a state of metabolic dysregulation. Both bortezomib and quercetin effectively reduced hyperglycemia, yet their combined administration further normalized glucose levels. This suggests that simultaneous modulation of inflammatory and oxidative stress pathways exerts a more profound impact on glucose homeostasis. The observed improvements may result from the restoration of insulin signaling pathways disrupted by NF- κ B-mediated inflammation and oxidative damage [25].

Comparable reductions in glucose levels were reported in studies utilizing NF- κ B inhibitors or antioxidants in rodent models of metabolic disorders [20]. However, the combined approach in this study not only decreased hyperglycemia but also improved the lipid profile. HDL-C levels increased significantly with the combined treatment, surpassing the effects of monotherapies, while

reductions in VLDL-C and triglycerides were more pronounced. These findings support the hypothesis that addressing multiple pathogenic mechanisms is critical for managing the metabolic derangements associated with SIR.

LPS-induced SIR triggered marked oxidative stress, as evidenced by elevated TBARS levels. Both agents individually reduced lipid peroxidation, yet their combination produced the most significant reduction, approaching baseline levels. This effect is consistent with the complementary actions of bortezomib and quercetin. Suppression of NF- κ B by bortezomib reduces pro-oxidant gene expression [7], while quercetin activates Nrf2, enhancing the expression of antioxidant enzymes [26].

Nitrosative stress, characterized by increased iNOS activity and decreased cNOS activity, was also attenuated more effectively by the combined treatment. Restoration of cNOS activity and arginase levels suggests improved L-arginine metabolism, which is often impaired during SIR. Previous studies have shown that modulating iNOS and cNOS activities can mitigate nitrosative stress and related tissue damage [18]. Our findings extend this knowledge by demonstrating that a dual-targeted approach is more effective in achieving this goal.

The findings of this study highlight the importance of targeting multiple signaling pathways to achieve comprehensive modulation of SIR and its metabolic consequences. By simultaneously inhibiting NF- κ B and activating Nrf2, the combined administration of bortezomib and quercetin effectively targets both inflammatory and oxidative stress pathways. This dual modulation may explain the superior therapeutic results observed.

The findings also have implications for clinical practice, particularly in conditions characterized by chronic inflammation and metabolic dysfunction, such as cancer, diabetes, and cardiovascular diseases. Although the high cost and side effects of bortezomib limit its widespread use, combining it with quercetin, a relatively safe and available compound, may reduce the required dose of bortezomib, thereby decreasing its adverse effects.

Conclusions

1. The combination of bortezomib and quercetin under LPS-induced SIR significantly reduced the serum ceruloplasmin concentration to levels comparable to intact animals. This reduction exceeded the effects observed with either agent alone, highlighting the synergistic anti-inflammatory potential of these compounds.

2. Combined treatment with bortezomib and quercetin normalized serum glucose levels, reducing them to values similar to those in intact animals. This outcome underscores the enhanced efficacy of dual therapy in decreasing hyperglycemia induced by LPS-induced SIR.

3. The combination of bortezomib and quercetin increased HDL-C levels and decreased VLDL-C and triglyceride concentrations more effectively than individual treatments. These findings indicate a pronounced improvement in the lipid profile, which is critical in the context of SIR-associated metabolic disturbances.

4. Combined administration of bortezomib and quercetin under LPS-induced SIR decreased the iNOS activity and enhanced cNOS activity, restoring a more balanced nitric oxide

metabolism. This treatment also markedly reduced secondary lipid peroxidation product levels, highlighting its role in mitigating oxidative and nitrosative stress.

Prospects for further research should focus on elucidating the precise molecular mechanisms underlying the synergistic effects of bortezomib and quercetin, optimizing their dosing regimens, and evaluating their efficacy in chronic inflammatory and metabolic disorders through comprehensive preclinical and clinical studies. Broadening this approach to include additional experimental models and combination therapies may further enhance its therapeutic applications.

Funding

This study was conducted as part of the research project "High- and low-intensity phenotypes of systemic inflammatory response: molecular mechanisms and new medical technologies for their prevention and correction", state registration No. 0124U000092 carried out at the Poltava State Medical University (2024–2028).

Information about the authors:

Morhun Ye. O., MD, PhD Student of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0005-5558-2508

Kostenko V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3965-1826

Mishchenko A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8521-956X

Solovyova N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5167-2729

Відомості про авторів:

Моргун Є. О., аспірант каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Костенко В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Мищенко А. В., канд. мед. наук, доцент каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Соловйова Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.



Vitalii Kostenko (Віталій Костенко)
v.kostenko@pdmu.edu.ua

References

1. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):263. doi: [10.1038/s41392-021-00658-5](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5)
2. Yuk HD, Ku JH. Role of Systemic Inflammatory Response Markers in Urothelial Carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1473. doi: [10.3389/fonc.2020.01473](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01473)
3. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023;9(5):e15551. doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e15551](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551)
4. Dolan RD, McMillan DC. The prevalence of cancer associated systemic inflammation: Implications of prognostic studies using the Glasgow Prognostic Score. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;150:102962. doi: [10.1016/j.critrevonc.2020.102962](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102962)
5. Mleko M, Pitynski K, Pluta E, Czerw A, Sygitt K, Karakiewicz B, et al. Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies – State of the Art. *Cancer Manag Res.* 2021;13:5491-508. doi: [10.2147/CMAR.S312828](https://doi.org/10.2147/CMAR.S312828)

6. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019;91(1):80-5. doi: [10.15407/ubj91.01.080](https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080)
7. Sogbein O, Paul P, Umar M, Chaari A, Batuman V, Upadhyay R. Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors. *Life Sci.* 2024;358:123125. doi: [10.1016/j.lfs.2024.123125](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123125)
8. Mao Y. Structure, dynamics and function of the 26S proteasome. In: Harris JR, Marles-Wright J, editors. *Macromolecular Protein Complexes III: Structure and Function*. Subcell Biochem. Cham: Springer; 2021. Vol. 96. doi: [10.1007/978-3-030-58971-4_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-58971-4_1)
9. Zhu X, Yu J, Hua M, Xu N, Wang L, Chen L, et al. Function of NLRP3 inflammasome activation in multiple myeloma. *Hematology.* 2024;29(1):2399367. doi: [10.1080/16078454.2024.2399367](https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2399367)
10. Lassoued S, Moyano C, Beldjerd M, Pauly P, Lassoued D, Billey T. Bortezomib improved the joint manifestations of rheumatoid arthritis in three patients. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):381-2. doi: [10.1016/j.jbspin.2019.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.019)
11. Liu C, Zhou J, Wang B, Zheng Y, Liu S, Yang W, et al. Bortezomib alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via enhancing of Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;556:207-14. doi: [10.1016/j.bbrc.2021.03.154](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.154)
12. Chen X, Chen Y, Ou Y, Min W, Liang S, Hua L, et al. Bortezomib inhibits NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B pathway to reduce psoriatic inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2022;206:115326. doi: [10.1016/j.bcp.2022.115326](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115326)
13. Klimas R, Sgodzai M, Motte J, Mohamad N, Renk P, Blusch A, et al. Dose-dependent immunomodulatory effects of bortezomib in experimental autoimmune neuritis. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab238. doi: [10.1093/braincomms/fcab238](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab238)
14. Sato H, Matsuda K, Amagai Y, Tanaka A, Matsuda H. Suppressive effect of bortezomib on LPS-induced inflammatory responses in horses. *J Equine Vet Sci.* 2018;61:114-20. doi: [10.1016/j.jevs.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.05.003)
15. Yang CH, Liu YC. Inhibitory effects of proteasome inhibitor bortezomib on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(13):827.
16. Tilahun AY, Theuer JE, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Detrimental effect of the proteasome inhibitor, bortezomib in bacterial superantigen- and lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Mol Ther.* 2010;18(6):1143-54. doi: [10.1038/mt.2010.53](https://doi.org/10.1038/mt.2010.53)
17. Chen FT, Yang CM, Yang CH. The protective effects of the proteasome inhibitor bortezomib (velcade) on ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *PLoS One.* 2013;8(5):e64262. doi: [10.1371/journal.pone.0064262](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064262)
18. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-90. doi: [10.36740/WLek202203121](https://doi.org/10.36740/WLek202203121)
19. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochim J.* 2016;88(6):70-5. doi: [10.15407/ubj88.06.070](https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070)
20. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology.* 2023;30(1):37-47. doi: [10.3390/pathophysiology30010005](https://doi.org/10.3390/pathophysiology30010005)
21. Kozaeva RS, Klymenko MO, Kostenko VO. [Lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response enhances the development of oxidative-nitrosative stress in salivary glands of rats under alcohol damage]. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2021;67(6):60-7. Ukrainian. doi: [10.15407/fz67.06.060](https://doi.org/10.15407/fz67.06.060)
22. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):53. doi: [10.1038/s41392-024-01757-9](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9)
23. Frenkel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2022;29(2):194-201. doi: [10.46389/rjd-2022-1092](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1092)
24. Gao W, Guo L, Yang Y, Wang Y, Xia S, Gong H, et al. Dissecting the Crosstalk Between Nrf2 and NF- κ B Response Pathways in Drug-Induced Toxicity. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:809952. doi: [10.3389/fcell.2021.809952](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809952)
25. Gao T, Chen S, Han Y, Zhang D, Tan Y, He Y, et al. Ameliorating Inflammation in Insulin-resistant Rat Adipose Tissue with Abdominal Massage Regulates SIRT1/NF- κ B Signaling. *Cell Biochem Biophys.* 2022;80(3):579-89. doi: [10.1007/s12013-022-01085-1](https://doi.org/10.1007/s12013-022-01085-1)
26. Yousefi Zardak M, Keshavarz F, Mahyaei A, Gholami M, Moosavi FS, Abbasloo E, et al. Quercetin as a therapeutic agent activates the Nrf2/Keap1 pathway to alleviate lung ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep.* 2024;14(1):23074. doi: [10.1038/s41598-024-73075-7](https://doi.org/10.1038/s41598-024-73075-7)

Аналіз ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової терапії при лікуванні ортопедичних захворювань стопи на сучасному етапі (огляд літератури)

О. М. Овчинніков 

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків

Ключові слова:

екстракорпоральна ударно-хвильова терапія, ортопедичні захворювання стопи, плантарний фасциїт, ахілловий сухожилок, тендінопатія.

Keywords:

extracorporeal shock wave therapy, orthopedic foot diseases, plantar fasciitis, Achilles tendon, tendinopathy.

Надійшла до редакції /
Received: 06.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 20.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 24.03.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2025
This is an open access
article under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (ЕУХТ) – процедура з широкими показаннями щодо застосування при ортопедичних захворюваннях, зокрема і стопи. Одними з найпоширеніших ортопедичних захворювань стопи є плантарний фасциїт і тендінопатія ахіллового сухожилка. Останніми роками кількість праць, де висвітлюють різні аспекти тендінопатій, збільшується, а одним із найпопулярніших напрямів досліджень є захворювання м'язово-скелетної системи.

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної наукової літератури, визначити ортопедичні захворювання стопи, для лікування яких використовували метод екстракорпоральної ударно-хвильової терапії, та визначити ефективність методу ЕУХТ при кожному із захворювань.

Матеріали і методи. Проаналізували відомості наукової літератури, що індексується в наукометричних електронних базах даних PubMed, Medline, Scopus та Web of Science. Для пошуку використовували такі пошукові запити: ESWT, extracorporeal shock wave therapy. Мовні обмеження на пошук досліджень не встановлювали. Щодо кожної публікації аналізували таку інформацію: назва, перелік авторів, рік публікації, основна інформація про дослідження (вид дослідження, кількість пацієнтів), параметри та тривалість лікування, період оцінювання, отримані результати. З відібраних праць відокремили статті за останні 5 років, тобто з 2020 до 2024 рр. включно.

Результати. У результаті пошуку обрано 1771 наукову статтю. Проаналізували відомості, що наведено в цих працях, у результаті визначено ортопедичні захворювання стопи, при лікуванні яких використовували екстракорпоральну ударно-хвильову терапію, та оцінено ефективність процедури при кожному з захворювань. У результаті цього аналізу визначено 36 публікацій, за якими і здійснили остаточний аналіз даних. Статті поділили за видом проаналізованих захворювань стопи, при яких використовували метод ЕУХТ. За результатами пошуку, ЕУХТ застосовували під час лікування плантарного фасциїту, тендінопатії ахіллового сухожилка та плантарного фіброматозу.

Висновки. За даними наукової літератури, екстракорпоральну ударно-хвильову терапію використовували під час лікування плантарного фасциїту, тендінопатії ахіллового сухожилка, плантарного фіброматозу та часткового пошкодження ахіллового сухожилка. Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія залишається актуальним та ефективним методом лікування пацієнтів із найпоширенішими захворюваннями стоп.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 140-146

Analysis of the effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of orthopedic foot diseases at the current stage (literature review)

O. M. Ovchinnikov

Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) continues to be a procedure with broad indications for use in orthopedic diseases, including the foot. One of the most common orthopedic diseases of the foot is plantar fasciitis and Achilles tendon tendinopathy. In recent years, the number of articles on tendinopathies has increased, and one of the most popular areas of research is diseases of the musculoskeletal system.

The aim of the study was to analyse the data from the current literature for review, to identify orthopedic diseases of the foot for the treatment of which the method of extracorporeal shock wave therapy was used, and to determine the effectiveness of the ESWT method for each of the diseases.

Material and methods. Literature sources from the scientometric electronic databases PubMed, Medline, Scopus, and Web of Science were selected and analysed. The search queries “ESWT”, “extracorporeal shock wave therapy” were used for the search. There were no language restrictions on the search for studies. The following information was extracted from each selected publication: study title, list of authors, year of publication, basic information about the study (type of study, number of patients), treatment parameters, duration of treatment, evaluation period, and study results. Articles from the last 5 years, i. e. from 2020 to 2024 inclusive, were separated from the selected articles.

Results. Based on the search results, 1771 scientific articles were selected. An analysis of the selected articles was conducted, orthopedic diseases of the foot were identified in the treatment of which extracorporeal shock wave therapy was used, and the effectiveness of the procedure itself for each disease was assessed. As a result, 36 articles were selected, which were used for the final analysis of the literature. The selected articles were distributed by the type of foot diseases in which the ESWT method was used. According to the search data, ESWT was used in the treatment of plantar fasciitis, Achilles tendon tendinopathy, and plantar fibromatosis.

Conclusions. According to the literature, extracorporeal shock wave therapy has been used in the treatment of plantar fasciitis, Achilles tendon tendinopathy, plantar fibromatosis, and partial damage to Achilles tendon. Extracorporeal shock wave therapy remains a relevant and effective method of treatment for the most common foot diseases.

Modern medical technology. 2025;17(2):140-146

Ортопедичні захворювання нижніх кінцівок є одними з найпоширеніших, їм належить одне з перших місць у структурі причин втрати працездатності. У сучасній ортопедії та травматології найчастішою скаргою хворих є скарга на біль у стопі [1,2].

Як поширені ортопедичні захворювання стопи нині визначено плантарний фасциїт і тендинопатію ахіллового сухожилка [1,2,3]. Так, плантарний фасциїт уражає до 10–15 % людей впродовж життя і спричиняє у світі майже 1 млн візитів до лікаря на рік.

Під час лікування пацієнтів із ортопедичними захворюваннями уже протягом тривалого часу успішно використовують метод екстракорпоральної ударно-хвильової терапії (ЕУХТ). Ця процедура має широкі показання щодо застосування у цій сфері [4,5,6,7], зокрема і при захворюваннях стопи [1,2]. Уперше метод застосований у 1996 році під час лікування хворого на плантарний фасциїт [8,9]. Підтверджено безпечність і ефективність її використання у спортсменів для лікування синдрому великого вертлюга, тендинопатії підколінного сухожилля, тендинопатії надколінка, ахіллової тендинопатії, підошовного фасциїту та інших тендинопатій [8].

Нині науковий інтерес до екстракорпоральної ударно-хвильової терапії як перспективного методу лікування ортопедо-травматологічних захворювань стоп залишається стабільно високим [4,5,6,9,10]. Підтверджено, що процедура ЕУХТ є не деструктивним пошкодженням, як спочатку вважали, а методом відновного лікування [2,6].

Ефективність використання ЕУХТ доведено з першим рівнем доказовості для плантарного фасциїту [9] та неінсерційної тендинопатії ахіллового сухожилка [9,10]. Під час лікування пацієнтів із плантарним фасциїтом метод не тільки не поступається, а в більшості випадків навіть перевищує ефективність інших методів консервативного лікування [1]. Найчастіші ортопедичні захворювання нижніх кінцівок, при яких призначають ударно-хвильову терапію, – плантарний фасциїт, тендинопатії власної зв'язки надколінка, ахіллового сухожилка, сухожилків м'язів «гусячої лапки», сідничних м'язів [8,9,10,11].

За останні 20 років кількість статей щодо тендинопатій значно збільшилася, й особливий науковий інтерес викликає вивчення різних аспектів захворювань м'язово-скелетної системи [1,2,5,7]. Різні характеристики методу ЕУХТ нині активно вивчають при різних ортопедо-травматологічних захворюваннях нижніх кінцівок, однак, незважаючи на це, відповідні стандарти лікування досі не розроблено. Дискусійними

залишаються питання щодо параметрів впливу, зокрема сили, частоти, кількості імпульсів, типу хвилі при ЕУХТ (радіальна або фокусована), кількості процедур, інтервалу між процедурами, залежності від апарата для виконання процедури, використання аналгезії під час неї [2,4,7].

Протоколи ЕУХТ, наведені у дослідженнях, різняться, й оптимальні протоколи, що враховують особливості залежно від показань, ще не укладені. Втім, враховуючи неінвазивність, малу кількість побічних ефектів і можливість поєднання з іншими методами, процедура ударно-хвильової терапії є одним із сучасних та ефективних методів лікування ортопедо-травматологічних захворювань нижніх кінцівок. Останніми роками метод екстракорпоральної ударно-хвильової терапії набуває все більшого поширення в ортопедо-травматологічній практиці.

Мета роботи

Проаналізувати дані сучасної наукової літератури, визначити ортопедичні захворювання стопи, для лікування яких використовували метод екстракорпоральної ударно-хвильової терапії, та визначити ефективність методу ЕУХТ при кожному із захворювань.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували відомості наукової літератури, що індексується в наукометричних електронних базах даних PubMed, Medline, Scopus та Web of Science. Для пошуку використовували такі пошукові запити: ESWT, extracorporeal shock wave therapy. Мовні обмеження на пошук досліджень не встановлювали. Щодо кожної публікації аналізували таку інформацію: назва, перелік авторів, рік публікації, основна інформація про дослідження (вид дослідження, кількість пацієнтів), параметри та тривалість лікування, період оцінювання, отримані результати. З відібраних праць відокремили статті за останні 5 років, тобто з 2020 до 2024 рр. включно.

Результати

У результаті пошуку обрано 1771 наукову статтю. Проаналізували відомості, що наведено в цих працях, у результаті визначено ортопедичні захворювання стопи, при лікуванні яких використовували екстракорпоральну ударно-хвильову

терапію, та оцінено ефективність процедури при кожному з захворювань. За результатами аналізу виключено статті, у яких наведено дані гістологічних, біомеханічних і експериментальних досліджень, праці, присвячені вивченню ран, судинних і діабетичних виразок стоп, урологічних захворювань, опіків і післяінсультних змін нижніх кінцівок, захворювань верхніх кінцівок, хребта, а також інших патологій нижніх кінцівок. Враховуючи велику кількість знайдених статей, виключено ті з них, що присвячені переломам кісток нижніх кінцівок, і ті, у яких метод ЕУХТ порівнювали з іншими методами лікування пацієнтів з ортопедичними захворюваннями стопи.

Отже, у результаті обрано 36 статей, які й включено до цього огляду літератури. Матеріали структурували за описаним видом захворювань стопи, при яких використовували метод ЕУХТ. За результатами пошуку, ЕУХТ застосовували під час лікування пацієнтів із плантарним фасциїтом, тендинопатією ахіллового сухожилка та плантарним фіброматозом.

Обговорення

Плантарний фасциїт

Визначення ефективності процедури ЕУХТ. У системному огляді та метааналізі (40 досліджень), що здійснили R. Charles et al., підтверджено ефективність ЕУХТ під час лікування пацієнтів із плантарним фасциїтом (ПФ) у дослідженнях із високим ступенем доказовості – процедура мала позитивний ефект щодо покращення функції та зменшення болю в пацієнтів із ПФ у короткій, середній і віддаленій перспективі [9].

У великому систематичному огляді та метааналізі визначали вплив різних методів лікування (загалом 236 досліджень, до яких залучено 15 401 пацієнта), які коли-небудь оцінювали в рандомізованих контрольованих дослідженнях щодо лікування ПФ. Автори порівнювали ефективність таких терапевтичних втручань для зменшення болю в пацієнтів із підшовним фасциїтом, як ін'єкція ботулотоксину MD -2,14 (CI: -4,15; -0,14); ін'єкція дегідрованої людської амніон / хоріотичної мембрани MD -3,31 (CI: -5,54, -1,08); голкорексфлексотерапія MD -2,34 (CI: -4,64, -0,04); тейпування при ПФ MD -3,60 (CI: -4,16, -3,03); низькодозова лазерна терапія MD -2,09 (CI: -2,28, -1,90); міофасціальний реліз MD -1,79 (CI: -2,63, -0,94); плазма, збагачена тромбоцитами, MD -2,40 (CI: -4,16, -0,63); радіочастотна терапія MD -2,47 (CI: -4,65, -0,29); вправи на розтягування MD -1,14 (CI: -2,02, -0,26), які сприяли ефективному лікуванню болю порівняно з контролем у короткостроковій перспективі. У середній і віддаленій перспективі лише екстракорпоральна ударно-хвильова терапія MD -0,97 (CI: -1,13, -0,81) / MD -2,49 (CI: -3,17, -1,82) була ефективною для полегшення болю порівняно з контролем [11].

У метааналізі (14 досліджень із залученням 867 пацієнтів) досліджували вплив ЕУХТ на товщину плантарної фасції в пацієнтів із ПФ. Товщина плантарної фасції значно зменшилася після втручання методом ЕУХТ у пацієнтів із плантарним фасциїтом (WMD -0,21 mm (95 % CI -0,39, -0,02); $p = 0,03$). Не виявлено значної різниці за зменшенням болю (WMD -0,51 cm (95 % CI -1,04, 0,01); $p = 0,06$) порівняно з іншими консервативними методами лікування [12].

В іншому систематичному огляді й метааналізі 11 досліджень [13] підтверджено ефективність ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ: фокусована ЕУХТ – -2,82 (SE 0,8, -4,39, -1,24, $p < 0,0001$); радіальна ЕУХТ – -3,04 (SE 0,43, -3,88, -2,20, $p < 0,001$). Встановлено, що особливості параметрів процедури може вплинути і на ефективність полегшення болю, яку оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS), і на прихильність до лікування. Обираючи параметри процедури, необхідно враховувати також індивідуальні особливості пацієнта.

У ретроспективному дослідженні за участю 108 пацієнтів із ПФ, яких лікували з використанням методу ЕУХТ, визначено істотне зменшення болю, функціональне покращення та задоволеність пацієнтів (середній рівень болю після ЕУХТ зменшився з $6,7 \pm 1,7$ до $2,6 \pm 2,7$, $p < 0,001$). За шкалою Foot and Ankle Outcome Score, біль, функція в повсякденному житті, функція при заняттях спортом, побутова активність і та якість життя покращилися з $53,7 \pm 14,9$ до $75,7 \pm 16,7$ ($p < 0,001$), з $38,0 \pm 15,2$ до $71,8 \pm 23$ ($p < 0,001$), з $55,8 \pm 16,4$ до $71,4 \pm 18,0$ ($p < 0,001$), з $42,4 \pm 21,5$ до $59,4 \pm 20,3$ ($p < 0,001$) та з $44,9 \pm 16,4$ до $69,0 \pm 23,9$ ($p < 0,001$) відповідно [14].

У проспективному дослідженні (загалом 109 пацієнтів) порівнювали дві групи хворих на ПФ (обстежених поділили на групи рандомно). У 1 групі разом із плантарною фасцією ЕУХТ проводили на литковий м'яз, у 2 групі ЕУХТ призначали лише на плантарну фасцію. В обох групах зафіксовано позитивний ефект щодо зменшення болю, але кращі результати щодо відновлення функцій підшовного та тильного згинання стопи визначено у групі, де ЕУХТ призначено і на литковий м'яз [15].

В іншому проспективному дослідженні порівнювали такі дві групи пацієнтів: хворі першої групи отримували фокусовану ЕУХТ на міофасціальних точках, а в другій групі застосовано традиційний підхід до фокусованої ЕУХТ на медіальному п'ятковому бугорку. Терапія в обох групах була однаково ефективною, але більш раннє покращення зафіксовано в 1 групі пацієнтів. Автори дійшли висновку, що вплив на міофасціальні точки за допомогою ЕУХТ у пацієнтів із ПФ може бути ефективним [2].

Описано так випадок-контроль пацієнта з ПФ, під час лікування якого використовували метод ЕУХТ. Курс лікування завершено з повним одужанням пацієнта [16].

Отже, ПФ – одне з найчастіших ортопедичних захворювань стопи, при яких використовують ЕУХТ. Цей метод лікування має найбільш виражений лікувальний ефект: впливає на зменшення болю, покращення функціонального стану, зменшення товщини плантарної фасції. Обираючи параметри процедури, лікарі мають враховувати індивідуальні особливості пацієнта. За результатами окремих досліджень, під час процедури ЕУХТ для посилення ефекту потрібно впливати не тільки на п'яткову ділянку, але й додавати міофасціальні точки та литковий м'яз. Зауважимо, що більшість наукових джерел – 1 рівня доказовості (систематичні огляди, метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження).

Порівняння енергії впливу ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ. У проспективному дослідженні за участю 91 пацієнта, що здійснене Ö. Gezginslan et al., визначено ефективність ЕУХТ у хворих, поділених на три групи: 1

група – високоенергетична (0,26 mJ/mm²) ЕУХТ, 7 сеансів; 2 група – високоенергетична (0,26 mJ/mm²) ЕУХТ, 3 сеанси; 3 група – низькоенергетична (0,08 mJ/mm²) ЕУХТ, 7 сеансів. Виявлено статистично значуще зниження за такими шкалами, як VAS, FACIT і FFI в усіх групах після лікування порівняно з контролем, за результатами 6MWT і Short Form-36 зафіксовано значно вищі показники ($p < 0,05$). Статистично значущі відмінності встановлені також у результаті оцінювання за шкалами між 1 та 2, між 2 і 3 групою. Порівнявши результати, автори встановили, що високоенергетична ЕУХТ є ефективнішою під час лікування пацієнтів із ПФ та має більше значення, ніж кількість сеансів ЕУХТ [17].

У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 117 пацієнтів не виявлено різниці у результатах лікування з використанням методу ЕУХТ у пацієнтів із ПФ. Так, зафіксовано статистично значуще покращення за рівнями болю, місцевої функції та за обсягом рухів в обстежених з обох груп дослідження при використанні мінімальних параметрів ЕУХТ порівняно з «рекомендованою» силою впливу процедури. Встановлено, що мінімальна доза ЕУХТ може бути достатньою для досягнення терапевтичного ефекту або для отримання користі може знадобитися більша кількість сеансів лікування [18].

У проспективному дослідженні, яке здійснили Ş. Güzel et al., зіставлено ефективність різних рівнів енергії, яку використовують при ЕУХТ під час лікування хворих на ПФ. Процедура виявилася ефективною під час лікування пацієнтів із ПФ в усіх групах дослідження – показники VAS і FFI значно знизилися після лікування ($p < 0,001$). Автори не виявили жодної переваги для низьких, середніх або високих рівнів ЕУХТ щодо болю, функцій стопи, товщини фасції та розподілу тиску під час лікування хворих на ПФ ($p > 0,05$) [19].

Отже, єдиної позиції щодо оптимальної енергії впливу ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ досі немає. Різні автори зробили висновки і про ефективність впливу з мінімальною енергією, і про підвищення ефективності зі збільшенням енергії впливу.

Порівняння радіальної та фокусованої ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ. У проспективному дослідженні порівнювали радіальну та фокусовану ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ і п'ятковою шпорою. У межах дослідження 99 пацієнтів рандомно поділили на три групи залежно від типу ЕУХТ: фокусованої, радіальної та фіктивної ЕУХТ. Індекс функції стопи (FFI) автори застосували як маркер результату. Встановили, що FFI значно знизився в обох групах дослідження (у кожній $p < 0,001$), результати, зафіксовані в пацієнтів з обох груп ЕУХТ, значно кращі, ніж у групі плацебо (для всіх випадків $p < 0,05$). Автори дійшли висновку, що обидва види ЕУХТ виявилися ефективними для лікування пацієнтів із п'ятковою шпорою. Зважаючи на ступінь і безперервність позитивних ефектів, радіальна ЕУХТ перевершує фокусовану ЕУХТ під час лікування пацієнтів із п'ятковою шпорою, згідно з FFI (для всіх випадків $p < 0,05$) [20].

Здійснили проспективне дослідження за участю 55 пацієнтів із ПФ, яким проводили фокусовану та радіальну ЕУХТ; обстежених поділили на 2 групи. Згідно з результатами, обидві процедури визнано однаково ефективними. В обох

групах пацієнтів після лікування ЕУХТ зафіксовано поступове зниження значень FFI, дані зіставні у групах дослідження. Відсоткові зміни значень силових і часових параметрів також були подібні у групах пацієнтів. Статистично значущі зміни визначено лише між деякими параметрами, що зареєстровані силовими платформами, та часовими показниками ходьби. Автори зауважили, що об'єктивні дані, зареєстровані силовими платформами під час ходьби, не є корисними для відстеження прогресу між послідовними процедурами лікування пацієнтів із симптоматичною п'ятковою шпорою [21].

Отже, обидві процедури ЕУХТ – і радіальна, і фокусована – ефективні під час лікування пацієнтів із ПФ, лише в одному з досліджень радіальна ЕУХТ перевершувала фокусовану.

Лікування пацієнтів із ПФ і супутніми захворюваннями.

Опубліковано результати успішного застосування ЕУХТ у пацієнта з раком молочної залози, метастатичним захворюванням кісток та ПФ [22]. Імовірність метастатичного ураження кісток у зоні лікування виключено, після цього пацієнта пролікували низькоенергетичною фокусною ЕУХТ. У результаті лікування біль зменшився майже на 80 % без побічних ефектів.

Ефективність ЕУХТ підтверджена також у пацієнтів з аксильярним спондилоартритом і ПФ [23]. У межах цього дослідження 22 пацієнтів поділили на дві групи – з ЕУХТ та плацебо ЕУХТ. У групі ЕУХТ виявлено статистично значуще зменшення болю, підвищення сприйнятих значень алгометрії тиску та покращення обмеження активності порівняно з групою плацебо.

Позитивний ефект застосування ЕУХТ (випадок-контроль) підтверджено в пацієнта з ПФ і гемофілією, який отримував еміцизумаб, й одночасно йому призначили низькоенергетичний вплив, здійснили ультразвуковий контроль після процедури [24].

Відомості фахової літератури підтверджують ефективність і безпечність методу ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ та аксильярним спондилоартритом, гемофілією та онкологічним захворюванням, при цьому необхідно застосовувати індивідуальний підхід (визначати енергію впливу, кількість сеансів, брати до уваги супутню терапію тощо).

Тендинопатія ахіллового сухожилка

У метааналізі та системному огляді (залучено 13 досліджень) [9], який підтверджував ефективність ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ПФ, щодо тендинопатії ахіллового сухожилка (ТАС) встановлено: ЕУХТ мала незначний вплив на біль і функцію в найближчій перспективі. Згідно з даними авторів, плацебо перевершував ЕУХТ за покращенням функції стопи, але не за зменшенням болю.

У проспективному рандомізованому дослідженні 39 пацієнтів із ТАС поділили на 3 групи: 1 – під час лікування використовували ЕУХТ, 2 – застосовувати ультразвук, 3 – плацебо. Встановлено, що ЕУХТ була значно ефективнішою, ніж ультразвук для полегшення болю, пов'язаного з фізичною активністю при тендинопатії ахіллового сухожилка. Автори встановили зв'язок між ударно-хвильовою терапією та ефективнішим постуральним контролем у пацієнтів із ТАС. Параметри траєкторій центру тиску в сагітальній площині значно вищі для неуразеної кінцівки порівняно з ураженою [25].

У ретроспективному дослідженні оцінювали ефективність лікування методом ЕУХТ інсерційної (52 пацієнти) та неінсерційної (34 пацієнти) ТАС. Покращення за даними VISA-A та VAS виявлено лише в групі неінсерційної ТАС ($p < 0,05$). Початкове покращення в групі інсерційної ТАС на фінальному етапі спостереження не підтверджено – виявлено погіршення стану пацієнтів за даними VISA-A та VAS. Відсоток невдач під час лікування пацієнтів із неінсерційною ТАС становив через 6 місяців 11,8 %, через 1 рік – 29,4 %; інсерційною ТАС – 32,7 % і 59,6 % відповідно. Найкращі суб'єктивні клінічні результати і нижчі рівні невдач зберігалися протягом >1 року в когорті пацієнтів із неінсерційною ТАС порівняно з когортою хворих на інсерційну ТАС. Це дає підстави зробити висновок про сумнівний довгостроковий позитивний ефект від ЕУХТ для пацієнтів з інсерційною ТАС [26].

Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження щодо використання ЕУХТ для лікування пацієнтів з інсерційною ТАС показало: група ЕУХТ (16 обстежених) і група плацебо (15 осіб) незначно відрізнялися за показниками, що встановлені за VAS ($6,0 \pm 2,6$ бала та $5,2 \pm 2,2$ бала) та VAS-FA ($64,8 \pm 16,6$ бала та $65,3 \pm 12,7$ бала) [27]. В обох групах встановлено значне покращення за даними VAS: у групі ЕУХТ – до $2,9 \pm 2,2$ бала у період з 4 до 12 тижня, у групі плацебо – до $2,3 \pm 2,6$ бала – з 12 до 24 тижня. Отже, через 24 тижні не виявлено відмінностей при застосуванні низькоенергетичної ЕУХТ для лікування пацієнтів із хронічною інсерційною ахілловою тендінопатією, особливо в пацієнтів похилого віку. Водночас цей метод може сприяти короткочасному терапевтичному ефекту на 4–12 тижнях лікування.

Ретроспективно проаналізовано дані 66 пацієнтів із ТАС, які отримували лікування з використанням ЕУХТ. За перебігом захворювання ці випадки поділили на дві групи: 1 група – короткострокові симптоми тривалістю 3–6 місяців; 2 група – симптоми, що тривали понад 6 місяців. У перші 3 місяці визначено покращення за VAS та AOFAS в обох групах. Через 3 місяці спостереження за результатами оцінювання за VAS та AOFAS у першій групі встановлено значно кращі показники, ніж у другій: $85,08 \pm 9,83$ та $76,76 \pm 9,85$ відповідно, $t = 76,76 \pm 9,85$, $p = 0,019$. Встановлено також переважання показника задоволеності за шкалою Лікерта, що встановлений у першій групі, порівняно з відповідним параметром другої, хоч він і не досяг рівня значущості (70,6 % проти 47,1 %, $\chi^2 = 1,943$, $p = 0,163$). Не зафіксовано статистично значущі відмінності за показниками VAS між групами після ЕУХТ: $1,96 \pm 0,98$ бала проти $2,24 \pm 1,29$, $t = 0,703$, $p = 0,487$. Автори дійшли висновку, що ЕУХТ може ефективно полегшити біль і покращити функцію заднього відділу стопи у пацієнтів із хронічною ТАС; кращі результати зафіксовано у хворих із коротким строком симптомів ТАС [28].

У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні (40 пацієнтів) оцінювали ефективність програми ексцентричного навантаження з наступними вправами на розтягування в поєднанні з ЕУХТ (група дослідження) порівняно з фіктивною ЕУХТ (контрольна група) під час лікування пацієнтів із неінсерційною ТАС. У групі дослідження встановлено значно кращі результати, ніж у контролі ($p = 0,0001$). Автори підсумували, що додавання ЕУХТ до комбінованого протоколу

сприяло істотному покращенню показників і в найближчій, і в віддаленій перспективі [29].

В іншому проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні 66 пацієнтів із ТАС поділили на три групи: точково фокусованої ЕУХТ, лінійно фокусованої ЕУХТ і плацебо ЕУХТ. У кожній групі пацієнтам додавали ексцентричні вправи та вправи на розтягування ахіллового сухожилка. У результаті не виявлено статистично значущого покращення у групах застосування ЕУХТ порівняно з плацебо [30].

У систематичному огляді та метааналізі оцінювали ефективність ЕУХТ при ТАС порівняно з іншими варіантами консервативного лікування. Дуже низька якість доказів підтвердила, що ЕУХТ не була ефективнішою за інші методи лікування пацієнтів із ТАС ($D: -0,8$; 95 % CI: $-3,15, 1,56$; $p > 0,5$; $I^2 = 85,6$ %). Також не виявлено значних відмінностей між групою ЕУХТ і контролем за показниками шкали оцінювання Victorian Institute of Sport Assessment-Achilles scores ($D: 5,74$; 95 % CI: $-15,02, 26,5$; $p = 0,58$; $I^2 = 92,3$ %); якість доказів також дуже низька, а отже лікувальний ефект ЕУХТ під час лікування хворих на ТАС не доведено [31].

Вивчали вплив ЕУХТ під час лікування 22 пацієнтів із неінсерційною ТАС, яким до схеми лікування додали вправи на гнучкість та ексцентричні зміцнювальні вправи. Встановлено статистично значуще покращення в динаміці зменшення болю та скутості після процедури. Через 3 місяці показники за VAS (біль) покращилися з $6,6 \pm 1,6$ бала до $4,4 \pm 2,6$ бала ($p = 0,002$), за шкалою VISA-A – з 34 ± 15 % до 49 ± 15 % ($p < 0,001$). Автори зробили висновок про статистично значуще покращення показників болю та скутості [32].

Отже, докази доцільності застосування ЕУХТ під час лікування пацієнтів з ахілловою тендінопатією непереконливі. ЕУХТ є альтернативним способом лікування хворих на неінсерційну ТАС, щодо інсерційної ТАС не виявлено доказів ефективності застосування ЕУХТ. Сучасні наукові дані підтверджують, що поєднання ЕУХТ з ексцентричними вправами та вправами на розтягування може бути ефективнішим, ніж монотерапія ЕУХТ. Потрібні подальші дослідження, щоб підтвердити ефективність ЕУХТ під час лікування пацієнтів із ТАС та визначити оптимальний протокол лікування ЕУХТ. Як і щодо ПФ, більшість наукових джерел – першого рівня доказовості (систематичні огляди, метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження).

Плантарний фіброматоз (хвороба Леддерхозе)

У ретроспективному дослідженні (26 пацієнтів) оцінювали віддалені (в середньому 34 місяці) клінічні результати застосування ЕУХТ при підошовному фіброматозі, що підтверджений за допомогою ультразвукового дослідження. Під час лікування виявлено значне покращення порівняно з первинними показниками, що встановлені за Numerical Rating Scale (NRS) – $6,2 \pm 1,3$, Roles-Maudsley Score (RMS) – $3,5 \pm 0,5$, у найближчому (NRS – $1,8 \pm 1,0$; RMS – $2,0 \pm 0,8$, $p < 0,001$) та віддаленому (NRS – $0,6 \pm 1,1$; RMS – $1,4 \pm 0,8$, $p < 0,001$) періодах. Успішність лікування зафіксовано у 7 пацієнтів у найближчому (70 %) та 8 хворих у віддаленому (80 %) періоді спостереження. За результатами дослідження, ЕУХТ може сприяти полегшенню болю та поліпшенню функціональних результатів при болісному підошовному фіброматозі у відда-

леному періоді, але не вплине на ультразвукову морфологію підшовної фіброми, крім зменшення товщини [33].

Описано випадок-контроль 48-річного пацієнта, у якого діагностовано двобічний плантарний фіброматоз стопи. Пацієнту призначили лікування з застосуванням методу ЕУХТ до повного зникнення болю та відновлення повної функціональної активності [34].

Відомості фахової літератури щодо використання ЕУХТ для лікування пацієнтів із плантарним фіброматозом обмежені. Досі не встановлено оптимальні параметри застосування, аби визначити її ефективність у схемі терапії таких хворих. ЕУХТ під час лікування пацієнтів із підшовним фіброматозом є перспективним методом лікування, але потрібно більше досліджень із вищим ступенем доказовості.

Часткове пошкодження ахіллового сухожилка

Оцінювали ефективність радіальної екстракорпоральної ударно-хвильової терапії щодо покращення функції гомілковостопного суглоба у 32 пацієнтів із пошкодженням ахіллового сухожилка. Дослідження передбачало поділ пацієнтів на групу втручання (отримували ЕУХТ) і контрольну групу (плацебо). Результати показали: ЕУХТ сприяла значному покращенню за тестом, що передбачав вертикальний стрибок на одній нозі ($d = 0,55$, $p < 0,05$). Отже, зробили висновок про поліпшення функціональності гомілковостопного суглоба у групі ЕУХТ, яке не зафіксовано у контролі. Крім того, терапія зумовила збільшення рухливості гомілковостопного суглоба, що визначили за покращенням підшовного згинання і тестів підняття п'яти. Це дослідження показало перспективи використання ЕУХТ для реабілітації пацієнтів, особливо після травм ахіллового сухожилка [35].

Отже, ЕУХТ може покращувати функції гомілковостопного суглоба після часткового пошкодження ахіллового сухожилка. Необхідно більше досліджень, щоб підтвердити ці висновки та розробити протоколи лікування.

Щодо побічних ефектів процедури ЕУХТ під час лікування пацієнтів із захворюваннями стопи, то в науковій літературі наведено такі: біль під час лікування та після нього (<7 днів), минуле почервоніння шкіри, дизестезія, набряк, екхімози та/або петехії, головний біль, відчуття пульсації після лікування [36]. Зауважимо, що серед джерел наукової літератури, що включені до цього огляду, побічні ефекти наведені лише в одній статті [18], ба більше – лише в одного пацієнта, який повідомив про незначні синці після процедури ЕУХТ. В інших проаналізованих статтях автори не описували побічні ефекти під час лікування пацієнтів із захворюваннями стоп із використанням методу ЕУХТ.

Отже, робимо висновок, що процедура ЕУХТ під час лікування пацієнтів із захворюваннями стоп є безпечною, майже не спричиняє побічні ефекти.

Висновки

1. За даними аналізу наукової літератури за останні 5 років, екстракорпоральну ударно-хвильову терапію використовували під час лікування пацієнтів із такими захворюваннями стоп, як плантарний фасциїт, тендінопатія ахіллового сухожилка, плантарний фіброматоз і часткове пошкодження ахіллового сухожилка.

2. Найчастіше метод екстракорпоральної ударно-хвильової терапії використано при плантарному фасциїті (16 досліджень) та тендінопатії ахіллового сухожилка (9 досліджень). Відомості щодо застосування методу при плантарному фіброматозі та частковому пошкодженні ахіллового сухожилка обмежені.

3. Ефективність екстракорпоральної ударно-хвильової терапії при плантарному фасциїті підтверджено в дослідженнях із високим ступенем доказовості – систематичних оглядах та метааналізах, рандомізованих контрольованих дослідженнях.

4. Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія є методом вибору під час лікування пацієнтів із плантарним фасциїтом і супутніми захворюваннями: аксіальним спондилоартритом, гемофілією А та онкологічними захворюваннями (за умови індивідуальної схеми лікування пацієнта).

5. Дані щодо ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової терапії при тендінопатії ахіллового сухожилка непереконливі. Процедура залишається альтернативним способом лікування неінсерційної форми тендінопатії, а при інсерційній формі тендінопатії застосування цього методу не було ефективним або ефективне лише в найближчому періоді спостереження та у хворих із короткою тривалістю захворювання (до 6 місяців).

6. Ефективність екстракорпоральної ударно-хвильової терапії при плантарному фіброматозі та частковому пошкодженні ахіллового сухожилка не визначена, враховуючи одичні публікації з низьким ступенем доказовості. Процедура може бути перспективним методом лікування, але доцільні наступні дослідження з більшим ступенем доказовості.

7. У результаті огляду найновішої фахової літератури підтверджено, що екстракорпоральна ударно-хвильова терапія є актуальним, ефективним і безпечним (із низьким рівнем побічних ефектів) методом лікування плантарного фасциїту та неінсерційної тендінопатії ахіллового сухожилка.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні досліджень із високим ступенем доказовості щодо використання ЕУХТ при інших захворюваннях нижніх кінцівок для розширення показань для застосування методу; досліджень, що мають на меті визначення оптимальних параметрів (сила, частота, кількість імпульсів тощо) процедури при кожному із захворювань. Доцільними є також дослідження щодо можливості поєднання методу ЕУХТ з іншими методами терапії для досягнення кращого результату лікування.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про автора:

Овчинников О. М., канд. мед. наук, зав. відділу науково-медичної інформації, лікар ортопед-травматолог, Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків.
ORCID ID: 0009-0006-4486-5163

Information about the author:

Ovchinnikov O. M., MD, PhD, Head of the Department of Scientific and Medical Information, orthopedic-traumatologist, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.



Олег Овчинников (Oleh Ovchynnikov)
mydisser83@gmail.com

References

- Kapusta J, Domzalski M. Long Term Effectiveness of ESWT in Plantar Fasciitis in Amateur Runners. *Clin Med*. 2022;24;11(23):6926. doi: [10.3390/jcm11236926](#)
- Tognolo L, Giordani F, Biz C, Bernini A, Ruggieri P, Stecco C, et al. Myofascial points treatment with focused extracorporeal shock wave therapy (f-ESWT) for plantar fasciitis: an open label randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022;58(1):85-93. doi: [10.23736/S1973-9087.21.06814-3](#)
- Ng A, Cavaliere R, Molchan L. Biologics in the Treatment of Plantar Fasciitis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2021;38(2):245-59. doi: [10.1016/j.cpm.2020.12.009](#)
- Ji H, Liu H, Han W, Xia Y, Liu F. Bibliometric analysis of extracorporeal shock wave therapy for tendinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36416. doi: [10.1097/MD.00000000000036416](#)
- Zhang X, Ma Y. Global trends in research on extracorporeal shock wave therapy (ESWT) from 2000 to 2021. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):312. doi: [10.1186/s12891-023-06407-9](#)
- Simplicio CL, Purita J, Murrell W, Santos GS, Dos Santos RG, Lana JF. Extracorporeal shock wave therapy mechanisms in musculoskeletal regenerative medicine. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(Suppl 3):S309-18. doi: [10.1016/j.jcot.2020.02.004](#)
- Auersperg V, Trieb K. Extracorporeal shock wave therapy: an update. *EFORT Open Rev*. 2020;5(10):584-92. doi: [10.1302/2058-5241.5.190067](#)
- Schroeder AN, Tenforde AS, Jelsing EJ. Extracorporeal Shockwave Therapy in the Management of Sports Medicine Injuries Current Sports Medicine Reports. 2021;20(6):298-305. doi: [10.1249/JSR.0000000000000851](#)
- Charles R, Fang L, Zhu R, Wang J. The effectiveness of shockwave therapy on patellar tendinopathy, Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1193835. doi: [10.3389/fimmu.2023.1193835](#)
- Rhim HC, Kim MS, Choi S, Tenforde AS. Comparative efficacy and tolerability of nonsurgical therapies for the treatment of midportion Achilles tendinopathy: a systematic review with network meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(7):2325967120930567. doi: [10.1177/2325967120930567](#)
- Guimarães JS, Arcanjo FL, Leporace G, Metsavaht LF, Conceição CS, Moreno MV, et al. Effects of therapeutic interventions on pain due to plantar fasciitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2023;37(6):727-46. doi: [10.1177/02692155221143865](#)
- Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE, Sánchez-García A, Sahebkar A, Jamialahmadi T, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of extracorporeal shock-wave therapy on plantar fascia thickness in plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(8):3503-16. doi: [10.1007/s00402-024-05464-6](#)
- Lippi L, Folli A, Moalli S, Turco A, Ammendolia A, de Sire A, et al. Efficacy and tolerability of extracorporeal shock wave therapy in patients with plantar fasciopathy: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2024;60(5):832-46. doi: [10.23736/S1973-9087.24.08136-X](#)
- Fansa A, Talsania AJ, Kennedy JG, O'Malley MJ. Efficacy of Unfocused Medium-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy (MI-ESWT) for Plantar Fasciitis. *J Foot Ankle Surg*. 2021;60(3):471-6. doi: [10.1053/j.jfas.2020.08.027](#)
- Notarnicola A, Maccagnano G, Fari G, Bianchi FP, Moretti L, Covelli I, et al. Extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis and gastrocnemius muscle: effectiveness of a combined treatment. *Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(1):285-90. doi: [10.23812/19-347-L](#)
- Tracy K, Slater JB. Early-Application Extracorporeal Shockwave Therapy for Plantar Fasciitis in a Chiropractic Clinic: A Case Report. *J Chiropr Med*. 2020;19(1):91-5. doi: [10.1016/j.jcm.2019.10.001](#)
- Gezginaslan Ö, Başar G. Comparison of Effectiveness of Density and Number of Sessions of Extracorporeal Shock Wave Therapy in Plantar Fasciitis Patients: A Double-Blind, Randomized-Controlled Study. *J Foot Ankle Surg*. 2021;60(2):262-8. doi: [10.1053/j.jfas.2020.08.001](#)
- Wheeler PC, Dudson C, Calver R. Radial Extracorporeal Shockwave Therapy (rESWT) is not superior to "minimal-dose" rESWT for patients with chronic plantar fasciopathy: a double-blinded randomised controlled trial. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(8):1356-65. doi: [10.1016/j.fas.2022.06.016](#)
- Güzel Ş, Şenlikçi HB, Bal HS, Haberal B. Comparison of Plantar Pressure Distribution and Ultrasonographic and Clinical Features After Application of Different Energy Levels of Extracorporeal Shockwave Therapy in Patients with Plantar Fasciitis: A Randomized, Prospective, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2024;114(2):22-047. doi: [10.7547/22-047](#)
- Şah V, Kaplan Ş, Özkan S, Adanaş C, Toprak M. Comparison between radial and focused types of extracorporeal shock-wave therapy in plantar calcaneal spur: A randomized sham-controlled trial. *Phys Sportsmed*. 2023;51(1):82-7. doi: [10.1080/00913847.2022.2091413](#)
- Król P, Franek A, Król T, Stanula A, Dolibog P, Durmala J, et al. Ground reaction force analysis for assessing the efficacy of focused and radial shockwaves in the treatment of symptomatic plantar heel spur. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2021;34(2):279-87. doi: [10.3233/BMR-191739](#)
- Zdravkovic A, Mickel M, Crevenna R. Successful application of focused extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis in patients suffering from metastatic breast cancer. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4187-90. doi: [10.1007/s00520-021-06117-9](#)
- Caner ÖC, Güneş S, Gökmen D, Ataman Ş, Kutlay Ş. The efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy on plantar fasciitis in patients with axial spondyloarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2022;42(4):581-9. doi: [10.1007/s00296-022-05098-0](#)
- Wagner B, Ay C, Mickel M, Crevenna R. First application of focused low-energy extracorporeal shockwave therapy in a patient with severe hemophilia A and plantar fasciitis. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(5-6):245-6. doi: [10.1007/s00508-020-01687-w](#)
- Stania M, Juras G, Marszałek W, Król P. Analysis of pain intensity and postural control for assessing the efficacy of shock wave therapy and sonotherapy in Achilles tendinopathy – A randomized controlled trial. *Clin Biomech (Bristol)*. 2023;101:105830. doi: [10.1016/j.clinbiomech.2022.105830](#)
- Butler JJ, DeClouette B, Azam MT, Walls RC, Jejela G, Zheng D, et al. Outcomes After Extracorporeal Shockwave Therapy for Chronic Noninsertional Achilles Tendinopathy Compared With Chronic Insertional Achilles Tendinopathy: A Retrospective Review. *Orthop J Sports Med*. 2024;12(9):23259671241265330. doi: [10.1177/23259671241265330](#)
- Pinitkumdee S, Laohajaroensombat S, Orapin J, Woratanarat P. Effectiveness of Extracorporeal Shockwave Therapy in the Treatment of Chronic Insertional Achilles Tendinopathy. *Foot Ankle Int*. 2020;41(4):403-10. doi: [10.1177/1071100719898461](#)
- Yan B, Wan Y, Zhang H, Pan M, Zhou C. Extracorporeal Shockwave Therapy for Patients with Chronic Achilles Tendinopathy in Long or Short Course. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7525096. doi: [10.1155/2020/7525096](#)
- Abdelkader NA, Helmy MN, Fayaz NA, Saweres ES. Short- and Intermediate-Term Results of Extracorporeal Shockwave Therapy for Noninsertional Achilles Tendinopathy. *Foot Ankle Int*. 2021;42(6):788-97. doi: [10.1177/1071100720982613](#)
- Gatz M, Schweda S, Betsch M, Dirrichs T, de la Fuente M, Reinhardt N, et al. Line- and Point-Focused Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy: A Placebo-Controlled RCT Study. *Sports Health*. 2021;13(5):511-8. doi: [10.1177/1941738121991791](#)
- Stania M, Malá J, Chmielewska D. The Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Therapy as a Monotherapy for Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chiropr Med*. 2023;22(4):294-301. doi: [10.1016/j.jcm.2023.04.003](#)
- Wheeler PC, Tattersall C. Novel Interventions for Recalcitrant Achilles Tendinopathy: Benefits Seen Following High-Volume Image-Guided Injection or Extracorporeal Shockwave Therapy-A Prospective Cohort Study. *Clin J Sport Med*. 2020(1):14-9. doi: [10.1097/JSM.0000000000000580](#)
- Hwang JT, Yoon KJ, Park CH, Choi JH, Park HJ, Park YS, et al. Follow-up of clinical and sonographic features after extracorporeal shock wave therapy in painful plantar fibromatosis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237447. doi: [10.1371/journal.pone.0237447](#)
- Fulceri F, Ryskalin L, Morucci G, Busoni F, Soldani P, Gesi M. Pain-Relieving Effects of Shockwave Therapy for Ledderhose Disease: An Ultrasound-Based Study of an Unusual Bilateral Case. *Life (Basel)*. 2024;14(2):169. doi: [10.3390/life14020169](#)
- Joo Y, Choi W, Jung J, Kim H, Park S, Lee S, et al. Does Radial Extracorporeal Shockwave Therapy Applied to the Achilles Tendon Influence Ankle Functionality? *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024;9(2):67. doi: [10.3390/jfmk9020067](#)
- Roerdink RL, Dietvorst M, van der Zwaard B, van der Worp H, Zwerver J. Complications of extracorporeal shockwave therapy in plantar fasciitis: Systematic review *Int J Surg*. 2017;46:133-45. doi: [10.1016/j.jsu.2017.08.587](#)

Клінічна роль добового моніторування артеріального тиску для ведення пацієнтів на амбулаторному етапі

О. С. Кульбачук^{ID C,F}, Є. В. Сідь^{ID A,D}, О. В. Соловйов^{ID B}, А. В. Піскун^{ID E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

добовий моніторинг артеріального тиску, артеріальна гіпертензія, гіпертензія «білого халата», маскована гіпертензія.

Keywords:

hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, ambulatory blood pressure system, white coat hypertension, masked hypertension.

Надійшла до редакції /
Received: 03.03.2025

Після доопрацювання /
Revised: 21.04.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 25.04.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

© The Author(s) 2025
This is an open access
article under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Мета роботи – проаналізувати й оцінити клінічну роль добового моніторування артеріального тиску для ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи. Проаналізовано наукометричні бази даних Scopus, Web of Science, PubMed та проведено ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що видана у 2019–2024 рр. Для аналізу обрано найбільш релевантні джерела з цієї проблематики. За результатами огляду анотацій і повних текстів статей обрали 29 джерел.

Результати. Вимірювання артеріального тиску (АТ) методом добового моніторування (ДМАТ) дає більше прогностичної інформації щодо кардіоваскулярних захворювань, ніж офісне вимірювання АТ, та більше асоціюється з прогнозуванням серцево-судинного ризику. Найважливіше клінічне значення мають рівень 24-годинного та нічного АТ, інші індекси АТ є додатковими показниками під час стратифікації ризику або вибору схеми лікування артеріальної гіпертензії (АГ). ДМАТ забезпечує більш фізіологічне вимірювання справжнього АТ та точніше визначає його зміни протягом доби. У більшості випадків рівні АТ визначають як нормальні, якщо 24-годинний середній АТ становить 130/80 мм рт. ст. чи менше, денний АТ – 135/85 мм рт. ст. чи менше, нічний АТ – 120/70 мм рт. ст. чи менше.

Європейські рекомендації з лікування АГ підтримують використання позаофісних вимірювань АТ для підтвердження діагнозу АГ та виявлення її фенотипів, як-от гіпертензії «білого халата» чи маскованої гіпертензії. Гіпертензія «білого халата» асоційована з підвищеним віддаленим ризиком стійкої гіпертензії та смертності, тому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань мають отримувати фармакологічне лікування й застосовувати немедикаментозні засоби. Маскована гіпертензія пов'язана з багатофакторним ризиком, що майже еквівалентний такому при стійкій АГ. Розрізняють три підтипи: маскований ефект, маскована гіпертензія, маскована неконтрольована гіпертензія. Фармакологічне лікування доцільне пацієнтам із маскованою гіпертензією після корекції впливу факторів ризику (ожиріння, діабет, вживання алкоголю, куріння, стрес).

Висновки. Головна перевага ДМАТ у діагностиці та лікуванні АГ – перехресна класифікація між офісним і амбулаторним вимірюванням АТ. Сучасні дані свідчать, що 24-годинне ДМАТ має бути невід'ємною складовою ведення хворих на АГ.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 147-151

The clinical role of daily blood pressure monitoring for the management of patients at the ambulatory stage

O. S. Kulbachuk, Ye. V. Sid, O. V. Soloviov, A. V. Piskun

The aim of the work is to analyze and evaluate the clinical role of daily blood pressure monitoring for the management of patients with arterial hypertension.

Materials and methods. We analyzed the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed and conducted a retrospective analysis of literature sources for 2019–2024. The most relevant sources on this topic were selected for analysis. Based on the review of article abstracts and their full text, 29 sources were selected.

Results. Blood pressure (BP) measured by the method of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) provides prognostic information about cardiovascular disease to a greater extent than "office blood pressure" and is more associated with predicting cardiovascular risk. The most clinically important are 24-hour and nighttime BP levels, while other BP indices, in addition to 24-hour and nighttime BP levels, contribute little to risk stratification or treatment of hypertension. ABPM provides a more physiologically accurate measurement of "true" blood pressure and its changes during the day. In most cases, values are considered normal if the 24-hour average BP is 130/80 mm Hg or less, daytime BP is 135/85 mm Hg or less, or nighttime BP is 120/70 mm Hg or less. The European guidelines for the treatment of hypertension support the use of out-of-office BP measurements to confirm the diagnosis of hypertension and to identify hypertension phenotypes such as "white coat" hypertension

and masked hypertension. White-coat hypertension is associated with an increased long-term risk of persistent hypertension and mortality, so patients at high risk of cardiovascular disease should be treated with pharmacological therapy along with nonpharmacological approaches. Masked hypertension carries a risk, adjusted for many factors, almost equivalent to resistant hypertension. There are 3 subtypes: masked effect, masked hypertension, and masked uncontrolled hypertension. It is advisable to consider pharmacologic treatment in patients with masked hypertension after treating risk factors such as obesity, diabetes, alcohol consumption, smoking, and stress.

Conclusions. The main contribution of ABPM to the diagnosis and treatment of hypertension is the cross-classification between office and ambulatory BP measurement. Current data suggest that 24-hour ABPM should be an integral part of the management of patients with hypertension.

Modern medical technology. 2025;17(2):147-151

Підвищення артеріального тиску (АТ) часто визначають під час старіння людини, воно є нормальною фізіологічною реакцією на стресові ситуації або фізичні навантаження.

За результатами епідеміологічного дослідження STEPS (2019), Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що в Україні віковий стандартизований показник поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) серед дорослих віком від 30 до 79 років становить 43 %.

Рівень контролю артеріального тиску серед населення України залишається надзвичайно низьким, а АГ є однією з ключових причин смерті серед серцево-судинних захворювань; це класифікує Україну як країну з надзвичайно високим серцево-судинним ризиком.

Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я включили АГ до списку пріоритетів із конкретними глобальними цілями щодо запобігання смертності, оскільки підвищений АТ є найважливішим фактором ризику, який можна модифікувати. Він спричиняє понад 9,3 млн смертей на рік, перевершуючи тютюнопаління (майже 8 млн смертей на рік) [1,2].

Діагноз, лікування та розрахунковий ризик смертності пацієнтів з АГ історично ґрунтувалися на показниках офісного вимірювання АТ. Дослідники прагнули встановити діагностичні амбулаторні порогові значення АТ, і з часом початкові статистичні аналізи спричинили тривалі дослідження різних когорт пацієнтів з АГ. У результаті встановлено, що серцево-судинні ускладнення більш тісно пов'язані з 24-годинним і нічним АТ, ніж з офісним.

Дослідження з перехресною класифікацією осіб на підставі амбулаторних та офісних порогових значень АТ дали змогу класифікувати гіпертензію «білого халата», тобто підвищений офісний АТ, коли амбулаторно обстежений нормотензивний, як стан низького ризику. На противагу цьому, маскована гіпертензія становить майже таку саму небезпеку, що й клінічна АГ [3,4].

Нині домашній і добовий моніторинг АТ – додаткові підходи до діагностики та контролю ефективності лікування. Ці методи універсальні щодо клінічного вимірювання АТ поза офісом. Амбулаторний моніторинг АТ є економічно ефективним. Під час рандомізованих клінічних випробувань очікують отримати докази того, що позаофісний моніторинг АТ є кращим, ніж офісний, щодо коригування антигіпертензивної медикаментозної терапії та для профілактики серцево-судинних ускладнень [5,6].

Мета роботи

Проаналізувати й оцінити клінічну роль добового моніторування артеріального тиску для ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

Використавши наукометричні бази даних Scopus, Web of Science, PubMed, здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що опублікована за період 2019–2024 рр.

Під час пошуку доступної інформації з клінічної ролі добового моніторування артеріального тиску для ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосували різні комбінації ключових слів: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, ambulatory blood pressure system, masked hypertension, white coat hypertension.

Опрацьовуючи результати пошуку, обирали найбільш релевантні джерела з цієї проблематики. Як критерії релевантності першоджерел визначено дату публікації та авторитетність видання. За результатами огляду анотацій і повних текстів статей обрали 29 джерел.

Результати

Цілодобові амбулаторні монітори, які доступні на ринку, являють собою невеликі пристрої, підключені до манжети за допомогою трубок, що вимірюють АТ кожні 15–30 хвилин. Через 24 години пацієнт повертається в клініку, дані збирають, додаючи будь-яку інформацію, яку запитує лікар. Валідація амбулаторного вимірювача артеріального тиску має відповідати стандарту ISO 81060-2:2013.

Вимірювання артеріального тиску методом добового моніторування (ДМАТ) дає більше прогностичної інформації щодо кардіоваскулярних захворювань, ніж офісне вимірювання АТ, та більше асоціюється з прогнозуванням серцево-судинного ризику.

Нині найчастіше використовують критерії для 24-годинних вимірювань, що подані в рекомендаціях Європейського товариства гіпертонії 2023 року [7,8]. Найкориснішими показниками є 24-годинний середній АТ, середній денний АТ, середній нічний АТ, розрахований відсоток зниження артеріального тиску вночі. Найважливіше клінічне значення мають рівень 24-годинного та нічного АТ, інші індекси АТ є додатковими

показниками під час стратифікації ризику або вибору схеми лікування АГ [9,10].

Системний артеріальний тиск вибірково регулює перфузію в кожній системі органів залежно від метаболічних потреб, активності, часу доби та стресу. Відповідно, він постійно змінюється залежно від фізіологічного стану пацієнта. ДМАТ забезпечує більш фізіологічне вимірювання справжнього АТ і його зміни протягом доби. Коефіцієнти кореляції між офісними показниками АТ і ДМАТ становлять від 0,5 до 0,7, для систолічного та діастолічного артеріального тиску – від 0,6 до 0,8. У більшості випадків рівні АТ визначають як нормальні, якщо 24-годинний середній АТ становить 130/80 мм рт. ст. чи менше, денний АТ – 135/85 мм рт. ст. чи менше, нічний АТ – 120/70 мм рт. ст. чи менше [11,12].

Порогові значення АТ, що отримані з бази даних IDACO (The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome), визначили ризики, еквівалентні новим офісним категоріям АТ. У 11 152 учасників, які є представниками 13 груп населення, порогові значення, що вказують на підвищений 24-годинний, денний і нічний систолічний / діастолічний АТ становили 120/75 мм рт. ст., 120/80 мм рт. ст. і 105 / 65 мм рт. ст. Для I і II стадій артеріальної гіпертензії порогові значення становили 125/75 мм рт. ст. і 130/80 мм рт. ст. відповідно для 24-годинного АТ, 130/80 мм рт. ст. і 135/85 мм рт. ст. відповідно – для денного АТ, 110/65 мм рт. ст. і 120/70 мм рт. ст. відповідно – для нічного АТ. Загалом порогові значення, наведені в європейських та американських рекомендаціях, дуже наближені до порогових значень, орієнтованих на результат, який отримали Y. B. Cheng et al. [13]. Систолічні пороги, визначені в дослідженні JHS (the Jackson Heart Study) щодо наслідків, були значно вищими порівняно з тими, які наведені в європейських та американських рекомендаціях та отримані з бази даних IDACO. Ravenell J. et al. зробили спробу пояснити ці відмінності етнічними факторами [14].

Розрізняють два важливі клінічні сценарії: перший – це гіпертензія «білого халата», коли пацієнти мають нормальний артеріальний тиск удома, але високий під час візитів до лікаря; другий – маскована гіпертензія, коли пацієнти мають нормальний тиск у клініці, але високий АТ поза офісом. Європейські рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії підтримують використання позаофісних вимірювань АТ для підтвердження діагнозу та виявлення фенотипів АГ (гіпертензія «білого халата» і маскована гіпертензія), особливо в пацієнтів із гіпертензією I ступеня та осіб із високим нормальним АТ [15].

Гіпертензія «білого халата» (ГБХ). Термін ГБХ введено H. D. Kleinert et al. (1984), під час опису когорти пацієнтів, чий АТ був підвищений у медичній установі, але не під час добового амбулаторного моніторингу АТ. Термін гіпертензія «білого халата» також використовують для визначення пацієнтів із підвищеним офісним АТ при відвідуванні клініки, але з нормальними показниками під час амбулаторного моніторингу або домашнього вимірювання АТ. Поширеність ГБХ становить 10–15 %, експоненційно зростає з віком. Розуміння проблеми ГБХ є важливим, оскільки вона пов'язана з розвитком стійкої АГ, ураженням органів-мішеней і ризиком серцево-судинних ускладнень [9,16].

Стани з високими показниками АТ можуть бути зумовлені різними факторами: стресом, роботою, надзвичайними ситуаціями тощо. Згідно з результатами досліджень, дві найпоширеніші причини синдрому «білого халата» – надзвичайна тривога і страх. ГБХ спричиняють психологічні фактори, як-от стрес і тривога. За сучасними уявленнями, участь у виникненні ГБХ беруть симпатична нервова та ендокринна системи. Встановлено, що під час відвідування лікаря в організмі пацієнта відбуваються різні зміни: звуження судин шкіри, розширення судин скелетних м'язів, підвищення АТ. Разом із тим, ці зміни приходять до норми протягом кількох хвилин після закінчення візиту. Наслідки активації симпатичної нервової та ендокринної систем пов'язані зі збільшенням рівня асиметричного диметиларгініну і зниженням рівня eNOS, що призводить до дисфункції ендотелію, підвищується також рівень ендотеліну-1. Крім того, зростає рівень Е-селектину і VEGF, що призводить до запалення ендотелію судин. Показано також, що внаслідок дисфункції ендотелію судин підвищується рівень окисного стресу [17,18,19]. Показники ендотеліальної функції у пацієнтів із АГ покращуються під впливом лікування.

Раніше антигіпертензивні препарати не були рекомендовані для лікування пацієнтів із ГБХ, оскільки вважали, що цей стан не є загрозливим. Втім останнім часом з'являється все більше доказів, що ГБХ асоційована з віддаленим ризиком стійкої гіпертензії та смертності, а отже не є клінічно незначущим станом. Лікування ГБХ, якщо воно не пов'язане з факторами ризику серцево-судинних захворювань, має бути консервативним, передбачати дотримання здорового способу життя. Медикаментозну терапію призначають, якщо ці заходи не сприяють позитивному ефекту або в пацієнта виявлено фактори серцево-судинного ризику. Пацієнти з ГБХ, які мають високий ризик серцево-судинної дисфункції внаслідок впливу будь-якого з негативних факторів, повинні отримувати фармакологічне лікування й застосовувати немедикаментозні засоби для досягнення кращого терапевтичного ефекту. Інгібітори АПФ (або блокатори рецепторів до ангіотензину II), β -адреноблокатори, діуретики можуть бути використані для лікування пацієнтів із ГБХ [4,20].

Маскована гіпертензія (МГ). Протилежністю гіпертензії «білого халата» є маскована гіпертензія – розлад, що характеризується нормальним офісним АТ, який підтверджено під час повторних відвідувань клініки, але підвищеним денним, нічним або 24-годинним амбулаторним АТ. Згідно з рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та догляду (NICE) щодо діагностики та лікування АГ у дорослих, МГ визначають як нормальний артеріальний тиск (<140/90 мм рт. ст.) під час відвідування клініки, але вище за 140/90 мм рт. ст. за результатами визначення поза клінікою під час ДМАТ або домашнього вимірювання АТ. Імовірність наявності маскованої гіпертензії підвищується при офісному АТ у діапазоні 120–139 мм рт. ст. систолічного АТ або 80–89 мм рт. ст. діастолічного АТ, якщо пацієнт має надмірну масу тіла чи ожиріння, в осіб віком понад 41 рік, у разі вживання алкоголю, куріння. Крім того, симптоми депресії можуть бути одним із факторів ризику маскованої гіпертензії [21,22]. За даними дослідження S. Tokioka et al., відношення шансів

для МГ у пацієнтів із симптомами депресії становить 1,72 (95 % довірчий інтервал: 1,26–2,34) [23].

За результатами досліджень, розрізняють три фенотипи МГ [24]:

– ізольована амбулаторна – офісний АТ <140/90 мм рт. ст., «домашній» АТ <135/85 мм рт. ст., 24-годинний АТ ≥130/80 мм рт. ст.;

– ізольована домашня – офісний <140/90 мм рт. ст., «домашній» АТ ≥135/85 мм рт. ст., 24-годинний АТ <130/80 мм рт. ст.;

– подвійна маскована гіпертензія – офісний АТ <140/90 мм рт. ст., «домашній» АТ ≥135/85 мм рт. ст., 24-годинний АТ ≥130/80 мм рт. ст.

МГ асоційована з ризиком, що скоригований за багатьма факторами, майже еквівалентний такому при стійкій АГ. Показано: пацієнти з маскованою неконтрольованою АГ мали значно вищий ризик серцево-судинних подій і смертності від усіх причин порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ. Прогностичний ефект маскованої неконтрольованої АГ зіставний незалежно від того, як виконували вимірювання – за допомогою ДМАТ або під час домашнього визначення АТ. Загальний скоригований коефіцієнт ризику становив 1,80 (95 % ДІ, 1,57–2,06) для МГ порівняно з контрольованою гіпертензією [25].

Послідовні докази щодо серцево-судинного ризику в пацієнтів із МГ свідчать про необхідність початку лікування одразу після виявлення. Досі немає доказів, отриманих під час рандомізованих клінічних випробувань, і тому ця рекомендація обґрунтована досвідом експертів. Фармакологічне лікування доцільне пацієнтам із МГ після оптимізації їхнього метаболічного профілю шляхом корекції впливу таких модифікованих факторів ризику, як ожиріння, діабет, вживання алкоголю, куріння, стрес, а також впливу психосоціальних чинників. Інший підхід передбачає застосування антигіпертензивних засобів одразу для зниження позаофісного АТ і моніторинг відповіді на лікування за допомогою ДМАТ [26,27].

Нині ДМАТ і моніторинг АТ вдома – перевірені підходи для вимірювання АТ поза офісом. ДМАТ визначено як кращий початковий підхід для виявлення ГБХ і МГ у дорослих, які не приймають антигіпертензивні препарати, а моніторинг АТ вдома – для хворих, які отримують антигіпертензивну терапію. Однак вимірювання АТ вдома не може надати ті самі клінічні дані, що й ДМАТ, зокрема не дасть змогу оцінити реакцію АТ на фізичні та психологічні стресори, співвідношення АТ протягом ночі та дня, статус зниження. Крім того, під час ДМАТ доступна інформація про надмірне зниження АТ вночі у пацієнтів, які отримують лікування, з'являється можливість розподілу доз антигіпертензивних препаратів протягом дня, аби мати повний 24-годинний ефект зниження АТ, і головне, – неупереджене документування несприятливих реакцій АТ протягом доби [28,29].

Отже, точне вимірювання АТ – ключова процедура діагностики та лікування АГ. Вимірювання АТ в офісі та поза ним мають свої переваги та недоліки, тому для отримання вичерпної інформації про АТ слід застосовувати обидва методи. Вимірювання АТ треба здійснювати регулярно, щоб отримати своєчасні та точні дані щодо перебігу АГ.

Висновки

1. Головна перевага ДМАТ у діагностиці та лікуванні АГ – перехресна класифікація між офісним і амбулаторним вимірюванням АТ.

2. У клінічній практиці визначено суттєві розбіжності між рівнями АТ, що встановлені за допомогою ДМАТ, і показниками АТ, що встановлені в офісі. Це дає змогу ідентифікувати гіпертензію «білого халата» та масковану гіпертензію.

3. Сучасні дані свідчать, що 24-годинне ДМАТ має бути невід'ємною складовою ведення хворих на АГ.

Перспективи подальших досліджень. Визначення прогностичної ролі маскованої неконтрольованої гіпертензії зумовило більш активну підтримку чинних міжнародних рекомендацій щодо використання добового моніторування артеріального тиску в межах діагностичного підходу. Початковим напрямом досліджень є розроблення стандартизованого протоколу, що може сприяти поширенню клінічного застосування ДМАТ. Перспективним є дослідження, під час якого будуть вивчені ознаки ураження органів-мішеней у пацієнтів при первинному підтвердженні діагнозу маскованої неконтрольованої гіпертензії методом добового моніторування артеріального тиску.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Кульбачук О. С., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0646-6701

Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9198-9640

Соловйов О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2916-6106

Піскун А. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6431-9617

Information about the authors:

Kulbachuk O. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sid Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviov O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Piskun A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute

of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олександр Соловйов (Oleksandr Soloviov)
soloviov.ov@gmail.com

References

- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol for primary and specialized medical care. Hypertensive disease (arterial hypertension)]. Order dated 2024 Sep 12, No. 1581 [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 3]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/storage/uploads/16883422-f721-4d41-af37-15ea3f753322/dn_1581_12092024_dod.pdf
- Gao N, Liu T, Wang Y, Chen M, Yu L, Fu C, et al. Assessing the association between smoking and hypertension: Smoking status, type of tobacco products, and interaction with alcohol consumption. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1027988. doi: [10.3389/fcvm.2023.1027988](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1027988)
- Cai P, Lin Q, Lv D, Zhang J, Wang Y, Wang X. Establishment of a scoring model for the differential diagnosis of white coat hypertension and sustained hypertension. *Blood Press Monit*. 2023;28(4):185-92. doi: [10.1097/MBP.0000000000000646](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000646)
- Mancia G, Facchetti R., Vanoli J, Dell'Oro R, Seravalle G, Grassi G. White-coat hypertension without organ damage: impact on long-term mortality, new hypertension, and new organ damage. *Hypertension*. 2022;79(5):1057-66. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792)
- Shah KK, Willson M, Agresta B, Morton RL. Cost Effectiveness of Ambulatory Blood Pressure Monitoring Compared with Home or Clinic Blood Pressure Monitoring for Diagnosing Hypertension in Australia. *Pharmacoecon Open*. 2023;7(1):49-62. doi: [10.1007/s41669-022-00364-0](https://doi.org/10.1007/s41669-022-00364-0)
- Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20. doi: [10.1001/jama.2019.9811](https://doi.org/10.1001/jama.2019.9811)
- Mancia CG, Brunström M., Burnier M., Grassi G, Januszewicz A., Muiesan ML, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: [10.1097/HJH.00000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003480)
- Kario K, Hoshide S, Saito K, Sato K, Hamasaki H, Suwa H, et al. Validation of the TM-2441 ambulatory blood pressure measurement device according to the ISO 81060-2: 2013 standard. *Blood Press Monit*. 2019;24(1):38-41. doi: [10.1097/MBP.0000000000000357](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000357)
- Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023;401(10393):2041-50. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00733-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00733-X)
- Belloir J, Makarem N, Shechter A. Sleep and Circadian Disturbance in Cardiovascular Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):2097-107. doi: [10.1007/s11886-022-01816-z](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01816-z)
- Casali KR, Schaun BD, Montano N, Massier D, MF Neto F, Teló GH, et al. Correlation between very short and short-term blood pressure variability in diabetic-hypertensive and healthy subjects. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110(2):157-65. doi: [10.5935/abc.20180020](https://doi.org/10.5935/abc.20180020)
- Verdecchia P, Grossmann E, Whelton P. 2023 ESH Guidelines. What are the main recommendations? *Eur J Intern Med*. 2023;116:1-7. doi: [10.1016/j.ejim.2023.07.034](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.034)
- Cheng YB, Thijs L, Zhang ZY, Kikuya M, Yang WY, Melgarejo JD, et al. Outcome-Driven Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Based on the New American College of Cardiology/American Heart Association Classification of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(4):776-83. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13512](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13512)
- Ravenell J, Shimbo D, Booth JN 3rd, Sarpong DF, Agyemang C, Beatty Moody DL, et al. Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Among African Americans in the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2017;135(25):2470-80. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027051](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027051)
- Dragonas D, Spiliopoulou S, Tsoutsoura N, Lykka A, Dimitriou A, Manios E. Prevalence of white-coat and masked hypertension at different office blood pressure levels in untreated subjects. *J Hypertens*. 2023;41(Suppl 3):e114. doi: [10.1097/01.hjh.0000939904.93871.51](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000939904.93871.51)
- Humbert X, Fedrizzi S, Touzé E, Alexandre J, Puddu PE. White-coat hypertension: management and adherence to guidelines by European and Canadian GPs. A cross-sectional clinical vignette study. *BJGP Open*. 2019;3(4):bjgpopen19X101664. doi: [10.3399/bjgpopen19X101664](https://doi.org/10.3399/bjgpopen19X101664)
- Bayduzha OM. Endothelial Function among Patients with Hypertension Stage II with Varying Degrees of Arterial Hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2019;6(1):43-49. doi: [10.12988/bmgt.2019.936](https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.936)
- Daniels SR. White coat hypertension often progresses to hypertension. *J Pediatr*. 2022;251:220-4. doi: [10.1016/j.jpeds.2022.08.055](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.055)
- Fushtey IM, Bayduzha OM, Sid' EV. [Changes in the indices of endothelial dysfunction among patients with stage II hypertension under the influence of treatment]. *Problemy bezpererivnoi medychnoi osvity ta nauky*. 2019;(2):22-27. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2019_2_7
- Chrysant SG. Possible cardiovascular risks of white coat hypertension: updated. *Postgrad Med*. 2023;135(5):466-71. doi: [10.1080/00325481.2023.2210934](https://doi.org/10.1080/00325481.2023.2210934)
- Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract*. 2020;70(691):90-1. doi: [10.3399/bjgp20X708053](https://doi.org/10.3399/bjgp20X708053)
- Kario K, Thijs L, Staessen JA. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions. *Circ Res*. 2019;124(7):990-1008. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313219](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313219)
- Tokioka S, Nakaya N, Nakaya K, Kogure M, Hatanaka R, Chiba I, et al. The association between depressive symptoms and masked hypertension in participants with normotension measured at research center. *Hypertens Res*. 2024;47(3):586-97. doi: [10.1038/s41440-023-01484-8](https://doi.org/10.1038/s41440-023-01484-8)
- Stergiou GS, Kyriakoulis KG, McManus RJ, Andreadis EA, Jula A, Kollias A, et al. Phenotypes of masked hypertension: Isolated ambulatory, isolated home and dual masked hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(2):218-23. doi: [10.1097/HJH.0000000000000270](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000270)
- Zhang X, Li Y, Gao L, Yu Q, Zhou C, Zou W. Correlation between masked hypertension and endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilation: a protocol of systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(11):e047564. doi: [10.1136/bmjopen-2020-047564](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047564)
- Zhang DY, Cheng YB, Guo QH, Wang Y, Sheng CS, Huang QF, et al. Subtypes of masked hypertension and target organ damage in untreated outpatients. *Blood Press*. 2020;29(5):299-307. doi: [10.1080/08037051.2020.1763159](https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1763159)
- Gupta H, Vidhale T, Pustake M, Gandhi C, Roy T. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in detection of masked hypertension and risk of hypertension mediated organ damage in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press*. 2022;31(1):50-7. doi: [10.1080/08037051.2022.2061415](https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2061415)
- Diniz PG, Bezerra R, Feitosa CL, Gonçalves TA, Paiva AM, Mota-Gomes MA, et al. Prevalence of masked and white-coat hypertension among individuals with diabetes: insights from web-based home blood pressure monitoring in the Brazilian population. *Hypertens Res*. 2024;47(12):3473-9. doi: [10.1038/s41440-024-01842-0](https://doi.org/10.1038/s41440-024-01842-0)
- Kaul U, Arambam P, Rao S, Kapoor S, Swahney JPS, Sharma K, et al. Usefulness of ambulatory blood pressure measurement for hypertension management in India: the India ABPM study. *J Hum Hypertens*. 2020;34(6):457-67. doi: [10.1038/s41371-019-0243-6](https://doi.org/10.1038/s41371-019-0243-6)

Випадок успішної інтенсивної терапії тяжкого сепсису в новонародженої дитини

М. Ю. Курочкін¹^{A,C,D,F}, А. Г. Давидова¹^{C,D,E}, І. Г. Денисенко²^B, М. О. Макарова¹^B, О. М. Крупінова²^B

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької 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:

сепсис, новонароджений, плазмаферез.

Keywords:

sepsis, newborn, plasmapheresis.

Надійшла до редакції /
Received: 13.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 28.04.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 07.05.2025

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

Неонатальний сепсис залишається однією з ключових проблем перинатальної медицини.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із випадком успішної комплексної інтенсивної терапії, що передбачала використання методу екстракорпоральної детоксикації – дискретного плазмаферезу, в новонародженої дитини з тяжким сепсисом.

Матеріали і методи. Дитина перебувала на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради. Дитині зробили клінічні та біохімічні аналізи крові, мікробіологічні, рентгенологічні й ультразвукові обстеження на обладнанні лікарні.

Результати. У передчасно народженої дитини у післяопераційному періоді після грижосічення виникло ускладнення – некротичний ентероколіт. Стан дитини близький до критичного внаслідок прогресування токсемії, водно-електролітних порушень, порушень кислотно-лужного стану, розвитку перитоніту на фоні некротичного ентероколіту, синдрому поліорганної недостатності. Для екстракорпоральної детоксикації проведено сеанс дискретного плазмаферезу. Для санації осередку запалення дренажною черевну порожнину з лівого і правого боків для промивання розчинами антисептиків. Після стабілізації стану дитини виконали розширене оперативне втручання. Під час операції застосовано багатокомпонентну мультимодальну анестезію, що передбачала каудально-епідуральну блокаду, яку виконали і в інтраопераційному, і в післяопераційному періоді (протягом кількох діб двічі на добу). Після другої операції проведено повторний сеанс дискретного плазмаферезу. Надалі пацієнту призначено імунозамісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном, повне парентеральне харчування, комбіновану антибактеріальну терапію за деескалаційним принципом. Стан дитини – з позитивною динамікою: визначено регрес інтоксикації, парезу кишківника, поліорганної недостатності. Результат комплексної інтенсивної терапії з використанням методів екстракорпоральної детоксикації позитивний.

Висновки. Включення до комплексної інтенсивної терапії тяжкого сепсису у новонародженої дитини методів екстракорпоральної детоксикації разом із деескалаційною антибактеріальною та імунозамісною терапією, імовірно, сприяє покращенню результатів лікування.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 152-158

A case of successful intensive care of severe sepsis in a newborn child

M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, I. H. Denysenko, M. O. Makarova, O. M. Krupinova

Neonatal sepsis remains one of the key problems of perinatal medicine.

Aim of the study. To acquaint practitioners with the case of successful complex intensive care in a newborn child with severe sepsis using discrete plasmapheresis.

Materials and methods. The child was treated in the Department of Anaesthesiology and Intensive Care of Newborns of Zaporizhzhia City Children's Hospital No. 5. The child underwent clinical and biochemical blood tests, microbiological, X-ray and ultrasound examinations using the hospital's equipment.

Results. In a premature baby, the postoperative period after hernia repair was complicated by the development of necrotising enterocolitis. The child's condition was close to critical due to the progression of toxemia, water and electrolyte disorders, acid-base imbalance, development of peritonitis, and multiple organ failure syndrome. For the purpose of extracorporeal detoxification, a discrete plasmapheresis session was performed. In order to sanitise the inflammation focus, the child's abdominal cavity was drained from the left and right sides for washing with antiseptic solutions. After that, the child's condition was stabilised, and an extended surgery with balanced multimodal anesthesia and neuroaxial block was performed. In post-operative period caudal blocks were performed twice daily. A second session of discrete plasmapheresis was conducted. Subsequently,

immunosupplementation therapy, full parenteral nutrition, and combined antibacterial therapy according to the de-escalation principle were performed. The child's condition was positive due to the complete regression of intoxication, intestinal paresis, and multiple organ failure. The result of complex intensive care using extracorporeal detoxification methods was positive.

Conclusions. The integration of extracorporeal detoxification methods into the comprehensive intensive treatment of severe sepsis in a newborn, in combination with de-escalation antibiotic therapy and immune replacement therapy, is likely to improve treatment outcomes.

Modern medical technology. 2025;17(2):152-158

Неонатальний сепсис залишається однією з ключових проблем перинатальної медицини й у всьому світі разом із передчасними пологами є причиною майже 50 % усіх смертей дітей віком до 5 років. Порівняно з досягненнями у лікуванні новонароджених і дітей раннього віку з тяжкими захворюваннями [1], прогрес у зниженні захворюваності на неонатальний сепсис значно повільніший. Особливо актуальною ця проблема є в країнах з обмеженими ресурсами, де встановлено найвищі показники неонатальної захворюваності та смертності від сепсису. Це є складною проблемою в клінічній практиці, наукових дослідженнях, управлінні охороною здоров'я та має прямі практичні наслідки: неузгодженість діагностики, неоднорідний збір даних і нагляд, а також неналежне лікування [2].

Оскільки клінічні прояви неонатального сепсису часто є неспецифічними, а чинні діагностичні стандарти культури крові мають обмеження щодо ефективності, необхідні нові вдосконалені діагностичні методи для визначення відповідного та обґрунтованого антимікробного лікування. Хоча протимікробна та підтримувальна терапія залишаються основними компонентами під час лікування новонароджених із сепсисом, удосконалення базової неонатальної допомоги для запобігання сепсису за допомогою освіти та ініціатив щодо покращення якості залишається першорядним [3,4].

Неспецифічність симптомів та обмежені можливості рутинних методів діагностики неонатального сепсису обґрунтовують необхідність розроблення швидкого та надійного методу для його виявлення та підтвердження, придатного для використання в медичних закладах.

Крім традиційного біомаркера – С-реактивного білка, – для діагностики неонатального сепсису використовують і інші потенційні біомаркери, зокрема прокальцитонін (ПКТ), сироватковий амілоїд А та інші, дослідження щодо яких нині тривають [5,6].

Рання діагностика неонатального сепсису необхідна для своєчасного застосування найефективніших методів лікування. Посів рідин: крові, сечі, спинномозкової, перитонеальної рідини тощо, – є традиційним тестом для клінічного виявлення неонатального сепсису. Посів крові нині вважають золотим стандартом обстеження. Разом із тим, таке дослідження має певні обмеження, що пов'язані з доволі великим об'ємом зразка крові (1 мл), високою вартістю тестування, неможливістю диференціювати патогени та забруднювачі, а також імовірністю отримати хибно негативний результат [7]. Інші діагностичні тести, як-от загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів, співвідношення незрілих / загальних нейтрофілів тощо, також мають недостатню специфічність і чутливість [8].

Прогормон кальцитоніну, який називають прокальцитоніном, – білок гострої фази вагою 14,5 кДа, який синтезують клітини печінки та моноцити. У здорових новонароджених рівень ПКТ становить $0,21 \pm 0,12$ мг/л, а в пацієнтів із неонатальним сепсисом його рівень значно підвищений [9]. Після інфікування ПКТ вивільняється в кров протягом 4 год, досягає максимальної концентрації протягом 6–8 год; підвищується до 5000 разів у разі розвитку тяжкої інфекції, і ця концентрація зберігається протягом наступних 24 годин. ПКТ вважають кращим біомаркером для діагностики неонатального сепсису порівняно з С-реактивним білком. Так, згідно з результатами досліджень, ПКТ має кращі діагностичні можливості для виявлення неонатального сепсису, а отже його можна вивчати як перспективний діагностичний біомаркер внаслідок кращої чутливості та точності для діагностики цієї патології [10].

Призначення антибіотиків за деескалаційним принципом у перші години після встановлення діагнозу сепсис має життєво важливе значення, як і імунотерапія та дренування осередку запалення (якщо його локалізація потребує хірургічного втручання). Проте не менш важливим під час інтенсивної терапії пацієнтів із неонатальним сепсисом є застосування екстракорпоральних методів детоксикації, як-от плазмаферезу. На жаль, у доступній фаховій літературі виявлено лише поодинокі публікації щодо цього питання [11,12].

Відомо, що плазмаферез дає змогу зменшити вплив бактеріальної токсемії у відносно обмежений термін, а також сприяє заміщенню всіх плазматичних факторів згортання й антитромбіну 3 (коферменту гепарину) при розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), який асоційований із сепсисом [13].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із випадком успішної комплексної інтенсивної терапії, що передбачала використання методу екстракорпоральної детоксикації – дискретного плазмаферезу, в новонародженій дитині з тяжким сепсисом.

Матеріали і методи дослідження

Дитина Г. перебувала на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради з діагнозом: сепсис змішаної (бактеріально-грибової) етіології, тяжкий перебіг; синдром поліорганної недостатності; ДВЗ-синдром II ст.; некротичний ентероколіт, парез кишечника III ст.

Діагноз встановлено за результатами клінічних (аналізи крові та сечі) та біохімічних (визначення креатиніну, сечовини, електролітів крові, білірубину, загального білка та його фракцій) аналізів крові, визначення pH та газового складу крові, за даними коагулограми (протромбіновий індекс, фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване відношення). Крім того, пацієнту здійснили мікробіологічні (посів крові, сечі, калу на флору та чутливість до антибіотиків), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки та черевної порожнини) й ультразвукові (дослідження серця з доплер-ехокардіоскопією, органів черевної порожнини, позаочеревинного простору) дослідження. Усі ці обстеження виконано на обладнанні лікарні.

Батьки дитини надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, застосування різних методів лікування, зокрема оперативне втручання. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету дала дозвіл на здійснення дослідження (протокол № 4 від 03 квітня 2025 року). Згідно з висновком, стаття відповідає всім вимогам морально-етичних норм, відповідно до правил ICH / GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 року з поправками), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 року) та додаткових протоколів до неї, Конвенції про захист прав та достоїнства людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, інших нормативних документів, а також чинного законодавства України.

Результати

Дитина від II вагітності, I пологів. Матері 38 років. Перебіг вагітності характеризувався істміко-цервікальною недостатністю з 27 тижнів. Пологи відбулися в терміні 29 тижнів, народився хлопчик із масою тіла 1180 г. З часу народження стан дуже тяжкий через респіраторні розлади, неврологічну симптоматику та інтоксикацію на фоні глибокої морфофункціональної незрілості. Одразу після народження дитина переведена на штучну вентиляцію легень, їй призначена замісна терапія препаратами сурфактанту ендотрахеально.

Протягом 37 днів дитина перебувала на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії КНП «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР. Екстубована на 30 добу життя. Через 7 діб дитина переведена з відділення інтенсивної терапії до відділення другого етапу виходжування, де перебувала майже 1 місяць. У дитини виявлено помірні дихальні розлади, зумовлені бронхолегеневою дисплазією, але останній тиждень дитина перебувала без дотації кисню та була виписана додому.

Через тиждень після виписки зі стаціонару дитина почала відмовлятися від їжі, з'явилась блювота, здуття живота, млявість. Ці симптоми спостерігали протягом доби. Бригада швидкої допомоги доставила дитину в супроводі матері до КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР.

Стан під час госпіталізації тяжкий внаслідок інтоксикації на фоні порушення пасажу по шлунково-кишковому тракту. Маса тіла під час госпіталізації – 3100 г. Діагностовано защемлену пахову грижу. Дитина перебувала на стаціонарному лікуванні протягом 22 діб.

Хронологія оперативних втручань: грижосічення зліва за Дюамель І; через 2 доби у зв'язку з прогресуванням токсемії та розвитком перитоніту – лапароцентез і дренування черевної порожнини у лівій та правій ділянках; через 3 доби – лапаротомія в правій здухвинній ділянці, резекція ілеоцекального кута, ілеостомія (під час операції в ході ревізії кишківника відбулась перфорація у зоні некрозу); через 4 доби – середина лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини, роз'єднання спайок, резекція частини висхідної кишки та частини клубової кишки.

За даними патоморфологічного дослідження ділянок сліпої та клубової кишки підтверджено діагноз некротичний ентероколіт. У стаціонарі після останньої операції дитина перебувала 14 діб. Пацієнт виписаний додому з поліпшенням стану, надалі рекомендована госпіталізація для закриття колостоми. Через 10 діб дитина знову госпіталізована до стаціонару, де виконано операцію з закриття U-подібної стоми, закриття рани після лапаротомії.

Післяопераційний період після грижосічення ускладнився розвитком некротичного ентероколіту. Стан дитини близький до критичного внаслідок прогресування токсемії, водно-електролітних порушень, порушень кислотно-лужного стану. Причина цих змін – прогресування динамічної непрохідності кишківника, розвитку перитоніту на фоні некротичного ентероколіту.

Клінічно у дитини виявлено ознаки органної дисфункції з початком переходу у синдром поліорганної недостатності: ниркова недостатність супроводжувалась зниженням годинного діурезу до 0,5–0,3 мл/кг/год і наявністю анасарки (рис. 1); розвиток респіраторного дистрес-синдрому дорослих зумовив необхідність підключення апарата вентиляції легень із позитивним тиском наприкінці видиху, що підтверджено рентгенологічним обстеженням органів грудної клітки (рис. 2); явища парезу кишківника прогресували до 3 ступеня (рис. 3); нестабільні гемодинамічні показники (гіпотензія) потребували застосування вазопресорних засобів.

За результатами обстежень, у загальному аналізі крові дитини неодноразово виявляли запальні зміни (анемія, лейкопенія, поява юних форм нейтрофілів, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) – 0,56; 0,69; 0,76). За біохімічними показниками виявлено критичну гіпопротеїнемію (27 г/л), гіпонатріємію (130 ммоль/л), гіпокаліємію (2,7 ммоль/л), гіпокальціємію (1,5 ммоль/л); ДВЗ-синдром – у стадії гіпокоагуляції, але не критичної; декомпенсований ацидоз змішаного характеру (pH 7,136; pCO₂ – 54,4 мм рт. ст.; pO₂ – 39 мм рт. ст.; BE – 11,5 ммоль/л; SpvO₂ – 56,8 %); рівень С-реактивного білка – 112 мг/л (норма – до 5 мг/л); ПКТ – 19,0 нмоль/мл (норма – 0,1 нг/мл).

За результатами аналізу клініко-лабораторних показників, дитина не готова до розширеної операції у зв'язку з надвисоким ризиком летальних ускладнень. Тому для екстракорпоральної детоксикації проведено сеанс дискретного плазмаферезу – один об'єм циркулюючої плазми центрифужним методом. Показання до дискретного плазмаферезу – швидке прогресування інтоксикаційного синдрому на фоні розвитку перитоніту, що підтверджено вираженим лейкоцитозом, високими показниками ЛІІ, прогресуванням



Рис. 1. Анасарка при розвитку синдрому поліорганної недостатності.

гострої дихальної та ниркової недостатності з декомпенсацією кислотно-лужного стану.

Перед першим забором крові пацієнту внутрішньовенно введено кристалоїдний ізотонічний розчин з розрахунку 10 мл/кг. Під час плазмаферезу використовували інотропні препарати – добутамін у швидкісній дозі 5–7 мкг/кг/хв. Сеанс заміни плазми дитина перенесла задовільно зі стабільними гемодинамічними показниками.

Для санації осередку запалення під загальною внутрішньовенною анестезією (натрію оксибутиратом і кетаміном з міоплегією атракуріумом) дитині дреновано черевну порожнину з лівого та правого боків для промивання розчинами антисептиків. Під час передопераційної підготовки вжито заходів з корекції водно-електролітних порушень, кислотно-лужного стану, гіпопротеїнемії (інфузією альбуміну), анемії.

Після цього стан дитини стабілізовано: погодинний діурез становив 2–3 мл/кг/год, підвищився рівень загального білка, нормалізувалися показники електролітів, скоректовано ацидоз і показники згортання крові, зокрема рівень фібриногену та протромбіну. Гемодинамічні показники задовільні, не потребували постійної інфузії адреноміметиків. Передопераційна підготовка до розширеного оперативного втручання (резекція некротичних ділянок кишки) оцінена як задовільна – ступінь анестезіологічного ризику за шкалою ASA знизився з 5 до 4 класу.

Подальші оперативні втручання передбачали лапаротомію в правій здухвинній ділянці, резекцію ілеоцекального кута, ілеостомію (під час операції у ході ревізії кишківника відбулась перфорація у зоні некрозу); через 4 доби виконано серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, роз'єднання спайок, резекцію частини висхідної кишки та частини клубової кишки, накладення колостоми; реконструктивне втручання (закриття U-подібної колостоми).

Під час оперативних втручань застосовано багатокмponentну мультимодальну анестезію, що передбачала каудально-епідуральну блокаду в інтраопераційному та післяопераційному періоді. Нині застосування такої схеми анестезії визначено як золотий стандарт під час розширених і травматичних операцій у неонатальній практиці [14,15,16,17,18].

Під час першого і наступних двох складних оперативних втручань використано методику мультимодальної збалансованої загальної анестезії: оксибутират натрію – 120 мкг/кг, міоплегія атракуріумом – 0,5 мкг/кг; каудально-епідуральні блокади – 0,2 % розчином ропівакаїну з розрахунку загального об'єму місцевого анестетика 1 мл/кг, що сприяло зниженню доз фентанілу під час операцій у 7 разів.

Блокади здійснювали протягом кількох діб двічі на добу після кожної операції. Знеболювання також підтримували за допомогою постійної інфузії фентанілу 5 мкг/кг/год; після додавання внутрішньовенного парацетамолу – 7,5 мкг/кг 3–4

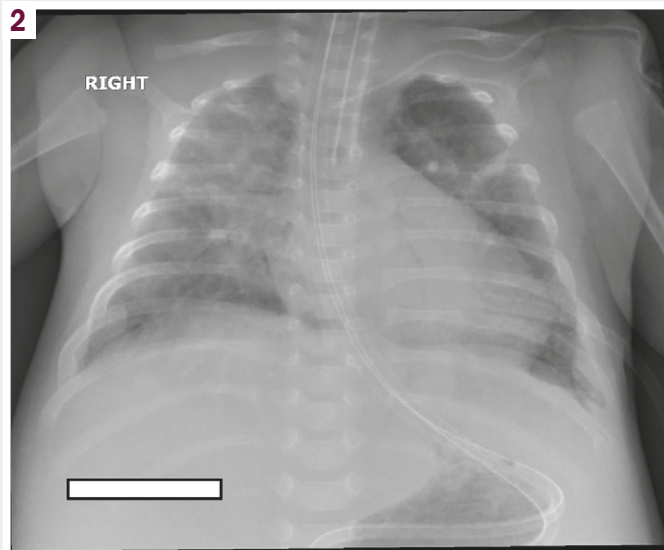


Рис. 2. Рентгенологічно підтверджений респіраторний дистрес-синдром дорослих у дитини.



Рис. 3. Парез кишечника III ступеня.

рази на добу; дозу фентанілу зменшували поступово, аж до скасування.

Щодо посіву крові зауважимо, що перше дослідження було негативним. Під час повторного дослідження крові виявили *Candida non-albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus haemolyticus*. Пацієнту призначено антибактеріальну терапію: комбінацію меропенем + ванкоміцин + метронідазол, надалі – коломіцин + лінезолідин; протигрибкова терапія включала флуконазол у лікувальній дозі 6 мг/кг, амфотерицин В – 18 днів.

Після другої операції дитині проведено другий сеанс дискретного плазмаферезу – одиниць об'єм циркулюючої плазми (перенесла задовільно). Надалі пацієнт отримував імунозамісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном у загальній дозі 4 г. Під час інтенсивної терапії дитині 7 разів перелито плазму свіжозаморожену, 4 рази – еритроцитарну масу, збіднену на лейкоцити.

Після корекції водно-електролітних порушень і змін кислотно-лужного стану дитина отримувала повне парентеральне харчування з використанням глюкози, суміші амінокислот і ліпідної емульсії доти, поки не була здатна засвоювати ентеральне харчування. З сьомої доби після оперативного втручання пацієнту повністю відновлено ентеральне харчування.

Стан дитини – з позитивною динамікою внаслідок повного регресу інтоксикації, парезу кишківника, поліорганної недостатності, ДВЗ-синдрому та набряків, але зберігалися помірні респіраторні розлади. Позитивна динаміка підтверджена клінічними та лабораторними даними. Так, у пацієнта не було лихоманки, усунуто парез кишківника, він засвоював ентеральне харчування, мав ясну свідомість. Помірні респіраторні розлади (компенсаторне тахіпное) пояснюємо наявністю бронхолегеневої дисплазії (дитина народилася передчасно, з екстремально низькою масою тіла). Втім на час виписки зі стаціонару пацієнт не потребував будь-якої респіраторної під-

тримки, виписаний із повністю компенсованими показниками сатурації та газового складу крові.

Після лікування через деякий час дитина проходила ка-тамнестичне дослідження, її оглянули неонатолог, невролог, хірург. Згідно з результатами обстеження, неврологічні відхилення не виявлено, наслідків уражень центральної нервової системи немає.

Обговорення

Сепсис у дитини діагностували, використавши сучасні діагностичні тести, зокрема визначили рівень ПКТ і його динаміку. Це дало змогу вчасно встановити діагноз і призначити відповідне лікування.

Дуже важливим фактором, що вплинув на тяжкість перебігу хірургічного сепсису у зв'язку з розвитком некротичного ентероколіту, було термінове усунення інтоксикаційного синдрому. Це дало змогу запобігти наступному прогресуванню синдрому поліорганної недостатності.

За даними фахової літератури, імунні реакції, зокрема за участю прозапальних цитокінів, відіграють важливу роль у патогенезі неонатального сепсису та можуть спричинити септичний шок, поліорганну недостатність і смерть. Плазмаферез видаляє бактеріальні токсини та запальні цитокіни з крові, замінюючи її свіжою та імунологічно багатою плазмою, сприяючи покращенню перфузії та оксигенації тканин [19]. Припущення щодо ефективності плазмаферезу у хворого підтверджено не тільки нормалізацією коагулограми, але й істотним зниженням рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка, регресом лейкоцитозу, зниженням ПЛІ.

Відомо також, що свіжозаморожена плазма є джерелом антитромбіну-3, який є кофактором гепарину та відіграє важливу роль у лікуванні ДВЗ-синдрому, що виявлений у дитини. ДВЗ-синдром – часте і потенційно небезпечне для життя ускладнення сепсису [20]. Його патогенетичною основою є ендотеліальна дисфункція, що призводить до мікротромбозу [21]. Імовірно, замінний плазмаферез сприяв регресії ендотеліальної дисфункції у пацієнта, нормалізації рівня прозапальних цитокінів та, як наслідок, показників гемокоагуляції, що підтверджено динамікою лабораторних показників. Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень [20,21].

Інший важливий фактор, який запобігав потрапленню бактеріальної флори з черевної порожнини у кровообіг, – дренажування осередку запалення шляхом хірургічного втручання. Виконати розширену операцію на тому етапі лікування було неможливо, оскільки гемодинамічні показники у дитини були нестабільні, пацієнт мав тенденцію до виникнення гіпотензії, що потребувало призначення кардіотонічних вазоактивних препаратів (дофамін, добутамін). Тому ухвалено рішення про виконання лапароцентезу черевної порожнини з обох боків з наступним її промиванням розчинами антисептиків, підготовку дитини до розширеної операції.

Під час лапароцентезу використано препарати, що позитивно впливали на гемодинамічні показники, – натрію оксibuтират і кетамін. Після стабілізації стану під час подальших оперативних втручань використано методику анестезії,

що сприяла максимальному знеболювальному ефекту (поєднання каудально-епідуральних блоkad і невеликих доз фентанілу). Це сприяло покращенню мікроциркуляції (ефект десимпатизації), швидшому відновленню перистальтики кишок у післяопераційному періоді.

Третій важливий фактор, що міг вплинути на тяжкість перебігу сепсису – ефективна деескалаційна антибактеріальна та імунозамісна терапія. В наведеному клінічному випадку показаннями для імунозамісної терапії (використання імуноглобуліну людського внутрішньовенного) був тяжкий перебіг генералізованої інфекції [22], що спричинена комбінованою полірезистентною мікрофлорою, та імовірний розвиток вторинного імунодефіцитного стану на фоні фізіологічного відносного імунодефіциту, який є у всіх новонароджених, й особливо у передчасно народжених. Основними терапевтичними ефектами імунозамісної терапії в дитини є підстави вважати донатою імуноглобулінів класу G, які мають антибактеріальну, противірусну та протигрибкову дії, модулюють продукцію цитокінів. Це сприяє нормалізації перебігу запального процесу та контролю над ним, а також диференціації лімфоцитів [22]. Зазначимо, що введення імуноглобуліну дитині після двох сеансів плазмозаміни в описаному клінічному випадку запобігало його виведенню з організму внаслідок екстракорпоральної детоксикації.

Отже, комплексна інтенсивна терапія, що передбачала екстракорпоральну детоксикацію, ефективну антибактеріальну, імунозамісну терапію, мультимодальний підхід до анестезіологічного забезпечення та хірургічні втручання для санації осередків ураження, сприяла регресу активності септичного процесу, нормалізації маркерів сепсису та ПЛІ, усуненню запальних змін у загальному аналізі крові. Крім того, отримано негативні результати бактеріологічного дослідження крові.

Висновки

Включення до комплексної інтенсивної терапії тяжкого сепсису у новонародженої дитини методів екстракорпоральної детоксикації разом із деескалаційною антибактеріальною та імунозамісною терапією, імовірно, сприяє покращенню результатів лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення впливу екстракорпоральних методів детоксикації, зокрема плазмаферезу, на перебіг сепсису у новонароджених. Актуальним є також вивчення позитивного впливу центральних нейроаксіальних блоkad при некротичному ентероколіті новонароджених на стан мікроциркуляції та больового стресу, що сприятиме ширшому їх використанню на ранніх стадіях перебігу захворювання (парез кишківника, або субілеус) і запобігатиме розвитку некрозу та перфорації.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», державний реєстраційний № 0120U101143 (2019–2024).

Відомості про авторів:

Курочкін М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3536-9775

Давидова А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6689-5121

Денисенко І. Г., зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5240-4432

Макарова М. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2092-2240

Крупінова О. М., лікар відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-1318-2711

Information about the authors:

Kurochkin M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Davydova A. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Denysenko I. H., MD, Head of Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Unit, Communal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

Makarova M. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Krupinova O. M., MD, Doctor of Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Unit, Communal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.



Михайло Курочкін (Mykhailo Kurochkin)
kumiur59@gmail.com

References

1. Tsybalyk AY, Kotlova YV. [Assessment of risk factors for osteopenia development in premature babies]. *Modern medical technology*. 2023;(4):27-36. Ukrainian. doi: [10.34287/MMT.4\(59\).2023.4](#)
2. Strunk T, Molloy EJ, Mishra A, Bhutta ZA. Neonatal bacterial sepsis. *Lancet*. 2024;404(10449):277-93. doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00495-1](#)
3. Procianny RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):80-86. doi: [10.1016/j.jped.2019.10.004](#)
4. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res*. 2022;91(2):267-269. doi: [10.1038/s41390-021-01918-4](#)
5. Gopal N, Chauhan N, Jain U, Dass SK, Sharma HS, Chandra R. Advancement in biomarker based effective diagnosis of neonatal sepsis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2023;51(1):476-90. doi: [10.1080/21691401.2023.2252016](#)
6. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49-60. doi: [10.1097/ANC.0000000000000769](#)
7. Ko MH, Chang HY, Li ST, Jim WT, Chi H, Hsu CH, et al. An 18-year retrospective study on the epidemiology of early-onset neonatal sepsis – emergence of uncommon pathogens. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(5):491-8. doi: [10.1016/j.pedneo.2021.02.005](#)
8. Jyoti A, Kumar S, Kumar Srivastava V, Kaushik S, Govind Singh S. Neonatal sepsis at point of care. *Clin Chim Acta*. 2021;521:45-58. doi: [10.1016/j.cca.2021.06.021](#)
9. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215-27. doi: [10.1016/j.clp.2021.03.012](#)
10. Rao H, Dutta S, Menon P, Attri S, Sachdeva N, Malik M. Procalcitonin and C-reactive protein for diagnosing post-operative sepsis in neonates. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(4):593-9. doi: [10.1111/jpc.15774](#)
11. Sawyer T, Billimoria Z, Handley S, Smith K, Yalon L, Brogan TV, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Neonatal Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):962-9. doi: [10.1055/s-0039-1692184](#)
12. Keith PD, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care*. 2020;24(1):518. doi: [10.1186/s13054-020-03241-6](#)
13. Lee OPE, Kanesan N, Leow EH, Sultana R, Chor YK, Gan CS, et al. Survival Benefits of Therapeutic Plasma Exchange in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2023;38(7):598-611. doi: [10.1177/08850666231170775](#)
14. Ten Barge JA, Zwiers AJ, Vermeulen MJ, Keyzer-Dekker CM, Simons SH, Staals LM, et al. Current anesthesia practice for preterm infants undergoing surgery for necrotizing enterocolitis: A European survey. *J Clin Anesth*. 2024;97:111508. doi: [10.1016/j.jclinane.2024.111508](#)
15. Frawley GP, McCann AJ. Awake caudal anesthesia in ex-premature infants undergoing lower abdominal surgery: A narrative review. *Paediatr Anaesth*. 2024;34(4):293-303. doi: [10.1111/pan.14830](#)
16. Portela F, Costa G, Cenicante T. Perioperative Ultrasound-Guided Continuous Caudal Epidural Analgesia in Newborns: A Case Series in a Tertiary Medical Center. *Cureus*. 2023;15(11):e48272. doi: [10.7759/cureus.48272](#)
17. Couser DF, Veneziano GC, Nafiu OO, Tobias JD, Beltran RJ. Use of a Spinal-Caudal Epidural Technique for Abdominal Surgery in a Newborn With Noonan Syndrome and Severe Hypertrophic Cardiomyopathy. *A A Pract*. 2022;16(8):e01611. doi: [10.1213/XAA.0000000000001611](#)
18. Popat H, Angiti R, Jyoti J, Webb A, Barnes E, Halliday R, et al. Continuous local anaesthetic wound infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in neonates: a randomised control trial (CANWIN Study). *BMJ Paediatr Open*. 2022 Aug;6(1):e001586. doi: [10.1136/bmjpo-2022-001586](#)
19. Iijima S. Exchange Transfusion in Neonatal Sepsis: A Narrative Literature Review of Pros and Cons. *J Clin Med*. 2022;11(5):1240. doi: [10.3390/jcm11051240](#)
20. Weng J, Chen M, Fang D, Liu D, Guo R, Yang S. Therapeutic Plasma Exchange Protects Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation by Improving Endothelial Function. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211053313. doi: [10.1177/10760296211053313](#)
21. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: new identity as endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease based on in vivo hemostasis and endothelial molecular pathogenesis. *Thromb J*. 2020;18:25. doi: [10.1186/s12959-020-00231-0](#)
22. Nabih HK. Importance of immunoglobulin therapy for COVID-19 patients with lymphocytopenia. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45(1):46. doi: [10.1186/s42269-021-00502-4](#)