

Сучасні медичні технології



№ 3(58), липень – вересень 2023 р.

<https://zmapo-journal.com>

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

ISSN (print): 2072-9367

Заснований у 2008 році. Виходить один раз на 3 місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01093, згідно з рішенням Національної ради
України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «Б»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
доктора філософії, доктора та кандидата наук.
Галузі знань – охорона здоров'я (22); спеціальності: медицина – 222;
технології медичної діагностики та лікування – 224; педіатрія – 228;
громадське здоров'я – 229 (наказ МОН України від 09.02.2021 № 157)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних:
Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
CrossRef, Index Copernicus (Poland).
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної
бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.
Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,
протокол від 10.07.2023 № 4. Підписано до друку 12.07.2023 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко.
Технічний редактор Ю. В. Полупан. Верстка О. О. Улітенко.
Літературні редактори С. А. Козиряцька, К. О. Раєвська

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035



journals.zsmu@gmail.com



<https://zmapo-journal.com>

Головний редактор – О. С. Никоненко (Запоріжжя)

Заступник головного редактора – О. В. Ганчева (Запоріжжя)

Відповідальний секретар – М. А. Кубрак (Запоріжжя)

Редакційна колегія

А. В. Абрамов (Запоріжжя)
О. Є. Алипова (Запоріжжя)
Я. С. Березницький (Дніпро)
Л. С. Білянський (Київ)
В. В. Бойко (Харків)
С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)
Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)
М. Л. Головаха (Запоріжжя)
С. В. Горбачова (Запоріжжя)
І. І. Гук (Відень, Австрія)
Е. Ю. Дорошенко (Запоріжжя)
С. М. Завгородній (Запоріжжя)
Н. Г. Завгородня (Запоріжжя)
Марек Зентек (Вроцлав)
А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)
О. О. Ковальов (Запоріжжя)
І. І. Кополовець (Кошице, Словаччина)
Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)
А. С. Лаврик (Київ)
В. В. Лазоришинець (Київ)
Г. О. Леженко (Запоріжжя)
О. Є. Лоскутов (Дніпро)
Н. С. Луценко (Запоріжжя)
Жауме Масія (Барселона, Іспанія)
Альмантас Малецкас (Каунас, Литва)
М. М. Милиця (Запоріжжя)
Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
О. М. Міщенко (Запоріжжя)
С. М. Недельська (Запоріжжя)
Л. С. Овчаренко (Запоріжжя)
В. М. Одинцова (Запоріжжя)
О. Б. Оспанов (Астана, Казахстан)
К. Є. Румянцев (Ужгород)
Д. Ю. Рязанов (Запоріжжя)
Іштван Такач (Мішкольц, Угорщина)
С. І. Тертишний (Запоріжжя)
С. М. Фуркало (Київ)
С. Д. Шаповал (Запоріжжя)
В. Г. Яreshko (Запоріжжя)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)
обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 22.09.2005 ДК № 2298.
Формат 60x84/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Замовлення № 9722

Modern medical technology

No. 3 July – September 2023

Scientific and Practical Journal. ISSN (print): 2072-9367

Modern medical technology (established in 2008) is the official journal of ZSMPHU and is published 4 times a year

The journal main purpose is to disseminate information about the results of scientific research that contains innovative ideas among doctors, researchers, medical professionals and teachers. By supporting and continuously deepening the knowledge and practical skills of specialists in the field of medicine, the journal promotes the quality of the provision of medical care and the preservation of the health of all age groups

Submit papers are peer-reviewed. Modern medical technology uses Double-Blind Peer Review

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license 

Modern medical technology adheres to open access policy. All articles are placed indefinitely immediately after the issue of the number. Full text access in real time to scientific articles of the journal is presented on the official website <https://zmapo-journal.com>

Indexing: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus (Poland).

Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine" by the Vernadsky National Library of Ukraine

Editorial office: Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: journals.zsmu@gmail.com

Editor-in-Chief

O. S. Nykonenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

O. V. Hancheva
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

M. A. Kubrak
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Alypova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ya. S. Bereznytskyi (Dnipro, Ukraine)
L. S. Bilianskyi (Kyiv, Ukraine)
V. V. Boiko (Kharkiv, Ukraine)
E. Yu. Doroshenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Furkalo (Kyiv, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. V. Horbachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Huk (Vienna, Austria)
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Kopolovets (Kosice, Slovakia)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. S. Lavryk (Kyiv, Ukraine)
V. V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Loskutov (Dnipro, Ukraine)
N. S. Lutsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Almantas Maleckas (Kaunas, Lithuania)
Jaume Masià (Barcelona, Spain)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. M. Mylytsia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. B. Ospanov (Astana, Kazakhstan)
L. S. Ovcharenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
D. Yu. Riazanov (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. Ye. Rumiantsev (Uzhhorod, Ukraine)
S. D. Shapoval (Zaporizhzhia, Ukraine)
István Takach (Miskolc, Hungary)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. H. Yareshko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Zavorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)

Оригінальні дослідження

- 5** Порівняльний аналіз використання різних методик ретракції лівої долі печінки під час лапароскопічної рукавної резекції шлунка
Калашніков О. О., Усенко О. Ю., Тодуров І. М., Косюхно С. В.
- 12** Оцінювання синдрому старечої астенії за допомогою шкали Frailty та Edmonton frail у пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії
Данилюк М. Б., Завгородній С. М., Ярешко Н. О., Бачурін А. В.
- 18** Методика визначення зусиль у сухожильному апараті пальців кисті людини
Панченко С. П., Маметьєв А. О., Науменко Л. Ю., Чернишов С. А., Зуб Т. О.
- 25** Ліпідний обмін і маркери запалення в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь
Мельничук І. О., Шарасва М. Л., Лизогуб В. Г.
- 31** Стрес-індуковані захворювання щитоподібної залози в Україні під час воєнних дій
Усенко О. Ю., Хоменко І. П., Коваленко А. Є., Галочка І. П., Ковальчук О. І.
- 37** До питання психодіагностики інтернет-залежності на тлі соціальної ізоляції та безпекової кризи
Столяренко А. М., Городокін А. Д.

Клінічні випадки

- 43** Варіанти, аномалії будови та розгалуження нервових корінців попереково-крижового відділу хребта: випадок з практики і світові надбання
Нехлопочин О. С., Вербов В. В., Лешко М. М., Чешук Є. В., Іванович І. М., Малишева Т. А.
- 53** Клінічні випадки тату-асоційованих дерматозів
Макуріна Г. І., Чернеда Л. О., Доля О. С.

Огляд літератури

- 58** Сучасна гепатопротекція: нарративний огляд підходів і перспективи використання біотехнологічних препаратів
Гладких Ф. В., Бєлочкіна І. В., Кошурба І. В., Чиж М. О.
- 66** Проблеми загоєння хронічних ран
Бабенко Н. М., Літвінова О. Б., Павлов С. Б., Кумечко М. В., Комарчук В. В.

Original research

- 5** Comparative analysis of different methods of retraction of the left lobe of the liver during laparoscopic sleeve gastrectomy
Kalashnikov O. O., Usenko O. Yu., Todurov I. M., Kosiukhno S. V.
- 12** Assessment of senile asthenia syndrome using the Frailty and Edmonton frail scales in elderly and senile patients who underwent emergency abdominal surgery
Danyliuk M. B., Zavorodnij S. M., Yaresko N. O., Bachurin A. V.
- 18** The method of determining the forces in the tendon apparatus of human fingers
Panchenko S. P., Mametiev A. O., Naumenko L. Yu., Chernyshov S. A., Zub T. O.
- 25** Lipid exchange and inflammatory markers in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation
Melnychuk I. O., Sharaieva M. L., Lyzogub V. H.
- 31** Stress-induced diseases of the thyroid gland in Ukraine during hostilities
Usenko O. Yu., Khomenko I. P., Kovalenko A. Ye., Halochka I. P., Kovalchuk O. I.
- 37** On the issue of psychodiagnosis of Internet addiction against the background of social isolation and security crisis
Stoliarenko A. M., Horodokin A. D.

Clinical cases

- 43** Variations and anomalies in the structure and branching of lumbosacral spinal nerve roots: a case report and global insights
Nekhlopochyn O. S., Verbov V. V., Leshko M. M., Cheshuk Ye. V., Ivanovych I. M., Malysheva T. A.
- 53** Clinical cases of tattoo-associated dermatoses
Makurina H. I., Cherneda L. O., Dolia O. S.

Reviews of literature

- 58** Modern hepatoprotection: a narrative review of existing approaches and prospects for the use of biotechnological drugs
Hladkykh F. V., Bielochkina I. V., Koshurba I. V., Chyzh M. O.
- 66** Problems of healing chronic wounds
Babenko N. M., Litvinova O. B., Pavlov S. B., Kumechko M. V., Komarchuk V. V.

Comparative analysis of different methods of retraction of the left lobe of the liver during laparoscopic sleeve gastrectomy

O. O. Kalashnikov  *1.A,B,C,D,E, O. Yu. Usenko  2.A,E,F, I. M. Todurov  1.C,E,F, S. V. Kosiukhno  1,B,E

¹State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv,

²State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

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

Ключові слова:

ожиріння, лапароскопічна рукавна резекція шлунка, ретракція печінки, печінкова дисфункція, пошкодження печінки.

Key words:

obesity, gastrectomy, laparoscopy, liver retraction, liver dysfunction, liver injury.

Надійшла до редакції /
Received: 31.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 22.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 28.06.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
kalashnikov.cimt@gmail.com

The global obesity epidemic has led to the increasing popularity of bariatric surgeries. Laparoscopic sleeve gastrectomy is currently the most popular bariatric procedure for obesity. Retracting of the left liver lobe during laparoscopic sleeve gastrectomy is important for achieving an optimal surgical field.

Aim. The aim of our study was to evaluate the results of using different methods of retraction of the left liver lobe during laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity.

Materials and methods. The 86 patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy were divided into three groups based on the liver retraction method used: group 1 (ENDO RETRACT™ II), group 2 (Nathanson) and group 3 (Clickline Surgical Sponge Holder). All groups were evaluated in terms of demographic characteristics; liver function tests just before surgery and on the 1st and 2nd postoperative day (POD); developing complications and length of hospital stay.

Results. The groups did not differ significantly in terms of demographic characteristics ($p > 0.05$). The Nathanson liver retractor (group 2) caused a significant rise in ALT and AST at POD 1 and POD 2 compared with group 1 and 3 ($p < 0.05$). The ENDO RETRACT™ II liver retractor (group 1) caused a higher incidence of liver injury than other groups. It led to statistical significance prolonged total operation time ($p = 0.003$), increased blood loss ($p = 0.002$) and prolonged postoperative hospital stay ($p = 0.001$) compared with other groups.

Conclusions. The technique of left lobe retraction during laparoscopic sleeve gastrectomy using Clickline Surgical Sponge Holder is safe and effective. The use of this technique causes significantly less measurable liver damage and does not lead to an increase in the level of liver enzymes.

Modern medical technology. 2023;(3):5-11

Порівняльний аналіз використання різних методик ретракції лівої долі печінки під час лапароскопічної рукавної резекції шлунка

O. O. Калашніков, О. Ю. Усенко, І. М. Тодуров, С. В. Косюкно

Глобальна епідемія ожиріння призвела до збільшення популярності бариатричних операцій. Лапароскопічна рукавна резекція шлунка – найпопулярніша бариатрична операція під час лікування ожиріння. Ретракція лівої долі печінки під час лапароскопічної рукавної резекції шлунка є однією з ключових складових успішного виконання операції.

Мета роботи – оцінити результати використання різних методик ретракції лівої частки печінки під час лапароскопічної рукавної резекції шлунка у хворих на морбідне ожиріння.

Матеріали та методи. Лапароскопічну рукавну резекцію шлунка виконали 86 пацієнтам, яких поділили на три групи залежно від використаної методики ретракції лівої долі печінки: група 1 – ENDO RETRACT™ II, група 2 – Nathanson, група 3 – Clickline Surgical Sponge Holder. Групи обстежених оцінювали за демографічними характеристиками, визначали рівні печінкових ферментів безпосередньо перед операцією, на 1 та 2 післяопераційні доби, фіксували кількість епізодів ускладнень і тривалість перебування в стаціонарі.

Результати. Групи зіставні за демографічними характеристиками ($p > 0,05$). У другій групі пацієнтів у першу та другу післяопераційні доби зафіксовано статистично значущу елевачію печінкових ферментів (АлАт та АсАт) порівняно з доопераційними значеннями. Визначили також статистично значущу різницю за медіанами печінкових ферментів у першу та другу післяопераційні доби порівняно з відповідними показниками в першій і третій групах ($p < 0,05$). Найбільшу кількість випадків пошкодження паренхіми печінки встановили у групі 1, де використовували ENDO RETRACT™ II.

Це спричинило статистично значущу пролонгацію загальної тривалості операції ($p = 0,003$), збільшення крововтрати ($p = 0,002$) та триваліше перебування в стаціонарі ($p = 0,001$) порівняно з іншими групами.

Висновки. Техніка ретракції лівої долі печінки під час лапароскопічної рукавної резекції печінки за допомогою губкотримача Clickline Surgical Sponge Holder є безпечною та ефективною. Використання цієї методики сприяє зменшенню випадків пошкоджень паренхіми печінки і не призводить до підвищення рівня печінкових ферментів.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 5-11

According to the World Health Organization, obesity has long been an epidemic worldwide, affecting people regardless to age, gender, race, or geographic location. Being overweight is one of the key factors in the development of insulin resistance, and subsequently the development of diabetes mellitus. In addition, obesity, associated with the metabolic syndrome, worsens the course of diseases of the musculoskeletal system, cardiovascular, respiratory, digestive and reproductive systems [1].

A number of meta-analyses and randomized clinical trials have shown the benefits of bariatric surgery over conservative treatments for obesity and related metabolic disorders [2].

Bariatric surgery has made a dramatic breakthrough over the past decade, and its popularity is only growing every year. This is confirmed by the increasing number of operations on all continents. Thus, if 146 thousand of them were performed worldwide in 2003, then their number reached more than 685 thousand in 2016. Among the wide range of bariatric surgeries, laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has confidently taken the leading position as the most performed bariatric surgery in the world [3].

A large number of publications demonstrate its effectiveness and safety in the early and late postoperative period, sustained and long-term reduction of overweight and compensation for concomitant metabolic disorders, primarily type 2 diabetes [2].

Due to the development of medical technology and the improvement of surgical skills, minimally invasive approaches have become a higher priority in almost all areas of surgery, including bariatric surgery [3]. During laparoscopic gastric surgery, adequate retraction of the left lobe of the liver is one of the key points of its successful performance. An enlarged left lobe of the liver, usually due to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), occurs in 90 % of patients with morbid obesity [4]. It, in turn, significantly interferes with LSG and can cause intra-abdominal bleeding due to liver injury. That is why the choice of hepatic retractor can play a key role in the successful performance of LSG. There are few publications in the literature that analyze the effectiveness of various methods of left lobe retraction during LSG and assess their safety for the patient.

Aim

The aim of our study was to evaluate the results of using different methods of retraction of the left lobe of the liver during laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity.

Materials and methods

This retrospective study was based on an analysis of the treatment outcomes of 86 patients who underwent LSG.

The patients involved in this study were divided into 3 groups. The first group included 27 patients in whom the ENDO

RETRACT™ II by Auto Suture was used for retraction of the left lobe of the liver. The second group included 27 patients in whom the Nathanson retraction system by Karl Storz was used and the third group included 32 patients in whom the Clickline Surgical Sponge Holder Set for Atraumatic Tissue by Karl Storz for left liver lobe retraction was used. The methods of left liver retraction are shown in Fig. 1.

Besides age and sex, the following anthropometric parameters were assessed: body weight (kg), body mass index (BMI) (kg/m^2) and excess body weight (kg).

The laboratory parameters analyzed in this study were alanine aminotransferase (ALT, IU/l), aspartate aminotransferase (AST, IU/l), and total bilirubin (mg/dl) preoperatively, on the first and second day after surgery.

The results of surgical treatment were evaluated according to the following criteria: total operation time, intraoperative liver injury, blood loss, and hospital stay after surgery.

The technique of LSG surgery. The traditional scheme of trocar placement was used to perform the operation. After the formation of the pneumoperitoneum, the first step was to mobilize the stomach. Using LigaSure electro-surgical instruments on a 12 mm (36 Fr) calibration tube, the great curvature and the bottom of the stomach were mobilized with electrical ligation of the gastric branches of the right and left gastroesophageal vessels, short vessels and the posterior gastric artery with mandatory crossing of the gastroduodenal ligament and visualization of the left crus of the diaphragm. The latter is a criterion for the adequacy of mobilization in the gastric fundus. The initial level of mobilization of the large curvature was at a distance of 4 cm from the pylorus. After that, the calibration tube was passed into the duodenum and its position along the small curvature was ensured. Using linear suturing devices Echelon Flex (Ethicon) or Endo GIA (Medtronic), a staged vertical resection of the stomach was performed on a 12 mm (36 Fr) calibration tube from the level of 4 cm from the pylorus (initial mobilization point) to the angle of His, ensuring a gastric tube width of up to 2 cm and a controlled retreat of the staple suture line from the esophagogastric junction by 1 cm. The resection stage of the operation was performed with moderate lateral traction of the large curvature of the stomach by the assistant strictly behind the line of its mobilization. The stapler suture line was peritonized on the calibration tube with a continuous sero-serous suture. During the surgery, each patient underwent a gastric tube leak test with methylene blue solution through a nasogastric tube and the operation was completed by abdominal drainage.

Statistical data processing was performed using the methods of variation and descriptive statistics with the help of the statistical analysis package SPSS Statistics: An IBM Company, version 23. Before starting the data analysis, all indicators were checked for normality of distribution using the Shapiro–Wilcoxon test and for equality of variances using the Levene's test.

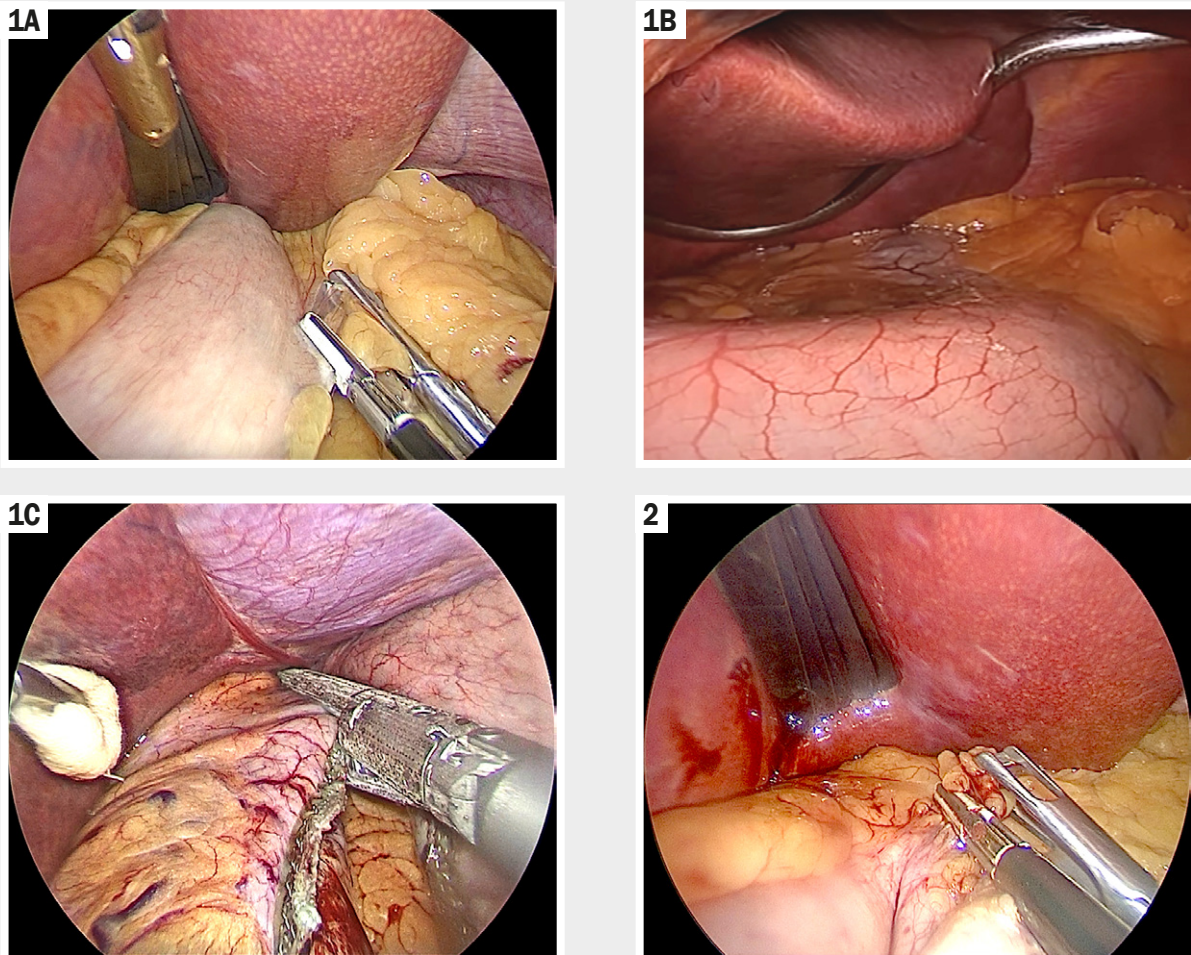


Fig. 1. Intraoperative view of the methods of left liver retraction. **A:** ENDO RETRACT™ II; **B:** Nathanson retraction system; **C:** Clickline Surgical Sponge Holder Set for Atraumatic Tissue.

Fig. 2. Intraoperative view of the left lobe of the liver injury with the ENDO RETRACT™ II.

Descriptive statistics such as mean (M) and standard deviation (SD) (for normal distribution) or median (Me) and interquartile range [IQR] (for non-normal distribution) were used in the study. Statistically significant differences in relative indicators were assessed using the Pearson's χ^2 -square criterion with the Yates correction. To evaluate statistically significant differences in the mean values of quantitative traits between the three groups, which are subject to the law of normal distribution, the One-way ANOVA test was used. To compare the mean values between the three dependent groups, in the case of normal distribution, the Friedman test was used. In order to determine the difference in mean values between groups, a posteriori pairwise comparison was performed using the Wilcoxon (W) test with Bonferroni correction. The Kruskal–Wallis test was used to compare the mean values between three independent groups in the case of non-normal distribution. To assess the differences between groups, a posteriori pairwise comparison was performed using the Mann–Whitney (U) test with Bonferroni correction. Differences in the results were considered statistically significant at $p < 0.05$, which provides a 95 % proba-

bility level when applying the criterion χ^2 Pearson's square with the Yates correction. When assessing the differences between the three groups, the difference in the results was considered statistically significant, taking into account the Bonferroni correction, $p = 0.016$.

Results

The comparison groups were homogeneous in terms of age, gender, and anthropometric parameters ($p > 0.05$). The main characteristics of patients by group are presented in *Table 1*.

Despite the fact that the technique of performing LSG was the same in all patients, the difference in the average total operation time between the groups reached statistical significance ($p = 0.003$).

The longest surgical intervention time was recorded in the first group of patients, in which ENDO RETRACT™ II was used for retraction of the left lobe of liver, the average value was 134.1 ± 10.4 minutes. The main criteria for evaluating the results of surgical treatment are presented in *Table 2*.

Table 1. Patient characteristics (demographic characteristics), M ± SD / Me [IQR]

Parameter, units of measurement	Group 1 (ENDO RETRACT™ II), n = 27	Group 2 (Nathanson liver retractor), n = 27	Group 3 (Clickline Surgical Sponge Holder), n = 32	p-value
Age, years	37.9 ± 10.8	44.1 ± 12.3	44.5 ± 11.6	0.066*
Sex, Male / Female	15 M / 12 F	13 M / 14 F	19 M / 13 F	0.68 [§]
Weight, kg	130.0 [125.0; 140.0]	127.0 [114.0; 147.0]	143.7 [117.0; 163.0]	0.181 [#]
BMI, kg/m ²	43.4 [41.0; 50.0]	44.6 [38.9; 48.6]	46.1 [41.1; 51.9]	0.119 [#]
Excess body weight, kg	62.0 [58.0; 74.0]	65.3 [51.0; 76.0]	74.8 [54.7; 89.8]	0.113 [#]

*: One-way ANOVA test; [§]: Pearson's χ^2 -square test; [#]: Kruskal–Wallis test.

Table 2. Main intraoperative parameters and length of hospital stay depending on the method of left lobe retraction, M ± SD / Me [IQR]

Parameter, units of measurement	Group 1 (ENDO RETRACT™ II), n = 27	Group 2 (Nathanson liver retractor), n = 27	Group 3 (Clickline Surgical Sponge Holder), n = 32	p-value
Total operation time, min	134.1 ± 10.4	116.7 ± 25.6	115.3 ± 24.9	0.003*
Liver injury, n (%)	11 (40.7 %)	1 (3.7 %)	0 (0.0 %)	0.0001 [§]
Blood loss, ml	229.6 ± 99.2	159.3 ± 62.1	175.0 ± 55.4	0.002*
Postoperative hospital stay, days	7 [7; 8]	5 [4; 7]	6 [5; 7]	0.001 [#]

*: One-way ANOVA test; [§]: Pearson's χ^2 -square test; [#]: Kruskal–Wallis test.

Table 3. Laboratory data of patients, Me [IQR]

Parameter, units of measurement	Group 1 (ENDO RETRACT™ II), n = 27	Group 2 (Nathanson liver retractor), n = 27	Group 3 (Clickline Surgical Sponge Holder), n = 32	p-value	
ALT, IU/l	Preoperative	24.2 [21.3; 31.1]	31.2 [20.9; 41.5]	30.8 [26.1; 42.6]	0.083*
	POD 1	28.1 [21.3; 37.4]	49.2 [34.9; 61.2]	31.6 [22.5; 38.4]	0.001*
	POD 2	29.3 [21.1; 37.0]	52.4 [41.5; 66.7]	32.5 [28.2; 37.8]	0.001*
	p-value	0.87 [#]	0.0001 [#]	0.86 [#]	
AST, IU/l	Preoperative	27.3 [21.6; 31.2]	26.7 [16.4; 30.9]	29.7 [22.2; 37.6]	0.26*
	POD 1	26.4 [21.1; 32.4]	39.7 [28.1; 49.8]	25.6 [21.0; 29.3]	0.001*
	POD 2	31.1 [21.4; 35.2]	42.3 [31.2; 54.3]	25.8 [17.5; 28.7]	0.001*
	p-value	0.29 [#]	0.0001 [#]	0.49 [#]	
Total bilirubin, mg/dl	Preoperative	15.1 [11.2; 17.4]	13.5 [10.8; 15.8]	13.5 [11.9; 17.0]	0.49*
	POD 1	14.4 [12.1; 16.3]	15.4 [11.6; 16.7]	15.6 [11.8; 17.7]	0.39*
	POD 2	16.2 [12.1; 17.2]	13.4 [11.2; 16.7]	14.8 [11.2; 16.5]	0.24*
	p-value	0.48 [#]	0.3 [#]	0.44 [#]	

POD: postoperative day; [#]: Friedman test; *: Kruskal–Wallis test.

The total number of intraoperative injuries of the left lobe of the liver was 12 cases and the highest number of injuries was recorded in patients of the first group in whom the ENDO RETRACT™ II was used ($\chi^2 = 23.69$; $p = 0.0001$) (Fig. 2).

In all cases, the injury to the left lobe of the liver required hemostasis by bipolar coagulation. This, in turn, led to the prolongation of total operation time in the first group compared to the average value in the second and third groups ($p = 0.003$).

The average blood loss in the first group was 229.6 ± 99.2 ml, in the second – 159.3 ± 62.1 ml and 175.0 ± 55.4 ml in the third, respectively. In all groups, this indicator was clinically insignificant, but the difference between the groups was statistically significant ($p = 0.002$).

After a more detailed analysis of the differences between the groups by a posteriori pairwise comparison using the Bonferroni test, it was found that a statistically significant difference was re-

corded between the mean values of the volume of intraoperative blood loss of the first and second groups and the first and third groups ($p < 0.05$). At the same time, there was no statistically significant difference in the same indicator between the second and third groups ($p > 0.05$).

The tactics of patient management in the postoperative period were the same. Enteral nutrition was started from the first postoperative day, the volume of infusion therapy, antibiotic and thromboprophylaxis was performed according to the protocol of enhanced recovery after LSG.

All patients involved in the study did not receive hepatotoxic preparations.

To assess liver function, the level of bilirubin and liver enzymes (ALT and AST) was analyzed, the median and interquartile range by group are presented in *Table 3*.

Before the operation, the median hepatic parameters were within normal limits and did not differ statistically between the groups ($p > 0.05$).

In the second group of patients who underwent retraction of the left lobe of the liver using the Nathanson retraction system (*Fig. 2*), a statistically significant increase in liver enzymes (ALT and AST) was recorded on the first and second postoperative days compared with preoperative values. There was also a statistically significant difference between the median liver enzymes on the first and second postoperative day compared with similar values in the first and third groups ($p < 0.05$). At the same time, bilirubin was within normal limits in all groups and did not differ statistically significantly throughout the postoperative period ($p > 0.05$).

There were no clinically significant symptoms of liver enzyme elevation in the postoperative period.

There were no reoperations or deaths among the patients included in the study. However, the median number of days of hospitalization in the first group was statistically significantly higher compared to the medians of the second and third groups ($p = 0.001$).

At the control examination, 1 month after surgery, all patients in the second group had normalized liver enzymes and returned to preoperative levels.

Discussion

The tendency of the last decades shows that the number of people suffering from obesity is steadily increasing from year to year. Thus, according to the latest data from the World Health Organization, in 2016, more than 1.9 billion adults (aged 18 years and older) were overweight, of whom more than 650 million suffered from obesity [1].

Compared to non-surgical methods of treating obesity, bariatric surgery results in greater weight loss and compensation for metabolic disorders associated with obesity, primarily type 2 diabetes mellitus [2].

For instance, in one of the fundamental studies, a group of authors led by Schauer P.R. compared the results of medical treatment and bariatric surgery in patients with diabetes mellitus during a 5-year follow-up. This prospective randomized controlled trial included 150 patients. Based on the results, the authors concluded that patients after bariatric surgery had better glycemic control,

even in patients with a BMI of 27–34 kg/m², which in turn led to a reduction in the use of diabetes and cardiovascular medications. There was also a significant reduction in excess body weight, improvement in lipid profile and quality of life indicators compared to the group of patients who received medical treatment [5].

Since 2014, the most common bariatric intervention has been LSG. Thus, if in 2011 the percentage of all bariatric operations performed was only 17.8 %, in 2018 this figure was 61.4 % [3].

After the introduction of enhanced recovery protocols into clinical practice, which was first described by N. Kehlet in 1997 in planned colorectal surgery [6], the tactics of managing patients in the perioperative period have changed dramatically in all areas of gastrointestinal surgery, including major surgery on the esophagus and stomach [7,8].

Modern views on the management of patients in abdominal surgery have not left patients after bariatric surgery untouched. Thus, a group of authors led by E. Stenberg developed guidelines for the perioperative management of patients after bariatric surgery, taking into account the recommendations of the society for the study and implementation of rapid recovery protocols [9].

Laparoscopic access is one of the key points of enhanced recovery protocols [9]. With the development of endoscopic medical equipment, laparoscopic instruments, the creation of modern energy platforms for vascular ligation, and the development of suturing devices, the percentage of laparoscopic surgeries is increasing from year to year. For example, according to the latest data from the registry of the International Federation for the Surgical Treatment of Obesity, 99 % of bariatric surgeries were performed using laparoscopic access [10].

During laparoscopic surgery of the upper gastrointestinal tract, retraction of the left lobe of the liver is a key component of the success of the operation. The retractor should be easy to use and provide adequate visualization for safe operation in the area of the gastroesophageal junction, Gyss angle, small and large gastric curvature.

In obese patients, abnormal lipid deposition in the liver leads to its enlargement and the development of NAFLD [4]. An enlarged left lobe of the liver prevents access to the esophagogastric junction, while the liver parenchyma is relatively friable and sensitive to injury with a risk of bleeding. According to Schwartz M. L. and co-authors, it was found that hepatomegaly was one of the key factors in conversion during laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass [11].

Preoperative preparation of patients before bariatric surgery is of great clinical importance, which can significantly affect the course of the early postoperative period. For example, a 2-week preoperative low-calorie, high-protein, low-carbohydrate diet can reduce the volume of the left lobe of the liver and reduce the thickness of the anterior abdominal wall, thereby improving visualization during surgery, shortening the duration of the intervention itself, and reducing the incidence of postoperative complications [12].

With the development of the medical industry, various variants of hepatic retractors have been proposed. Thus, A. Vargas-Palacios and co-authors in their systematic review analyzed the results of using 10 different methods of liver retraction during laparoscopic surgery. This paper describes, although rare, some very serious complications that can occur after retraction of the

left lobe of the liver during laparoscopic surgery: transient hepatic dysfunction (manifested by elevated liver enzymes), traumatic liver parenchyma rupture, and delayed liver necrosis. Although, no severe complications, including those requiring conversion, have been reported in any of the publications. However, each technique has its advantages and disadvantages [13].

Speaking of the retraction of the left lobe of the liver in single-port surgery, the latest methods of stitching or tying the liver parenchyma to the anterior abdominal wall with silk material are of great importance, which in turn minimizes the number of working trocars and can lead to a reduction in the time of surgery. These techniques do not lead to significant pathophysiological disorders in the liver parenchyma, as they do not have strong traction and pressure effects on the parenchyma. However, these techniques are difficult and dangerous to use in patients with NAFLD. Therefore, their use is more justified in patients with a nonenlarged left lobe of the liver and class 1–2 obesity. Thus, according to a literature review published by P. Lainas and co-authors in 2020, the average BMI in patients who underwent single-port sleeve liver resection was up to 40 kg/m² [14].

After the description of the technical aspects and advantages of using the Nathanson retraction system by Bann S. and colleagues in 2005, this technique gained popularity and became widely used in various laparoscopic surgical interventions on the gastrointestinal tract [15]. During surgical interventions in the upper gastrointestinal tract, this technique makes it possible to cover a sufficiently large area of the left lobe of the liver and, with little effort, to achieve adequate retraction of the left lobe and visualize the entire left subhepatic space, thereby increasing the field of surgery. However, the Nathanson retraction system is one of the most traumatic methods of left lobe retraction. Due to the structure of the system itself, which is fixed to the operating table, there is a constant local pressure on the liver parenchyma, which can lead to an elevation of hepatic cytolysis markers in the postoperative period.

Thus, Goel R. and co-authors conducted a randomized clinical trial comparing the results of using different hepatic retractors in patients after laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. In the group of patients in whom the Nathanson retraction system was used during surgery, more cases of hepatic dysfunction, manifested by an increase in liver enzymes, were statistically significantly recorded [16].

We obtained similar results in our study. In the group of patients in whom the Nathanson retraction system was used for left lobe retraction, a statistically significant elevation of liver enzymes was observed on the first and second day after surgery, without other significant clinical deviations from the normal course of the postoperative period.

One of the possible causes of liver enzyme elevation (transient hepatic dysfunction) was the hypothesis of a negative effect of pneumoperitoneum on the blood supply to the liver during surgery. Thus, T. Etoh and co-authors analyzed episodes of transient hepatic dysfunction in patients in the postoperative period after open and laparoscopic gastrectomy. Based on the results obtained, the authors concluded that the formation of pneumoperitoneum is one of the risk factors and the cause of transient hepatic dysfunction in the postoperative period [17].

At the same time, a group of authors led by R. Meiehenrich refuted the effect of intra-abdominal pressure during laparoscopic surgery on reducing blood flow in the liver. Through the use of intraoperative transesophageal echocardiography, the authors demonstrated the opposite effect with an increase in blood flow in the liver during laparoscopic surgery [18].

However, most authors agree that it is the local mechanical compression factor that causes transient elevation of liver enzymes. Thus, J. C. Lohlun and co-authors in their study, published in 2004, noted an increase in liver enzymes in the postoperative period in patients after Roux-en-Y Gastric Bypass from the open access. One of the key objectives was to analyze the relationship between changes in liver enzymes and the time of left lobe retraction during surgery. The results obtained allowed the authors to conclude that the elevation of liver enzymes in the postoperative period directly correlated with the duration of left lobe retraction during Roux-en-Y Gastric Bypass [19].

Despite the clinically insignificant elevation of hepatic enzymes after prolonged compression by the liver retractor, structural changes may occur in the parenchyma, which may cause significant problems in the future. Thus, Nabil A. Yassa and co-authors in their study analyzed changes in the liver structure using computed tomography (CT) after using the Nathanson retraction system during gastric surgery. The authors found that the uneven enhancement of the liver parenchyma pattern was atypical for infarction or focal fatty infiltration. The location of the lesions corresponded to the placement of the retractor during surgery, and the lesions were stable on follow-up CT scans. The appearance on CT was secondary to contusion or focal necrosis of the liver due to compression of the retractor on the left lobe of the liver [20].

Due to the peculiarities of the structure of some hepatic retractors, traumatic rupture of the Glisson-Lehmann capsule and liver parenchyma may occur intraoperatively, especially in patients with an enlarged left lobe of the liver with NAFLD. Thus, in our study, 12 patients had intraoperative trauma to the left lobe of the liver, of whom 11 patients used ENDO RETRACT™ II for left lobe retraction.

Even in the folded position, due to its rather sharp edges, it remains quite traumatic. In all cases, the injury to the left lobe of the liver required hemostasis by bipolar coagulation. This, in turn, led to a statistically significant prolongation of surgical intervention, increased blood loss, and longer hospital stay compared to other methods of left lobe retraction ($p < 0.05$).

In our study, the best results were obtained in the group of patients in whom Clickline Surgical Sponge Holder was used for left liver retraction. The use of this technique allows for adequate visualization of the left subhepatic space, thereby increasing the field of surgery and providing satisfactory visualization for safe work in the area of the gastroesophageal junction, Gyss angle, small and large gastric curvature. Thanks to the dosed retraction of the left lobe of the liver with the necessary time management, we managed to avoid mechanical injuries to the liver parenchyma, which in turn did not lead to transient elevations in transaminase levels in the postoperative period.

Conclusions

When performing LSG in patients with morbid obesity, the choice of a hepatic retractor is one of the key positions for a successful course of the perioperative period. The use of ENDO RETRACT™ II by Auto Suture statistically significantly increases the total operation time, blood loss, and hospital stay. In patients in whom the Nathanson retraction system by Karl Storz was used during LSG, a statistically significant transient elevation of liver enzymes was observed in the postoperative period.

The technique of left lobe retraction during LSG using Click-line Surgical Sponge Holder is safe and effective. This technique avoids complications in the perioperative period, which in turn leads to improved treatment outcomes in patients with morbid obesity.

Information about the authors:

Kalashnikov O. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Minimally Invasive Surgery, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-8224-8039

Usenko O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8074-1666

Todurov I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, Director of SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-6170-6056

Kosiukhno S. V., MD, PhD, Head of the Department of Minimally Invasive Surgery, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-2950-9279

Відомості про авторів:

Калашніков О. О., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.
Усенко О. Ю., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України, м. Київ, академік Національної академії медичних наук України.
Тодуров І. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу ендокринної та метаболічної хірургії, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Косюхно С. В., канд. мед. наук, зав. відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

References

[1] The Lancet Gastroenterology Hepatology. Obesity: another ongoing pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(6):411. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00143-6.

[2] Järholm K, Janson A, Peltonen M, Neovius M, Gronowitz E, Engström M, et al. Metabolic and bariatric surgery versus intensive non-surgical treatment for adolescents with severe obesity (AMOS2): a multicentre, randomised, controlled trial in Sweden. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(4):249-60. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00373-X.

[3] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg.* 2018;28(12):3783-94. doi: 10.1007/s11695-018-3450-2.

[4] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.

[5] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-51. doi: 10.1056/NEJMoa1600869.

[6] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78:606-17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.

[7] Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Li J, Hong D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2020;32:75-87. doi: 10.1016/j.suronc.2019.11.004.

[8] Kalashnikov OO, Usenko OYu, Todurov IM, Plehutsa OI. Gastric decompression in patients after laparoscopy sleeve gastrectomy. *Fiziol Zh.* 2023;69(2):44-51. doi: 10.15407/fz69.02.044.

[9] Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg.* 2022;46(4):729-51. doi: 10.1007/s00268-021-06394-9.

[10] The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders. 6th IFSO Global Registry Report 2021. IFSO 2021. <https://www.ifso.com/pdf/ifso-6th-registry-report-2021.pdf>.

[11] Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: preoperative determinants of prolonged operative times, conversion to open gastric bypasses, and postoperative complications. *Obes Surg.* 2003;13(5):734-8. doi: 10.1381/09608920322509309.

[12] Todurov IM, Kalashnikov OO, Kosiukhno SV, Plehutsa OI, Potapov OA, Khorevina KM. Low-calorie, high-protein, low-carbohydrate diet is an effective method of reducing excess body weight. *Fiziol Zh.* 2022;68(3):86-94. doi: 10.15407/fz68.03.086.

[13] Vargas-Palacios A, Hulme C, Veale T, Downey CL. Systematic Review of Retraction Devices for Laparoscopic Surgery. *Surg Innov.* 2016;23(1):90-101. doi: 10.1177/1553350615587991.

[14] Lainas P, Derienne J, Dammara C, Schoucair N, Devaquet N, Dagher I. Single-port Laparoscopic Surgery for the Treatment of Severe Obesity: Review and Perspectives. *Obes Surg.* 2020;30(7):2781-90. doi: 10.1007/s11695-020-04620-2.

[15] Bann S, Butler A, Shaul T, Foley R. A technique for insertion of the laparoscopic Nathanson liver retractor. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(6):472-3.

[16] Goel R, Shabbir A, Tai CM, Eng A, Lin HY, Lee SL, et al. Randomized controlled trial comparing three methods of liver retraction in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2013;27(2):679-84. doi: 10.1007/s00464-012-2438-6.

[17] Etoh T, Shiraishi N, Tajima M, Shiromizu A, Yasuda K, Inomata M, et al. Transient liver dysfunction after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer patients. *World J Surg.* 2007 May;31(5):1115-20. doi: 10.1007/s00268-007-0237-3.

[18] Meierhenrich R, Gauss A, Vandenesch P, Georgieff M, Poch B, Schütz W. The effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide on hepatic blood flow during laparoscopic surgery assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg.* 2005;100(2):340-7. doi: 10.1213/01.ANE.0000143566.60213.0A.

[19] Lohlun JC, Guirguis A, Wise L. Elevated liver enzymes following open Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity - does timing of liver retraction affect the rise in the levels of transaminases? *Obes Surg.* 2004;14(4):505-8. doi: 10.1381/096089204323013505.

[20] Yassa NA, Peters JH. CT of focal hepatic injury due to surgical retractor. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(3):599-602. doi: 10.2214/ajr.166.3.8623634.

Оцінювання синдрому старечої астенії за допомогою шкали Frailty та Edmonton frail у пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії

М. Б. Данилюк ^{ID}*^{B,C,D}, С. М. Завгородній ^{ID}^{E,F}, Н. О. Ярешко ^{ID}^E, А. В. Бачурін ^{ID}^{B,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

синдром старечої астенії, похилий вік, слабкість, гострий холецистит.

Key words:

asthenia, elderly, frailty, acute cholecystitis.

Надійшла до редакції /
Received: 31.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 25.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 06.07.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

*E-mail:
em_de@ukr.net

Мета роботи – порівняти ефективність оцінювання синдрому старечої астенії за допомогою шкал Frailty та Edmonton Frail у пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 80 хворих віком від 60 до 89 років, у яких діагностовано гострий холецистит на фоні жовчокам'яної хвороби. Встановили кореляцію між астеною та ступенем тяжкості стану пацієнтів за шкалою P-POSSUM, пікове зростання ризику розвитку післяопераційних ускладнень і летальності визначили в пацієнтів із сумою балів понад 32 ($p = 0,012$). За допомогою шкали Edmonton Frail синдром старечої астенії виявили в 30 (37,5 %) пацієнтів, за шкалою Frailty – у 32 (40,0 %), $U = 3120,0$, $p = 0,7862$.

Результати. Головною перевагою шкали Edmonton Frail є тривалість дослідження – 22 ± 3 хв, а за допомогою шкали Frailty – 360 ± 22 хв ($U = 24,5$, $p < 0,0001$). У результаті оцінювання тяжкості стану за допомогою шкали P-POSSUM визначили прямий середньої сили кореляційний зв'язок між наявністю астенії та кількістю балів: підгрупа A Edmonton Frail – $rs = 0,81$, $p = 0,000001$; такі самі дані одержали й за шкалою Frailty – $rs = 0,78$, $p = 0,000004$. Частота ускладнень значно зростає у пацієнтів з астеною, що підтверджено і за шкалою Edmonton Frail – 23,3 %, $U = 605,0$, $p = 0,0087$, і за Frailty – 21,9 %, $U = 632,0$, $p = 0,0150$.

Висновки. Частота виявлення в пацієнтів синдрому старечої астенії за допомогою шкал Edmonton Frail і Frailty зрівняна ($U = 3120,0$, $p = 0,7862$). Шкала Edmonton Frail більш зручна для використання при ургентних станах, середня тривалість діагностики астенії з її допомогою становить 22 ± 3 хв; повна діагностика за допомогою шкали Frailty тривала 360 ± 22 хв ($U = 24,5$, $p < 0,0001$). Виявили значне зростання частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів з астеною, що підтверджено і за шкалою Edmonton Frail – 23,3 % ($U = 605,0$, $p = 0,0087$), і за шкалою Frailty – 21,9 % ($U = 632,0$, $p = 0,0150$).

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 12-17

Assessment of senile asthenia syndrome using the Frailty and Edmonton frail scales in elderly and senile patients who underwent emergency abdominal surgery

M. B. Danyliuk, S. M. Zavorodnii, N. O. Yareshko, A. V. Bachurin

The aim of the work was to compare the effectiveness of the assessment of senile asthenia syndrome using the Frailty and Edmonton Frail scales in elderly and senile patients undergoing emergency abdominal surgery.

Materials and methods. The study included 80 patients aged 60 to 89 years with a diagnosis of acute calculous cholecystitis. A correlation was determined between asthenia and the severity of the patient's condition according to the P-POSSUM scale, the peak value of the increase in the risk of postoperative complications and mortality occurs in patients with a sum of points >32 , $p = 0.012$. The syndrome of senile asthenia using the Edmonton Frail scale was detected in 30 (37.5 %) patients, according to the Frailty scale – 32 (40.0 %), $U = 3120.0$, $p = 0.7862$.

Results. The main advantage of the Edmonton Frail scale is the examination time of 22 ± 3 min, while with the Frailty scale 360 ± 22 min ($U = 24.5$, $p < 0.0001$). Based on the assessment of the severity of the condition using the P-POSSUM scale, we determined a direct correlation of average strength between the presence of asthenia and the number of points: Edmonton Frail subgroup A – $rs = 0.81$, $p = 0.000001$. The same results, respectively, on the Frailty scale – $rs = 0.78$, $p = 0.000004$. The frequency of complications increases significantly in the category of patients with asthenia, which is confirmed by both the Edmonton Frail scale – 23.3 % ($U = 605.0$, $p = 0.0087$), and the Frailty scale – 21.9 % ($U = 632.0$, $p = 0.0150$).

Conclusions. The frequency of detection of senile asthenia syndrome using the Edmonton Frail and Frailty scale in patients was equivalent ($U = 3120.0$, $p = 0.7862$). The Edmonton Frail scale is more convenient to use in urgent situations, and the mean time to diagnose asthenia using it was 22 ± 3 min, while the complete diagnosis using the Frailty scale took 360 ± 22 min ($U = 24.5$, $p < 0.0001$).

A significant increase in the frequency of postoperative complications was determined in the category of patients with asthenia, confirmed both by the Edmonton Frail scale – 23.3 % (U = 605.0, p = 0.0087), and by the Frailty scale – 21.9 % (U = 632.0, p = 0.0150).

Modern medical technology. 2023;(3):12-17

Одна з провідних тенденцій у сучасному суспільстві – старіння населення. За словами доктора Маргарет Чен (генеральний директор ВООЗ у 2006–2017 рр.), уперше в історії більшість населення світу може очікувати, що тривалість їхнього життя перевищить 60 років. За прогностичними даними ВООЗ, до 2050 року кількість людей похилого та старечого віку збільшиться до 38,0 % [1]. Нині особи похилого та старечого віку – когорта, що має найбільшу динаміку зростання. Це зумовлено передусім покращенням якості життя та вдосконаленням систем охорони здоров'я [2]. У минулому столітті кожна двадцята людина була старша за 65 років, зараз – кожна шоста, а до 2050 року кожна четверта людина буде старшою за 65 років [3].

Традиційні клінічні підходи хірургічного стаціонара зосереджені на основному захворюванні, що часто є недостатнім у гериатричних пацієнтів у зв'язку з наявністю супутніх патологій, низькою функціональною здатністю, індивідуальними віковими чинниками, а також синдромом старечого астеної [4,5].

Синдром старечого астеної (ССА) визначають як асоційований із віком синдром, що характеризується трьома пов'язаними, зумовленими віком станами: синдромом недостатності харчування (мальнутриція), саркопенією (втрата м'язової маси), зниженням метаболічного індексу й фізичної активності [6]. Середнє значення поширеності ССА становить 12,9 %, старечого преастеної – 48,9 %, що без адекватного лікування прогресує до астеної протягом 4–5 років [6,7]. Поширеність ССА зростає з віком: її виявляють у 10,0–27,0 % людей віком понад 65 років, у старших за 85 років – у 45,0 % випадків [8].

Поширеність мультиморбідності серед пацієнтів похилого та старечого віку становить 55,0–98,0 % випадків, її частіше виявляють зі збільшенням віку [9,10]. Поеднання ССА та супутніх захворювань – провідний фактор зниження толерантності до хірургічного стресу в гериатричних пацієнтів, що істотно впливає на збільшення частоти післяопераційних ускладнень і смертності [11].

Саме своєчасна діагностика ССА в пацієнтів похилого та старечого віку дасть змогу модифікувати періопераційні підходи до лікування та сприятиме зниженню частоти ускладнень і смертності. За даними M. Barbagallo et al., ССА – чіткий прогностичний критерій несприятливих післяопераційних наслідків, включаючи медичні ускладнення, тривале стаціонарне лікування, повторну госпіталізацію та летальність [12].

Незважаючи на чималу кількість шкал, що розроблені для діагностики ССА, питання щодо його підтвердження в невідкладній хірургії залишається відкритим і дискусійним. Це зумовлено тим, що всі шкали розроблено для планового обстеження пацієнтів, не адаптовано до використання в невідкладній хірургії. Тому залишається актуальним завдання з перевірки можливостей і достовірності під час застосування шкал діагностики ССА при невідкладних станах, коли лікарі обмежені часом і тяжкістю загального стану пацієнта.

Мета роботи

Порівняти ефективність оцінювання синдрому старечого астеної за допомогою шкал Frailty та Edmonton Frail у пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії.

Матеріали і методи дослідження

Діагностику старечого астеної в пацієнтів похилого і старечого віку здійснили за допомогою двох шкал – Frailty та Edmonton Frail [13, 14]. Проаналізували результати оцінювання старечого астеної у 80 пацієнтів віком від 60 до 89 років. Хворі госпіталізовані ургентно з діагнозом жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), гострий холецистит.

Тяжкість стану під час госпіталізації оцінювали за допомогою шкали P-POSSUM (Portsmouth physiologic and Operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity, Copeland G. et al., 1991) для прогностичного оцінювання післяопераційних ускладнень і летальності [15]. Результати обраховували за формулою для визначення пікового зростання частоти ускладнень і летальності. Ґрунтуючись на результатах, здійснили ROC-аналіз, щоб виділити точку дискримінації за сумою балів обох субшкал, в якій частота ризику розвитку ускладнень і летальності значно зростає (рис. 1).

Під час аналізу пікове зростання визначили за сумою балів більше ніж 32, p = 0,012. Чутливість методу – 74,8 %, специфічність – 51,9 % [16].

Для підвищення вірогідності результатів у дослідження залучали тільки пацієнтів, які надійшли до лікарні ургентно та госпіталізовані до хірургічного відділення з ліжками гінекології Кошарного некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради із симптоматикою запального процесу жовчного міхура.

Усіх пацієнтів обстежили, здійснили ультразвукове дослідження (УЗД) GE 50 «Siemens» (Німеччина) та апаратом ECUBE 9 «Alpinion medical system» (Південна Корея) – конвексним мультисекторним датчиком 2,0–5,0 МГц. Аналіз крові виконали за допомогою гематологічного аналізатора Mythic 18, «Orphee S. A.» (Швейцарія). Усі пацієнти перебували на лікуванні лише в одному відділенні, дотримувалися чинного клінічного протоколу «Надання медичної допомоги хворим на жовчнокам'яну хворобу», що затверджений наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.

Критерії залучення – вік від 60 до 89 років, ургентна госпіталізація, діагностований гострий калькульозний холецистит. Критерії виключення – вік менше ніж 60 і понад 90 років, наявність холедохолітіазу, механічної жовтяниці, відмова від оперативного лікування та участі в дослідженні.

Усім 80 пацієнтам здійснили діагностику за допомогою шкали Edmonton Frail [17]. Ця шкала дає змогу оцінити ступінь тяжкості астеної, враховуючи три основні фактори: синдром

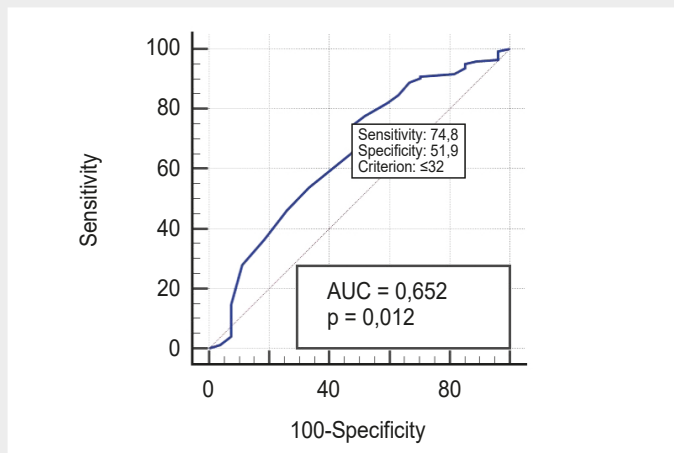


Рис. 1. ROC-аналіз стану хворих за шкалою P-POSSUM.

Таблиця 1. Шкала оцінювання старечої астенії (Frailty)

Зношеність (Frailty)	Бали
Коморбідність ≥3	1
Mini-Cog ≤3	1
Альбумін ≤33 г/л	1
Ht ≤35 %	1
Мінімум 1 фактор із ADL-залежності	
Хоча б 1 падіння за останні 6 місяців	

ADL-залежність: труднощі під час користування телефоном, приймання ліків, купівлі продуктів, приготування їжі, використання грошей.

Таблиця 2. Скринінговий тест Mini-Cog

Етапи	Завдання	Інтерпретація результатів
Крок 1 «Три слова реєстрації»	Будь ласка, слухайте уважно. Я скажу три слова, котрі потрібно повторити, намагайтеся їх запам'ятати (наприклад, банан, сонце, машина). Будь ласка, повторіть їх тепер.	Якщо пацієнт не може повторити слова з трьох спроб, переходимо до кроку 2.
Крок 2 «Малювання годинника»	Прошу Вас намалювати годинник. Спочатку поставте цифри всередині кола, потім намалюйте стрілки так, щоб вони показували 10:20. Необхідно використовувати заздалегідь роздруковане коло.	Якщо пацієнт не намалював годинник протягом 3 хвилин, переходимо до кроку 3. Оцінка 0 балів – годинник не намальовано. Оцінка 2 бали – годинник намальовано правильно.
Крок 3 «Пригадування трьох слів»	Відтворіть, будь ласка, три слова, які я Вас просив запам'ятати.	Оцінка 1 бал за кожне слово, загалом – від 0 до 3 балів.

мальнутриції (недостатність харчування), саркопенію (асоційовану з віком м'язову слабкість) і зниження інтенсивності метаболічних процесів і фізичної активності [6]. Особливість цієї шкали – можливість швидкого оцінювання синдрому, а це головне у невідкладній хірургії.

Для порівняння можливостей оцінювання паралельно здійснили діагностику старечої астенії за шкалою Frailty (табл. 1).

До критеріїв оцінювання фізіологічного виснаження за допомогою шкали Frailty належать коморбідність, когнітивна дисфункція, рівень альбуміну ≤33 г/л або загального білка

≤60 г/л, гематокрит, потреба в допомозі під час виконання звичайних побутових дій (користування телефоном, самостійність у придбанні продуктів у магазині, приготуванні їжі), падіння протягом останніх 6 місяців. Кожну з характеристик оцінюють як 1 бал, максимальна кількість балів – 6. Загальна оцінка за шкалою 4 бали та більше свідчить про наявність синдрому старечої астенії.

Для визначення когнітивних порушень застосували скринінговий тест Mini-Cog (табл. 2) [18].

Результат оцінювання за шкалою Mini-Cog 5 балів свідчить про відсутність когнітивних порушень, оцінка 4 бали

Таблиця 3. Характеристика ускладнень у підгрупах

Ускладнення		Edmonton Frail				Frailty			
		Підгрупа А, n = 50		Підгрупа В, n = 30		Підгрупа С, n = 48		Підгрупа D, n = 32	
		кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%
Місцеві	Нагноєння післяопераційної рани	0	–	0	–	0	–	0	–
	Серома ложа жовчного міхура	1	2,0	2	6,7	1	2,1	2	6,3
	Білома	1	2,0	2	6,7	1	2,1	2	6,3
Загальні	Пневмонія	0	–	2	6,7	0	–	2	6,3
	Гідроторакс	0	–	1	3,3	0	–	1	3,1
Летальність		0	–	0	–	0	–	0	–
Загалом		2	4,0	7	23,3	2	4,2	7	21,9

вказує на помірну когнітивну дисфункцію, оцінка 3 бали і менше визначає тяжкі порушення когнітивної сфери.

Середній вік пацієнтів, залучених у дослідження, становив $72,5 \pm 8,2$ роки, переважали жінки – 57 (71,2 %), чоловіків – 23 (28,8 %).

Частота супутньої патології у пацієнтів цієї вікової групи становила 95,0 %. Найчастіше діагностували патології серцево-судинної системи: гіпертонічну хворобу (86,3 % випадків), ішемічну хворобу серця (74,8 %). Переважання кардіальної патології в пацієнтів похилого та старечого віку відповідає даним фахової літератури [6].

Оцінювання астенії здійснили одразу після госпіталізації, середня тривалість діагностики за допомогою шкали Edmonton Frail становила 22 ± 3 хв. Враховуючи результати, пацієнтів поділили на дві підгрупи: підгрупа А – 50 (62,5 %) хворих, у яких не виявили старечу астенію; підгрупа В – 30 (37,5 %) осіб, у котрих діагностували астенію за допомогою шкали Edmonton Frail.

Зіставивши дані щодо старечої астенії та суму балів за шкалою P-POSSUM, визначили: середній показник підгрупи А (пацієнти без астенії, n = 50, 62,5 %) становив 29,7 (27,0; 32,0), а в підгрупі В (хворі з астенією, n = 30, 37,5 %) – 36,8 (31,0; 42,0), U = 249,5, p = 0,000001.

У межах порівняльного аналізу в усіх пацієнтів оцінювали наявність старечої астенії за допомогою шкали Frailty. Результати визначено як параметри групи порівняння: 48 (60,0 %) пацієнтів без астенії – підгрупа С, 32 (40,0 %) хворих з астенією – підгрупа D. Шкала Frailty є складнішою, передбачає багато етапів, потребує здійснення функціональних проб, лабораторних аналізів. Це істотно збільшило тривалість діагностики, що становила 360 ± 22 хв. Найбільше діагностику уповільнювали лабораторні аналізи.

Для визначення тяжкості стану та наявності астенії за шкалою Frailty, результати зіставили з балами P-POSSUM: у підгрупі С (пацієнти без астенії) – 29,7 (27,0; 32,0), у підгрупі D (хворі з астенією) – 36,6 (30,5; 41,5), U = 297,5, p = 0,000004.

Дослідження схвалені комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (витяг з протоколу від 15.02.2023 № 1). Під час роботи дотримувалися

всіх морально-етичних норм відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р. із поправками 1975, 1989, 1996, 2000 і 2002 років), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997 р.) із додатками, Конвенції про захист прав і гідності людини в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, Міжнародних керівних принципів щодо етики під час здійснення біомедичних досліджень за участі людини, що схвалені Радою міжнародних науково-медичних організацій (1982 р.) із поправками (1993 і 2002 р.), а також чинного законодавства України.

Статистично результати опрацювали, застосовувавши програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Достовірність різниці визначали, використовуючи непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні (U) для непов'язаних груп. Дані наведено як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу досліджуваної ознаки, Me (Q1; Q3) (медіана вибірки та верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі) – при розподілі, що відрізняється від нормального. Використовуючи рангову кореляцію Спірмена (rs), визначили кореляційні зв'язки між показниками. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30–0,49 – помірний, 0,50–0,69 – значний, 0,70–0,89 – сильний, 0,90–0,99 – дуже сильний, 1,00 – функціональний зв'язок. Результати вважали статистично значущими, якщо $p < 0,05$.

Результати

Усі 80 (100 %) пацієнтів ургентно прооперовані. Лапароскопічну холецистектомію з дрениванням черевної порожнини виконали 79 (98,8 %) пацієнтам, в одного (1,2 %) хворого оперативне втручання розширене шляхом конверсії, мінілапаротомії з холецистектомією та дрениванням черевної порожнини.

Враховуючи дані, що одержали за прогностичною шкалою P-POSSUM, зіставили результати лікування пацієнтів за підгрупами, зокрема оцінювали ускладнення та летальність (табл. 3).

Встановили, що частота виявлення післяопераційних ускладнень істотно зростає в пацієнтів з астенією, що підтверджено і за шкалою Edmonton Frail – 23,3 % ($U = 605,0$, $p = 0,0087$), і за Frailty – 21,9 % ($U = 632,0$, $p = 0,0150$). Порівнявши частоту виявлених ускладнень у підгрупах А і С, В і D, не виявили статистично вірогідну різницю ($p = 1,0$). Це підтверджує зіставну достовірність шкал.

Зазначимо, що пацієнти в підгрупах з астенією (В – 6,7 %; D – 6,3 %), враховуючи тяжкість стану, потребували пролонгованої штучної вентиляції легень і довше перебували в відділенні інтенсивної терапії.

Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі в підгрупах без астенії (А і С) становила $7,9 \pm 2,1$ доби, у підгрупах з астенією (В і D) – $9,7 \pm 3,1$ доби ($U = 518,1$, $p = 0,0214$). Летальних випадків не було.

Обговорення

Під час діагностики ССА в невідкладній абдомінальній хірургії за допомогою шкали Edmonton Frail виявили 30 (37,5 %) випадків синдрому, а при використанні шкали Frailty – 32 (40,0 %), $U = 3120,0$, $p = 0,7862$. Проаналізувавши ці результати, зробили висновок: шкали, що застосували, зіставні за частотою виявлення ССА. Крім того, дані, що одержали під час дослідження, зіставні з тими, що наведені у фаховій літературі щодо частоти виявлення цього синдрому в осіб похилого та старечого віку [6,18].

Під час оцінювання ефективності шкали Edmonton Frail визначили, що її головна перевага – тривалість дослідження (22 ± 3 хв) порівняно з такою для шкали Frailty (360 ± 22 хв; $U = 24,5$, $p < 0,0001$). Це зумовлено складнішими параметрами, передусім за скринінговим тестом Mini-Cog, оскільки тяжкі пацієнти, госпіталізовані невідкладно, не завжди можуть адекватно пройти тестування; збільшення тривалості спричинене також лабораторною діагностикою. Саме тому шкала Edmonton Frail є більш рекомендованою для використання у невідкладній хірургії.

Серед переваг Edmonton Frail наголосимо також на можливості визначення ступеня тяжкості астенії, що не передбачено шкалою Frailty, а середня та тяжка астенія різко збільшують частоту ускладнень і смертності [19,20]. Втім, шкала Edmonton Frail має і недоліки, зокрема вона ґрунтується лише на результатах опитування або самого пацієнта, або родичів, тобто лише на суб'єктивних даних. Шкала Frailty складніша, глибше аналізує параметри, передбачає оцінювання не лише суб'єктивних даних і функціональні проби, але й результати лабораторної діагностики; це істотно підвищує об'єктивність діагностики. Тому, якщо під час передопераційної підготовки можна здійснити повноцінну лабораторну діагностику з одержанням результатів, а загальний стан пацієнта дає змогу виконати проби, перевагу слід віддавати шкалі Frailty для підвищення об'єктивності діагностики.

Шкалу Frailty не можна застосовувати в пацієнтів із перитонітом; це зумовлено саме затримкою на одержання результатів. Зважаючи на це, для порівняння обрали групу пацієнтів із ЖКХ і гострим холециститом, оскільки тривалість їхньої передопераційної підготовки дає змогу виконати різні дослідження та

зіставити результати різних шкал (це неможливо в разі гострого перитоніту і при нетривалій передопераційній підготовці).

У результаті оцінювання тяжкості стану за допомогою шкали P-POSSUM визначили прямий середньої сили кореляційний зв'язок між наявністю астенії та кількістю балів: підгрупа А Edmonton Frail (пацієнти без астенії, $n = 50$, 62,5 %) – 29,7 (27,00; 32,00) бали, підгрупа В Edmonton Frail (пацієнти із астенією, 30 хворих, 37,5 %), середній показник суми балів становив 36,8 (31,00; 42,00), $rs = 0,81$, $p = 0,000001$. Такі самі дані одержали за шкалою Frailty: у підгрупі С (пацієнти без астенії) – 29,7 (27,00; 32,00), у підгрупі D (хворі, у яких діагностовано астенію) – 36,6 (30,50; 41,50), $rs = 0,78$, $p = 0,000004$.

Аналіз післяопераційних ускладнень показав: їхня частота значно зростає в пацієнтів із астенією. Це підтверджено і за шкалою Edmonton Frail – 23,3 % ($U = 605,0$, $p = 0,0087$), і за Frailty – 21,9 % ($U = 632,0$, $p = 0,0150$), збігається з даними фахової літератури [15]. Під час порівняння частоти виявлених ускладнень у підгрупах А і С; В і D не встановили статистично достовірну різницю ($p = 1,0$). Отже, обидві шкали придатні до застосування із зіставною вірогідністю результатів.

Висновки

1. Частота виявлення синдрому старечої астенії за допомогою шкал Edmonton Frail та Frailty у пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії зіставна ($U = 3120,0$, $p = 0,7862$).

2. Шкала Edmonton Frail є оптимальною для застосування при ургентних станах, оскільки є простішою, але не менш ефективною. Середня тривалість діагностики астенії за нею становила 22 ± 3 хв, а повне оцінювання за допомогою шкали Frailty тривало 360 ± 22 хв ($U = 24,5$, $p < 0,0001$).

3. У невідкладній абдомінальній хірургії слід віддавати перевагу шкалі Edmonton Frail, оскільки частота виявлення синдрому старечої астенії зіставна ($p = 0,7862$), але саме вона дає змогу не лише діагностувати астенію, але й визначити ступені її вираженості.

4. Виявили значне збільшення частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів з астенією, що підтверджено і за шкалою Edmonton Frail – 23,3 % ($U = 605,0$, $p = 0,0087$), і за Frailty – 21,9 % ($U = 632,0$, $p = 0,0150$).

Перспективи подальших досліджень полягають у перевірці й адаптації шкал для застосування у пацієнтів із перитонітом іншої етіології в невідкладній абдомінальній хірургії. Актуальним залишається розроблення індивідуальних протоколів періопераційного ведення пацієнтів похилого і старечого віку із синдромом старечої астенії в хірургії.

Відомості про авторів:

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Ярешко Н. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2405-2476

Бачурін А. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0038-5671

Information about authors:

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

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




Yareshko N. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bachurin A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- [1] World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO; 2015 [cited 2023 Jun 25]. 260 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1.
- [2] Bettelli G. Preoperative evaluation of the elderly surgical patient and anesthesia challenges in the XXI century. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(3):229-35. doi: 10.1007/s40520-018-0896-y.
- [3] World Health Organization. World Health Statistics. Global Health Observatory Data Repository. Life tables [Internet]. World Health Organization; No date [cited 2023 Jun 25]. Available from: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=720>
- [4] Ahn EJ, Kim HJ, Kim KW, Choi HR, Kang H, Bang SR. Comparison of general anaesthesia and regional anaesthesia in terms of mortality and complications in elderly patients with hip fracture: a nationwide population-based study. *BMJ Open*. 2019;9(9):213-9. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029245.
- [5] Aceto P, Antonelli Incalzi R, Bettelli G, Carron M, Chiumiento F, Corcione A. et al. Perioperative Management of Elderly patients (PriME): recommendations from an Italian intersociety consensus. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1647-73. doi: 10.1007/s40520-020-01624-x.
- [6] Skybchych VA, Babliak SD. [Frailty – current problem of geriatric medicine]. *Arterialna hipertenzija*. 2018;4(60):12-8. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770.
- [7] Ahn EJ, Bang SR. Risk factors associated with treatment of hyperactive postoperative delirium in elderly patients following hip fracture surgery under regional anesthesia: a nationwide population-based study. *Braz J Anesthesiol*. 2021;72(2):213-9. doi: 10.1016/j.bjane.2021.03.020.
- [8] National Institute of Statistics. Demographic. Indicators Estimates for the year 2018 [Internet]. Italian National Institute of Statistics; 2019 Feb 7 [cited 2023 Jun 25]. Available from: https://www.istat.it/it/files//2019/02/Indicatoridemografici2018_EN.pdf.
- [9] Coelho FC, Lana RM, Cruz OG, Villela DAM, Bastos LS, Pastore y Piontti A, et al. Assessing the spread of COVID-19 in Brazil: Mobility, morbidity and social vulnerability. *PLoS ONE*. 2020;15(9):1-11. e0238214. doi: 10.1371/journal.pone.0238214.
- [10] Boyko VV, Parkhomenko KY, Nikonov VV, Feskov OE, Gavrikov OE. [Comorbid pathology in herniology]. *Emergency medicine*. 2021;17(1):14-20. doi: 10.22141/2224-0586.17.1.2021.225709.
- [11] Bettelli G. Preoperative evaluation of the elderly surgical patient and anesthesia challenges in the XXI century. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(3):229-35. doi: 10.1007/s40520-018-0896-y.
- [12] Barbagallo M, Dominguez LJ, Cucinotta D. The place of frailty and vulnerability in the surgical risk assessment: should we move from complexity to simplicity? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(3):237-9. doi: 10.1007/s40520-017-0887-4.
- [13] Kerminen H, Huhtala H, Jäntti P, Valvanne J, Jämsen E. Frailty Index and functional level upon admission predict hospital outcomes: an inter-RAI-based cohort study of older patients in post-acute care hospitals. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):160. doi: 10.1186/s12877-020-01550-7.
- [14] Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(3):206-10. doi: 10.1016/j.jgo.2016.12.006.
- [15] Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78:355-60. doi: 10.1002/bjs.1800780327.
- [16] Danyliuk MB, Zavhorodnii SM, Rylov AI, Kubrak MA, Tielushko YV, Shchurov MF. [Possibilities of using the P-POSSUM scale in elderly and senile patients with acute cholecystitis]. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2022;1:127-31. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-127-131.
- [17] Danyliuk MB, Zavhorodnii SM, Rylov AI, Kubrak MA, Pertsov IV. Senile asthenia as a predictor of the severity of the perioperative period in elderly and senile patients. *Pathologia*. 2022;19(3):189-94. doi: 10.14739/2310-1237.2022.3.260273.
- [18] Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1021-7. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6.
- [19] Wæhler IS, Saltvedt I, Lydersen S, Fure B, Askim T, Einstad MS, Thingstad P. Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study. *BMC Neurol*. 2021 Mar 4;21(1):100. doi: 10.1186/s12883-021-02128-5.
- [20] Faller JW, Pereira DDN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(4):e0216166. doi: 10.1371/journal.pone.0216166.

Методика визначення зусиль у сухожильному апараті пальців кисті людини

С. П. Панченко  *1.A.C.D.E.F, А. О. Маметєв  2.A.B.E.F, Л. Ю. Науменко  2.A.F, С. А. Чернишов  1.B.E, Т. О. Зуб  2.B.C

¹Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна, ²Дніпровський державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

фаланги, сухожилля, зусилля, ендопротези, суглоби, кисть, палець, аналітичні методи розрахунків.

Key words:

phalanges, tendons, forces, endoprotheses, joints, hand, finger, analytical calculation methods.

Надійшла до редакції / Received: 02.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 23.06.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

panchenko.s.p@nmu.one

Кисть людини та її анатомічні структури зазнають пошкоджень досить часто, оскільки є однією з найбільш функціонально навантажених систем. Так, пошкодження міжфалангових суглобів становлять близько 60 % з-поміж усіх травм кисті. Серед наслідків травм суглобів кисті розрізняють післятравматичні артрози, контрактури зі стійким больовим синдромом, ригідність та анкілози суглобів. З розвитком методу ендопротезування, використання якого дає змогу відновити втрачену функцію органів опорно-рухового апарату, відкриваються нові можливості в реабілітації хворих із різними ушкодженнями суглобів кисті. Проте при використанні цього методу виникають ускладнення, пов'язані зі зношуваністю імплантата, реакцією навколишніх тканин на матеріал, з якого виготовлений протез, та особливостями конструкції ендопротезів.

Тобто успіх лікування під час використання ендопротезів певною мірою залежить від конструкції імплантата. Первинний аналіз ефективності запропонованої конструкції ендопротеза можна виконати за допомогою спеціалізованих програмних комплексів. Незважаючи на потужність спеціалізованого програмного забезпечення, побудова цифрових моделей біологічних об'єктів і виконання розрахунків є досить складним завданням. Для чисельного дослідження, крім знання геометрії об'єктів та їхніх механічних властивостей, необхідне розуміння умов взаємодії між фрагментами моделі та схеми навантаження.

Мета роботи – опрацювати методику аналітичного визначення зусиль у сухожиллях пальців верхньої кінцівки людини.

Матеріали та методи. Дослідження виконали, використавши положення та методи теоретичної механіки й опору матеріалів. Як розрахунковий випадок у цій роботі запропоновано розглянути визначення зусиль у сухожиллях вказівного пальця правої верхньої кінцівки.

Результати. У результаті розрахунків отримали аналітичні вирази для визначення зусиль, які виникають у сухожиллях – згиначах вказівного пальця кисті.

Висновки. Одержані аналітичні вирази дають змогу оцінити величини зусиль, що виникають у сухожиллях пальців кисті. Результати розрахунків можна використовувати під час побудови цифрових моделей пальців кисті та виконання чисельних досліджень.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 18-24

The method of determining the forces in the tendon apparatus of human fingers

S. P. Panchenko, A. O. Mametiev, L. Yu. Naumenko, S. A. Chernyshov, T. O. Zub

Being one of the most functionally loaded systems, the human hand and its anatomical structures are damaged quite often. Thus, injuries to the interphalangeal joints account for up to 60 % of all hand injuries. Post-traumatic arthrosis, contractures with persistent pain syndrome, stiffness and ankylosis of the joints are distinguished among the consequences of hand joint injuries. With the development of the endoprosthesis method, the use of which allows to restore the lost function of the organs of the musculoskeletal system, new opportunities are opening up in the rehabilitation of patients with various injuries of the joints of the hand.

However, when using this method, there are certain complications associated with the wear of the implant, the reaction of the surrounding tissues to the material from which the prosthesis is made, and the design features of endoprotheses.

That is, the success of treatment when using endoprotheses depends to some extent on the design of the implant. It is possible to carry out a primary analysis of the effectiveness of the proposed design of the endoprosthesis with the help of specialized software complexes.

Despite the power of specialized software, building digital models of biological objects and performing calculations is quite a difficult task. In order to carry out a numerical study, in addition to knowing of the geometry of objects and their mechanical properties, it is also necessary to understand the conditions of interaction between the model fragments and the loading scheme.

Aim. Develop a technique for analytical determination of forces in the tendons of the fingers.

Materials and methods. The research was carried out using the provisions and methods of theoretical mechanics and resistance of materials. As a calculation case, this paper proposes to consider the determination of forces in the tendons of the index finger of the right upper limb.

Results. As a result of the performed calculations, analytical expressions were obtained to determine the forces that occur in the flexor tendons of the index finger.

Conclusions. The obtained analytical expressions allow us to estimate the magnitude of forces that occur in the tendons of the fingers. The results of the calculations can be used in the construction of digital models of the fingers and perform numerical studies.

Modern medical technology. 2023;(3):18-24

Кисть людини – орган складної анатомічної будови, тонкої фізіологічної функції та координованих рухів. Будучи однією з найбільш функціонально навантажених систем, кисть та її численні анатомічні структури зазнають пошкоджень досить часто. Так, пошкодження п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів становлять майже 60 % з-поміж усіх травм кисті, а питома вага внутрішньосуглобових ушкоджень становить близько 32 %.

За даними С. С. Страфуна, Л. Ю. Науменка [1], кількість помилок під час лікування тяжких внутрішньосуглобових пошкоджень пальців кисті сягає 60–80 %. Серед наслідків травм суглобів кисті розрізняють післятравматичні артрози, контрактури зі стійким больовим синдромом, ригідність та анкілози суглобів. Заслужують на увагу післятравматичні косметичні дефекти кисті, які негативно позначаються на психосоматичному стані пацієнтів. У структурі первинної інвалідності наслідки важких травм дистальних відділів верхньої кінцівки становлять близько 9,6 % [2,3].

З розвитком методу ендопротезування, використання якого дає змогу відновити втрачену функцію кисті та значно зменшити відсоток стабілізаційних втручань на суглобах пальців кисті, відкриваються нові можливості в реабілітації хворих із післятравматичними остеоартрозами, внутрішньосуглобовими переломами й дефектами суглобів [4,5].

На ринку ендопротезів конкурують численні фірми-виробники із США, Швейцарії, Німеччини, Великої Британії, які пропонують різні моделі й системи для ендопротезування суглобів пальців кисті.

Досвід використання конструкцій засвідчив, що від 3 % до 17 % ендопротезів дестабілізуються в термін до 5 років. Один із головних чинників, що зменшують позитивні результати у віддаленому післяопераційному періоді, – асептична нестабільність ендопротеза, що становить 34–58 % усіх ускладнень [6,7].

Зазначимо, що інтенсивність розвитку ендопротезування суглобів різних локалізацій у сучасній медицині має суттєві відмінності. Так, обсяги ендопротезування великих суглобів останніми роками прогресивно зростають. Публікацій, що присвячені аналізу імплантацій великих суглобів, нині доволі багато, але робіт щодо вивчення заміщення дрібних суглобів пальців кисті дуже мало [8,9]. Це визначає необхідність продовження вивчення проблеми відновлення функції після тяжких внутрішньосуглобових пошкоджень кисті.

Лікарі, які спеціалізуються на хірургії кисті, ставляться до артропластики суглобів цієї локалізації вкрай стримано

і відчувають певне розчарування, оскільки досі їм не вдається досягти настільки ж великих успіхів, як і фахівцям, які виконують артропластику великих суглобів. Значна кількість тяжких внутрішньосуглобових пошкоджень свідчить: необхідні такі конструкції ендопротезів, що відновлюють рухомість пальців, усувають деформацію суглоба та покращують косметичний вигляд кисті [4].

Коло дискусійних питань, пов'язаних із розробленням ендопротезів суглобів пальців кисті, визначається різновидами елементів кріплення та рухомих частин імпланта. Виходячи з особливостей конструкції ендопротезів суглобів кисті та варіантів фіксації різних моделей, фахівці об'єднують численні типи в кілька груп. Відповідно до класифікації J. Filderhoff, протези розрізняють за функціональними типами: за взаємодією (зв'язані, напівзв'язані, незв'язані); за парами тертя (метал-метал, метал-поліетилен, керамічні, пірокарбонів, силіконові); за типом фіксації (цементні, безцементні) [10].

Цементні імпланти забезпечують досить високу первинну стабільність завдяки формуванню еластичної зони, що розподіляє навантаження рівномірно. Застосовують конструкції з цементним типом фіксації переважно в пацієнтів з ознаками остеопорозу, не рекомендоване їх використання у пацієнтів молодого віку. Крім того, під час ревізійних операцій видалення цементу з невеликих кісток становило певні технічні труднощі.

У хірургії кисті накопичено певний досвід застосування нероз'ємних силіконових протезів, що дають доволі хороші найближчі результати. Серед нероз'ємних ендопротезів пальців кисті найбільш відомим і вдалим на той час був імплант, запропонований А. В. Swanson на початку 1960 років. Тривалий час силіконові монопротези та їхні наступні модифікації застосовували здебільшого під час протезування п'ястно-фалангових суглобів.

Усі нероз'ємні однокомпонентні силіконові протези, створені за концепцією Swanson, працюють як гнучка розпірна деталь внаслідок вільного ковзання ніжок у кістково-мозкових каналах і фіксації з формуванням фіброзної капсули навколо імпланта. За таких умов навантаження в системі «імплант – кістка» передається поздовжньо і концентрується в центральній частині ніжки [11].

За даними А. Р. Weiss et al., ніжка імпланта Swanson має велике переміщення в кістково-мозковому каналі (до $2,40 \pm 0,97$ мм) порівняно з імплантатами Avanta і NeuFlex (до $1,05 \pm 0,45$ мм і $0,69 \pm 0,31$ мм відповідно) [12].

Ускладнення віддаленого періоду пов'язані зі зношуваністю імплантата, реакцією навколишніх тканин на матеріал,

з якого виготовлено протез, та особливостями конструкції ендопротезів. Доведено, що пікові напруження формуються в рухомому елементі частин протеза, завдяки якому здійснюється згинання та розгинання, і в місці переходу ніжки в центр протеза при його бічних відхиленнях. У 46–57 % випадків це призводить до ерозії, лізису кісткової тканини й дестабілізації конструкції.

На думку К. Moller, основні недоліки імплантів Swanson пов'язані з невисокими міцнісними характеристиками, що спричиняє переломи конструкцій. Так, через 3–5 років після операції виявляли переломи 67 % ендопротезів Swanson, 52 % ендопротезів Sutter. Крім того, у 30 % пацієнтів з ревматоїдним артритом виникає рецидив девіації пальців, що погіршує функціональний і косметичний результат [6].

Отже, оптимізація способів реконструкції пошкоджених суглобів пальців кисті – досить актуальне завдання, що потребує додаткових досліджень.

Наголосимо, що на результати лікування суглобів пальців кисті за допомогою методу ендопротезування, крім медичних і біологічних аспектів, можуть впливати і технічні фактори, до яких належать міцність і жорсткість фіксації імплантата в кістковій тканині. Ця фіксація залежить від конструкції імплантата й матеріалу, з якого він виготовлений. Виконати первинний аналіз ефективності запропонованої конструкції ендопротеза можна за допомогою спеціалізованих програмних комплексів, заснованих, зокрема, на методі скінчених елементів [13, 14]. Такі програмні комплекси дають змогу побудувати цифрову модель ендопротеза та кістки, яку досліджують (форма і розміри числового аналога максимально точно збігатимуться з дійсними об'єктами), а також надати їм механічні властивості, що відповідають реальним тілам, надалі – об'єднати побудовані цифрові аналоги в єдину розрахункову схему. Однак для виконання розрахунків, крім наведених пунктів, необхідне також знання умов взаємодії досліджуваного об'єкта з елементами, що його оточують, та схеми навантаження.

Незважаючи на потужність сучасних комп'ютерів та універсальність спеціалізованого програмного забезпечення, побудова цифрових моделей біологічних об'єктів і систем із наступними розрахунками є доволі складним завданням. Тому навіть при використанні числових методів дослідження перевагу необхідно віддавати спрощеним моделям. У цьому випадку під час розрахунків можна обмежитись знаннями про геометрію окремих елементів моделей та їхні фізико-механічні властивості. Врахувати наявність інших елементів, що оточують об'єкт дослідження, можна шляхом накладання певних граничних умов, а схему навантаження попередньо оцінити аналітичними методами [15, 16]. Прикладом такого дослідження може бути робота вітчизняних авторів [17], які проаналізували напружено-деформований стан в анатомічних ділянках згинального апарату пальців кисті. Дослідники здійснили чисельний аналіз зусиль, що виникають у сухожильно-зв'язковому апараті пальця кисті, та поєднали його з аналітичними розрахунками.

В обох випадках дослідження виконували на максимально спрощеній розрахунковій схемі [17].

Аналіз сил, які передаються між м'язово-сухожильними комплексами та різними суглобами, беззаперечно, сприяє

кращому розумінню нормальних функцій кисті людини та етіології захворювань рук. Знання про показники сил, що діють у сухожиллях пальців кисті, можуть значно покращити методи лікування та дадуть змогу удосконалювати конструкції та матеріали протезів міжфалангових суглобів шляхом числового аналізу. Разом із тим, числове дослідження можливе за умови знання сил, що діють на окремі елементи системи. Оцінити величини цих зусиль можна шляхом використання аналітичних методів біомеханіки.

Мета роботи

Опрацювати методику аналітичного визначення зусиль у сухожиллях пальців верхньої кінцівки людини.

Матеріали і методи дослідження

Пальці кисті та власне кисть людини мають складну будову і функції. Власне механізм рухів пальців кисті людини представлений мережею сухожиль, що переміщуються по поверхні фаланг. Тому кисть – доволі складний об'єкт дослідження навіть у разі застосування сучасних спеціалізованих програмних комплексів. Знання щодо сил, які виникають у мережі сухожиль пальців людини під час різних дій, вкрай важливі під час клінічної діагностики, хірургічного лікування, дизайну протезів пальців тощо. Тому для спрощення побудови цифрових моделей, що можуть бути застосовані в наступних дослідженнях, на цьому етапі роботи вирішили аналітично визначити величини зусиль, які виникають у сухожильному апараті пальців верхньої кінцівки.

Дослідження виконали, використавши положення та методи теоретичної механіки й опору матеріалів [18, 19]. Для вирішення поставленого завдання запропоновано розрахункову схему для визначення зусиль у сухожиллях пальця кисті людини.

Враховуючи, що, з погляду анатомії сухожиль і скелета, всі пальці кисті є подібними, як розрахунковий випадок запропоновано розглянути визначення зусиль у сухожиллях вказівного пальця правої верхньої кінцівки (рис. 1).

Зауважимо, що ефективна функція пальців можлива завдяки скоординованим діям м'язово-сухожильних зв'язків у поєднанні з дією суглобових капсул, зв'язок і суглобових поверхонь. Тому для розуміння механізму роботи пальця необхідне знання про навантаження кожного компонента, який бере участь у його рухах. Але під час аналітичних розрахунків врахувати вплив всіх цих структур на величину зусиль у них майже неможливо. Тому для спрощення дослідження вирішили побудувати розрахункову схему пальця, що включала тільки елементи скелета (фаланги) та власне сухожилля-згиначі (рис. 2).

Втім, навіть при такому спрощенні анатомія розташування та напрямків сухожиль залишається доволі складною. Тому припустили: сухожилля, що вивчали, спрямовані по поверхні фаланг, паралельно до їхньої осі, а власне розрахункову схему розглядали у вертикальній площині.

Запропоноване положення розрахункової схеми відповідало горизонтальній орієнтації пальця при його розгинанні (рис. 3).

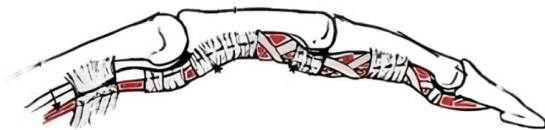
1a



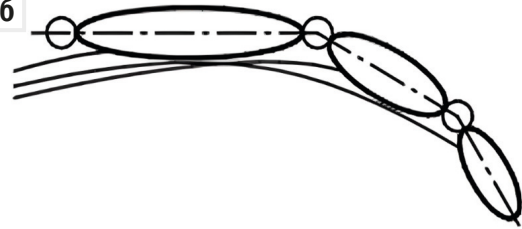
1б



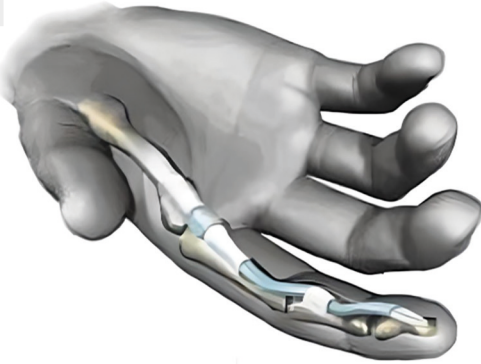
2a



2б



3a



3б

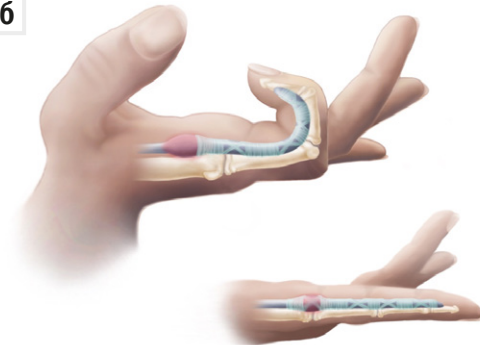


Рис. 1. Вказівний палець (а) та його анатомія (б) [23].

Рис. 2. Скелет і сухожилля-згиначі вказівного пальця, який досліджували (а) [24], та спрощена схема (б).

Рис. 3. Положення кисті (а) [25] та пальця (б) [26], яке досліджували.

На цьому етапі дослідження виконували, не беручи до уваги конкретні розміри фаланг і пальця. Втім, побудову розрахункової схеми здійснили, ґрунтуючись на антропометричних даних про анатомію вказівного пальця, тому пропорційність розмірів між фалангами в розрахунковій схемі дотримано.

На *рис. 4* наведено розрахункову схему та введено такі позначення: l_1, l_2, l_3 – довжини фаланг; H_1, H_2, H_3 – висоти фаланг; C_1, C_2, C_3 – центри міжфалангових суглобів; F – прикладене навантаження.

Для спрощення математичних перетворень надалі будемо використовувати позначення $h_i = H_i/2$ – половина висоти фаланги.

Відомо, що дистальна та середня фаланги згинаються завдяки сухожиллям. Проте згинання проксимальної фаланги та її рівновагу забезпечує група м'язів, що до неї прикріплені. Для спрощення замінимо дію групи м'язів проксимальної фаланги їхньою рівнодіючою. Отже, зусилля, що діють на фаланги вказівного пальця з боку м'язово-сухожильного апарату при його згинанні та які будемо досліджувати, по-

значимо S_1 (дистальна фаланга), S_2 (середня фаланга), S_3 (проксимальна фаланга).

Як навантаження на палець на цьому етапі дослідження запропоновано розглянути дію зосередженої сили, що прикладена до дистальної фаланги перпендикулярно до її поздовжньої осі. Положення сили задається відстанню e , яку відмірюють від дистального міжфалангового суглоба C_1 до лінії дії сили (*рис. 4*).

У цьому дослідженні запропоновано розглянути схему навантаження, де в описаному положенні пальця на край фаланги, тобто при $e = l_1$, підвішують вантаж, масою m , кг. У такому випадку навантаження пальця здійснюватиметься внаслідок сили тяжіння вантажу, власне вектор сили спрямований вертикально вниз, а її величину визначають зі співвідношення: $F = mg$.

Зазначимо, що дія сили, описаної в розрахунковій схемі, спрямована на розгинання пальця, тому зусилля, що виникають у сухожиллях, є розтягувальними. Ці зусилля визначали, враховуючи рівновагу системи, яку розглядають під

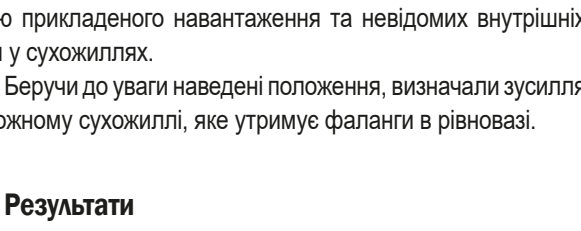
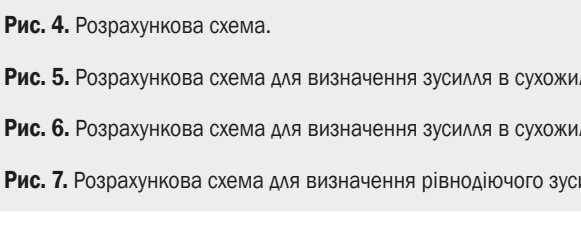
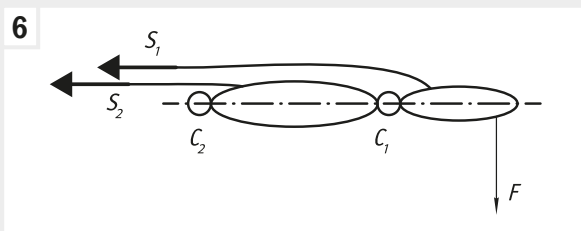
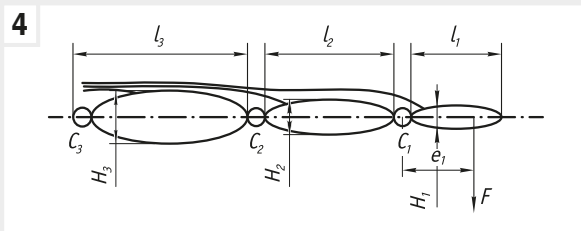


Рис. 4. Розрахункова схема.

Рис. 5. Розрахункова схема для визначення зусилля в сухожиллі-згиначі дистальної фаланги.

Рис. 6. Розрахункова схема для визначення зусилля в сухожиллі-згиначі середньої фаланги.

Рис. 7. Розрахункова схема для визначення рівнодіючого зусилля групи м'язів, що утримують проксимальну фалангу.

дією прикладеного навантаження та невідомих внутрішніх сил у сухожиллях.

Беручи до уваги наведені положення, визначали зусилля в кожному сухожиллі, яке утримує фаланги в рівновазі.

Результати

При визначенні зусиль використовували метод перерізів і рівняння рівноваги [18,19].

Для визначення зусилля в сухожиллі, яке утримує першу (дистальну) фалангу, розглянемо розрахункову схему, наведену на рис. 5.

У цьому випадку отримуємо пласку систему довільних сил, для якої можна скласти три рівняння статки. Враховуючи, що основним невідомим, яке цікавить нас в аспекті цього дослідження, є зусилля в сухожиллі, то для його визначення можна записати тільки одне рівняння рівноваги $\sum M_{C1} = 0$, з якого випливає:

$$-F \times l_1 + S_1 \times h_1 = 0$$

або

$$S_1 = \frac{F \times l_1}{h_1}$$

Для визначення зусилля в сухожиллі середньої фаланги будемо розрахункову схему, наведену на рис. 6.

У цьому випадку, як і в попередньому, для пласкої довільної системи сил із трьох рівнянь рівноваги можемо записати одне: $\sum M_{C2} = 0$, з якого отримуємо

$$-F \times (l_1 + l_2) + S_2 \times h_2 + S_1 \times h_2 = 0,$$

$$S_2 = \frac{F \times (l_1 + l_2) - S_1 \times h_2}{h_2}$$

На відміну від першої та другої фаланг, третю фалангу в рівновазі утримує група м'язів. Для спрощення визначення зусиль їхню дію замінено однією рівнодіючою S_3 , що можна знайти з розрахункової схеми, наведеної на рис. 7.

У цьому випадку, як і в попередніх, можна скласти одне рівняння рівноваги: $\sum M_{C3} = 0$, з якого отримуємо:

$$-F \times (l_2 + l_1 + l_3) + S_3 \times h_3 + S_2 \times h_3 = 0,$$

$$S_3 = \frac{F \times (l_2 + l_1 + l_3) - S_2 \times h_3 - S_1 \times h_3}{h_3}$$

Обговорення

За результатами дослідження отримали аналітичні вирази для визначення зусиль (S_1, S_2, S_3) у сухожиллях вказівного пальця верхньої кінцівки людини. За формулами, що наведено, зусилля в сухожиллях залежать від величини навантаження та геометрії фаланг.

Розглянемо як приклад визначення зусиль у сухожиллях вказівного пальця з такими розмірними характеристиками:

$l_1 = 18$ мм, $l_2 = 24$ мм, $l_3 = 40$ мм;

$H_1 = 6,5$ мм, $H_2 = 9,5$ мм, $H_3 = 12$ мм;

$h_1 = 3,25$ мм, $h_2 = 4,75$ мм, $h_3 = 6$ мм.

Наголосимо, що ці параметри відповідають середнім розмірам фаланг вказівного пальця кисті дорослої людини; їх обрали, спираючись на фахову літературу [20,21,22].

Як навантаження, що діє на палець, при обраній розрахунковій схемі, задамо вагу вантажу масою $m = 5$ кг, тобто діюча сила $F = 50$ Н.

При включенні цих параметрів розрахунку у формули для визначення зусиль S_1 , S_2 , S_3 після підрахунків отримуємо: $S_1 = 277$ Н; $S_2 = 165$ Н; $S_3 = 241$ Н.

Аналіз результатів показав: у сухожиллях-згиначах пальців кисті виникають значні зусилля. За значеннями внутрішніх сил, що одержали, ці зусилля в кілька разів більші за величину прикладеного навантаження. Так, ці величини для сухожилля дистальної фаланги (S_1) більші за величину діючої сили у 5,5 раза, середньої (S_2) – у 3,3 раза, а рівнодіюча групи м'язів проксимальної фаланги (S_3) перевищує прикладену силу у 4,8 раза.

Зазначимо, що дослідження аналітичної моделі виконали, припускаючи, що рівновага кожної фаланги забезпечується тільки шляхом м'язово-сухожилльних зв'язків і прикладеного навантаження. Тобто не враховували дію інших біологічних структур пальця, зокрема міжфалангових зв'язок, що можуть частково розвантажити сухожилля, і в такому випадку дійсні зусилля в них будуть дещо меншими.

Очевидно, спрощення, що використовували під час побудови розрахункових моделей, є певним недоліком, оскільки не дають змоги точно визначити величини зусиль, які виникають у сухожиллях-згиначах пальців кисті. На відміну від роботи [17], де виконували схоже дослідження, але величини сил у сухожиллях не визначали, а задавали заздалегідь, результати нашого дослідження внаслідок використання простої розрахункової схеми дають змогу оцінити показники сил, що можуть виникати в цих сухожиллях. Крім того, у нашій роботі отримано залежність досліджуваних зусиль від величини прикладеного на палець верхньої кінцівки зовнішнього навантаження, що може виникати при щоденній фізичній активності людини.

Результати дослідження можна використовувати для оцінювання величин зусиль, що виникають у сухожиллях-згиначах пальців кисті, надалі – під час побудови цифрових моделей, пов'язаних з аналізом напружено-деформованого стану систем «кістка – імплантат», для розроблення нових і вдосконалення наявних методів лікування ушкоджень пальців кисті людини. Враховуючи, що отримані величини зусиль можуть бути дещо завищеними, їх використання під час чисельних досліджень дає змогу закласти певний запас міцності в конструкції ендопротезів міжфалангових суглобів під час проектування.

Висновки

1. У результаті дослідження отримано аналітичні залежності для оцінювання зусиль, що можуть виникати в сухожиллях пальців кисті людини. Згідно з виразами, що одержали, величини зусиль залежать від величини прикладеного навантаження та розмірів фаланг.

2. Використавши отримані залежності й дані фахової літератури щодо розмірів власне фаланг, оцінили величини зусиль, що можуть виникати в сухожиллях, які досліджували. Показники внутрішніх сил свідчать, що зусилля, які виникають, досягають значних величин і в кілька разів перевищують прикладене навантаження.

Перспективи подальших досліджень. Методом, що запропонували, можна не тільки оцінити величини сил, що діють у кожному окремому сухожиллі, але й надалі розрахувати сили контакту «кістка – кістка» в кожному міжфаланговому суглобі пальця кисті. Отже, результати виконаного дослідження забезпечують певну біомеханічну базу даних про умови навантаження кістково-м'язового комплексу пальців людини, що може бути використана під час виконання чисельних розрахунків.

Відомості про авторів:

Панченко С. П., канд. техн. наук, доцент каф. механічної та біомедичної інженерії, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5826-3645

Маметьєв А. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, асистент каф. травматології та ортопедії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6667-6394

Науменко Л. Ю., д-р мед. наук, професор каф. медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1625-8263

Чернишов С. А., студент, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна.

Зуб Т. О., канд. мед. наук, асистент каф. медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8404-0437

Information about the authors:

Panchenko S. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Dnipro University of Technology, Ukraine.

Mametyev A. O., MD, PhD, Senior Researcher, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Naumenko L. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Medical and Social Assessment And Rehabilitation FPE, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Chernyshov S. A., student, Dnipro University of Technology, Ukraine.




Zub T. O., MD, PhD, Assistant of Department of Medical and Social Assessment and Rehabilitation FPE, Dnipro State Medical University, Ukraine.

References

- [1] Naumenko LY, Ipatov AV, Zub TO, Mametyev AO. [State of disability due to upper extremity traumas in Ukraine in 2017]. *Trauma*. 2021;19(4):9-14. doi: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142100.
- [2] Elherik FK, Dolan S, Antrum J, Unglaub F, Howie CR, Breusch SJ. Functional and patient-reported outcomes of the Swanson metacarpophalangeal arthroplasty in the rheumatoid hand. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(5):725-31. doi: 10.1007/s00402-017-2675-1.
- [3] Swarup I, Lee YY, Chiu YF, Sutherland R, Shields M, Figgie MP. Implant Survival and Patient-Reported Outcomes After Total Hip Arthroplasty in Young Patients. *J Arthroplasty*. 2018;33(9):2893-8. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.016.
- [4] Alnaimat FA, Owida HA, Al Sharah A, Alhaj M, Hassan M. Silicone and Pyrocarbon Artificial Finger Joints. *Appl Bionics Biomech*. 2021;2021:5534796. doi: 10.1155/2021/5534796.
- [5] Zhang H, Xue D, Yu J. Is Swanson prosthesis better than Sutter prosthesis for metacarpophalangeal joint arthroplasty? A meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015 ;49(1):45-51. doi: 10.3109/2000656X.2014.942313.

- [6] Möller K, Solleman C, Geijer M, Kopylov P, Tägil M. Avanta versus Swanson silicone implants in the MCP joint--a prospective, randomized comparison of 30 patients followed for 2 years. *J Hand Surg Br.* 2005;30(1):8-13. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.011.
- [7] Herren DB, Schindele S, Goldhahn J, Simmen BR. Problematic bone fixation with pyrocarbon implants in proximal interphalangeal joint replacement: short-term results. *J Hand Surg Br.* 2006;31(6):643-51. doi: 10.1016/j.jhsb.2006.08.004.
- [8] Freitag T, Hein MA, Wernerus D, Reichel H, Bieger R. Bone remodelling after femoral short stem implantation in total hip arthroplasty: 1-year results from a randomized DEXA study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(1):125-30. doi: 10.1007/s00402-015-2370-z.
- [9] Sadovoy MA, Pavlov VV, Bazlov VA, Mamuladze TZ, Efimenko MV, Prokhorenko VM, et al. Modeling of 3D implants via personalized contour correction with evaluation of bone tissue density on the Hounsfield scale. *Biomedical Engineering.* 2018;52(3):195-8. doi: 10.1007/s10527-018-9812-1.
- [10] Mametiev AO, Naumenko LY. [Problematic issues of the theory and practice of finger joints endoprosthesis (literature review)]. *Terra orthopaedica.* 2021;(2):73-9. doi: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-73-79.
- [11] Tägil M, Geijer M, Malcus P, Kopylov P. Correlation between range of motion and implant fracture: a 5 year follow-up of 72 joints in 18 patients in a randomized study comparing Swanson and Avanta/Sutter MCP silicone prosthesis. *J Hand Surg Eur Vol.* 2009;34(6):743-7. doi: 10.1177/1753193409346793.
- [12] Weiss AP, Moore DC, Infantolino C, Crisco JJ, Akelman E, McGovern RD. Metacarpophalangeal joint mechanics after 3 different silicone arthroplasties. *J Hand Surg Am.* 2004;29(5):796-803. doi: 10.1016/j.jhsa.2004.04.023.
- [13] Korzh M, Krasovsky V, Golovakha M, Panchenko S, Stoffel M. [A study of the stress-strain state of tibial osteosynthesis models after high tibial valgus osteotomy]. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2012;0(3):5-9. doi: 10.15674/0030-5987201235-9.
- [14] Loskutov O, Panchenko S, Krasovsky V. [Biomechanical grounds for some variants of low-invasive osteosynthesis in suprasyndesmotric fractures of the lateral malleolus]. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2010;0(3):64-71. doi: 10.15674/0030-59872010364-71.
- [15] Kozhemyaka M, Golovakha M, Panchenko S, Krasovskiy V, Shevelyov A. [Modeling of tibia and fibula fixation with tensioned loops in cases of injuries of the tibiofibular syndesmosis]. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2015;0(3):27-35. doi: 10.15674/0030-59872015327-35.
- [16] Panchenko SP, Zinkevych DA, Yatsun EV, Golovakha ML. [Assessment of screw durability used for blocking intramedullary osteosynthesis]. *Bulletin of Prydniprov'ska State Academy of Civil Engineering and Architecture.* 2018;0(2):54-61. doi: 10.30838/j.bpsacea.2312.290818.54.92.
- [17] Lazarev IA, Kurinny IM, Yarova ML, Skyban MV. [Distribution of efforts in different areas of the flexor apparatus of the fingers of the hand under a standard load]. *Trauma.* 2013;14(6):73-82. doi: 10.22141/1608-1706.6.14.2013.87831.
- [18] Pisarenko GS, ed. [Strength of materials: Textbook for students]. 2nd ed. Kyiv: Higher School; 2004. 655 p.
- [19] Pavlovsky MA. [Theoretical mechanics]. Kyiv: Technika; 2007. 400 p.
- [20] Buryanov A, Kotiuk V. Proportions of hand segments. *Int J Morphol.* 2010;28(3): 755-8. doi: 10.4067/s0717-95022010000300015.
- [21] Ceccarelli M, Rodriguez NE, Carbone G. Design and tests of a three finger hand with 1-dof articulated fingers. *Robotica.* 2005;24(2):183-96. doi: 10.1017/s0263574705002018.
- [22] Ozsoy T, Oner Z, Oner S. An attempt to gender determine with phalanx length and the ratio of phalanxes to whole phalanx length in direct hand radiography. *Medicine Science.* 2019;8(3):692-7. doi: 10.5455/med-science.2019.08.9074.
- [23] NetterTM images. ID: 4673 [image on the Internet]. 2002 [cite 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.netterimages.com/flexor-and-extensor-tendons-in-fingers-labeled-multiple-publications-general-anatomy-carlos-a-g-machado-4673.html>
- [24] Strickland JW. Flexor tendon injuries: I. Foundations of treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 1995;3(1):44-54.
- [25] Michael G. Trigger Digit [image on the Internet]. 2019, Jan 25 [cite 2023 Aug 2]. Available from: <https://centrefororthopedics.com.au/wrist-hand-region/trigger-finger-and-trigger-thumb/>.
- [26] Lunsford D. Figure 1. Trigger finger- A1 pulley [image on the Internet]. 2018, Dec 10 [cite 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.occupationaltherapy.com/articles/evidenced-based-approach-to-conservative-4565>.

Lipid exchange and inflammatory markers in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation

I. O. Melnychuk *^{A,B,C,D}, M. L. Sharaieva ^E, V. H. Lyzogub ^{E,F}

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Ключові слова:

фібриляція передсердь,
ішемічна хвороба серця,
запалення, ліпідний обмін.

Key words:

atrial fibrillation,
coronary artery disease,
inflammation, lipid
metabolism.

Надійшла до редакції /
Received: 29.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 16.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 03.07.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

*E-mail:
ira.merkulova45@gmail.
com

Aim. To investigate lipid exchange violations, inflammatory markers levels, their connections in coronary artery disease (CAD) patients with atrial fibrillation (AF) and their role in AF paroxysm development and duration.

Materials and methods. 300 patients were divided into three groups: 27 patients without CAD and arrhythmias formed the control group (CG), 149 patients with CAD but without arrhythmias were included in the main group, and 124 patients with CAD and AF paroxysm were in the comparison group. The average duration of AF paroxysm in the studied group was 2 [1; 3] days (mean [95 % CI]). Such indexes were examined: total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoprotein (HDL), lipoprotein (α) (Lp(α)), apolipoprotein A1 (ApoA1), apoprotein B (ApoB), C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6).

Results. According to our data, CAD is characterized by significant lipid exchange violations (increasing TC, LDL, TG, Lpα, ApoB and decreasing HDL; $p < 0.05$) and increasing inflammatory markers (CRP, IL-6). The presence of AF paroxysm in CAD patients deepened such changes (increasing ApoB, IL-6, CRP; $p < 0.05$) and ApoB/ApoA1 ratio was increased ($p < 0.05$). Significant strong and middle strength correlations between inflammatory markers (CRP, IL-6) and lipid exchange indexes (LDL, TG, ApoA1, ApoB, ApoB/ApoA1) were found ($p < 0.05$). For validation the role of lipid exchange and inflammation in AF pathogenesis ROC curve was performed: $LDL + 1.6 \times CRP$, the area under ROC curve 0.8519 ($p < 0.05$). This formula can help us to predict the development of AF paroxysm in CAD patients. Moreover, a linear regression equation was created: $AF\ Paroxysm\ Duration\ (days) = 0.91 \times IL-6 - 0.95$ ($p < 0.05$), which will help to predict AF paroxysm duration in CAD patients, too.

Conclusions. AF paroxysm occurrence in CAD patients is based on dyslipidemia and inflammation. It is connected with increasing IL-6, CRP, ApoB/ApoA1 levels. The duration of AF paroxysm in CAD patients directly depends on the IL-6 level.

Modern medical technology. 2023;(3):25-30

Ліпідний обмін і маркери запалення в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь

I. O. Мельничук, М. Л. Шараєва, В. Г. Лизогуб

Мета роботи – вивчити порушення ліпідного обміну, рівень маркерів запалення, їхній зв'язок у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із фібриляцією передсердь (ФП) і роль у розвитку та тривалості пароксизму ФП.

Матеріали та методи. Обстежили 300 хворих, яких поділили на три групи: 27 осіб без ІХС та аритмії залучили в контрольну групу (КГ), 149 пацієнтів із ІХС, але без аритмії – в основну, 124 хворих на ІХС із пароксизмом ФП – у групу порівняння. Середня тривалість пароксизму ФП у групі дослідження становила 2 [1; 3] дні (середнє [95 % ДІ]). Оцінювали такі показники: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїн (α) (Lp(α)), аполіпопротеїн А1 (АроА1), апопротеїн В (АпоВ), С-реактивний білок (СРБ) та інтерлейкін 6 (ІЛ-6).

Результати. За результатами, що отримали, у хворих на ІХС визначили дисліпідемію (підвищення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, Lp(α), АроВ і зниження ЛПВЩ, $p < 0,05$) та підвищення маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6). Наявність пароксизму ФП у хворих на ІХС поглиблювала ці зміни (зростали АроВ, ІЛ-6, СРБ, $p < 0,05$), співвідношення АроВ/АроА1 підвищене ($p < 0,05$). Виявили також значущі сильні та середньої сили кореляції ($p < 0,05$) між маркерами запалення (СРБ, ІЛ-6) та показниками ліпідного обміну (ЛПНЩ, ТГ, АроА1, АроВ, АроВ/АроА1). Для підтвердження ролі ліпідного обміну та запалення в патогенезі ФП побудували ROC-криву: $ЛПНЩ + 1,6 \times СРБ$; площа під ROC-кривою – 0,8519 ($p < 0,05$).

Ця формула може допомогти передбачити розвиток пароксизму ФП у хворих на ІХС. Склали рівняння лінійної регресії: тривалість пароксизму ФП (дні) = $0,91 \times ІЛ-6 - 0,95$ ($p < 0,05$), що дає змогу прогнозувати тривалість пароксизму ФП у пацієнтів з ІХС.

Висновки. В основі виникнення пароксизму ФП у хворих на ІХС лежать процеси дисліпідемії та запалення, що проявляється підвищенням ІЛ-6, СРР, АроВ/АроА1. Тривалість пароксизму ФП у хворих на ІХС прямо залежить від рівня ІЛ-6.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 25-30

Coronary artery disease (CAD) is a pathological process characterized by atherosclerotic plaque accumulation in the epicardial arteries. It is chronic serious progressive condition that increases the risk of cardiovascular events and death. Lipid exchange violations and inflammation are the basic pathogenetic mechanisms of CAD occurrence [1].

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in adults. It is associated with substantial morbidity and mortality. CAD is one of the known AF risk factors, as inflammatory diseases and lipid profile disturbances. Also, CAD and AF have a lot of the same risk factors as smoking, obesity, physical inactivity, etc. All ones increase the risk of AF occurrence in CAD patients more than 3 times. One of the strategies in AF treatment is the detection and management of cardiovascular risk factors, including CAD [2,3].

Such dyslipidemia characteristics are increasing the risk of cardiovascular events such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased low-density lipoproteins (LDL) and lipoprotein (α), decreased high-density lipoproteins (HDL). Also, CAD is characterized by increasing inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) [4]. Despite a deep long-term study of the role of dyslipidemia and inflammatory markers in CAD and AF pathogenesis, there are still unclear points, for example: their connections, their peculiarities in CAD and AF comorbidity.

Aim

To investigate lipid exchange violations, inflammatory markers levels, their connections in CAD patients with AF and their role in AF paroxysm development and duration.

Materials and methods

300 patients were examined and divided into three groups: 27 patients without CAD and arrhythmias formed the control group (CG), 149 patients with CAD but without arrhythmias were included in the main group, and 124 patients with CAD and AF paroxysm were in the comparison group. There were no significant changes in age and gender in the study groups (Table 1), so analysis of cardiometabolic risk factors peculiarities in connection with age, gender was not the aim of our study. Middle AF paroxysm duration in the studied group was 2 [1; 3] days (mean [95 % CI]). CAD and AF diagnosis were based on the latest ESC guidelines [1,2].

Inclusion criteria were based on results of objective clinical examination (typical patients' compliance and history), resting 12-lead electrocardiogram (ECG), transthoracic echocardiography, ultrasound of the carotid arteries, lipid profile, invasive coronary angiography. We selected patients who had atherosclerotic plaques presence in coronary arteries during invasive coronary angiography by anamnesis morbi for CAD diagnosis decision. AF paroxysm was found by resting 12-lead ECG. ECG was done by CardioLab ECG complex (Kharkiv, 2017). Carotid ultrasound and

echocardiography were done by Toshiba Aplio 400 color Doppler ultrasound system (Japan, 2016).

Exclusion criteria include reported malignancies, chronic kidney disease (Glomerular Filtration Rate, GFR <60 mL/min), valvular AF, heart failure Class III to IV (by New York Heart Association), left ventricular dysfunction (ejection fraction <45 %), thyroid pathology, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, vegetarians and vegans, pregnancy, taking probiotics and antibiotics for a month before the study. No significant difference in risk factors at baseline was seen between study groups, they were compatible ($p > 0.05$).

Informed consent was obtained from all patients in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was conducted at the base and was approved by the ethical commission of the Kyiv City Clinical Hospital No. 12. Clinical and laboratory characteristics of the study groups are shown in Table 1.

Lipid profile was investigated by total cholesterol (TC), triglycerides (TG), LDL, HDL, lipoprotein (α) (Lp(α)), apolipoprotein A1 (ApoA1), apoprotein B (ApoB); inflammatory markers were CRP and interleukin 6 (IL-6). Atherogenic index of plasma (AIP) was calculated by $\log(TG/HDL)$ [5]. Patient's blood sampling was performed on an empty stomach from the cubital vein on the day of hospitalization. Hymalyzer 2000 was used for the detection TC, TG, HDL, LDL (reagent produced by HUMAN GmbH), ApoA1, ApoB, Lp(α) and CRP (reagent produced by Dialab) – by flow cytometry. Hymareader 2106 (ELISA) was used for the detection IL-6 – reagents produced by Vector Best. All analyses were done in Bogomolets National Medical University on the Department of Internal Medicine No. 4 based on Kyiv City Clinical Hospital No. 12 (certificate No. ПТ-257/21).

Results were presented as mean \pm standard error for continuous variables or median [95 % confidence interval (CI)] for categorical variables. Variables distribution for normality is checked by the Pearson criterion. Data were compared using Scheffe's multiple comparison method with two critical regions by the type of distribution. Pearson's rank correlation coefficient was calculated. ROC curve analysis for lipid and inflammatory indexes and linear regression model were done [6,7]. All calculations were done in MATLAB R2014a (License number 271828).

Results

The main and comparison groups have a significant increase of TC (32.64 % and 43.06 % respectively), TG (80.36 % and 55.36 % respectively), LDL (70.78 % and 72.73 % respectively), Lp(α) (41.17 % and 54.95 % respectively), ApoB (85.12 % and 140.50 % respectively), CRP (136.26 % and 232.97 % respectively), IL-6 (65.22 % and 103.11 % respectively) and decreasing HDL (16.09 % and 29.31 % respectively) compared with CG ($p < 0.05$). ApoB/ApoA1 ratio was significantly higher in mean (143.64 %) and comparison (163.64 %) groups from CG both ($p < 0.05$). AIP was also significantly higher in mean and com-

Table 1. Baseline characteristics of studied groups, mean \pm standard error

Parameter, units of measurement	CAD	CAD + AF	CG	p1-2	p2-3	p1-3
Age, years	67.71 \pm 3.90	67.96 \pm 0.94	56.25 \pm 2.18	0.8427	0.2656	0.3514
Men, %	48.99	47.97	48.15	0.9802	0.9802	0.9802
BMI, kg/m ²	27.02 \pm 0.33	26.93 \pm 0.43	28.12 \pm 2.10	0.6912	0.6912	0.6912
Smoking, %	51.01	41.46	40.74	0.6529	0.6529	0.6529
Uric acid, mmol/l	380.50 \pm 28.16	404.90 \pm 36.11	310.2 \pm 29.12	0.6270	0.0418	0.0457
Total bilirubin, mmol/l	11.30 \pm 0.09	12.40 \pm 0.08	11.7 \pm 0.11	0.7652	0.7652	0.7652
GFR, ml/min	62.03 \pm 2.31	67.73 \pm 1.98	84.01 \pm 5.48	0.5632	0.0388	0.0415

Table 2. Lipid exchange and inflammatory signs, mean \pm standard error

Parameter, units of measurement	CAD	CAD + AF	CG	p1-2	p2-3	p1-3
TC, mmol/l	5.73 \pm 0.37	6.18 \pm 0.31	4.32 \pm 0.21	0.3361	0.0481	0.0425
TG, mmol/l	2.02 \pm 0.18	1.74 \pm 0.14	1.12 \pm 0.09	0.2011	0.0210	0.0338
LDL, mmol/l	2.63 \pm 0.29	2.66 \pm 0.24	1.54 \pm 0.11	0.1982	0.0405	0.0387
HDL, mmol/l	1.46 \pm 0.13	1.23 \pm 0.14	1.74 \pm 0.12	0.1694	0.0371	0.0420
Lp(α), mg/dl	22.53 \pm 1.26	24.73 \pm 1.48	15.96 \pm 1.23	0.4412	0.0476	0.0218
ApoA1, g/l	2.02 \pm 0.16	2.34 \pm 0.27	1.62 \pm 0.09	0.2618	0.2618	0.2618
ApoB, g/l	2.24 \pm 0.19	2.91 \pm 0.13	1.21 \pm 0.18	0.0445	0.0217	0.0210
ApoB/ApoA1	1.34 \pm 0.21	2.00 \pm 0.19	0.55 \pm 0.07	0.0451	0.0091	0.0427
AIP	0.10 \pm 0.05	0.02 \pm 0.03	-0.32 \pm 0.11	0.4270	0.0118	0.0077
CRP, mg/l	2.15 \pm 0.20	3.03 \pm 0.19	0.91 \pm 0.12	0.0095	0.0088	0.0414
IL-6, pg/ml	2.66 \pm 0.16	3.27 \pm 0.16	1.61 \pm 0.09	0.0307	0.0079	0.0466

Table 3. Correlations between lipids exchange indexes and inflammatory markers, $p < 0.05$

Lipids exchange signs / Inflammatory markers	CRP	IL-6
TC	0	0
TG	0.380	0.706
LDL	0.328	0.312
HDL	0	-0.384
Lp(α)	0	0
Apo A1	-0.472	-0.765
Apo B	0.747	0.717
AIP	0.463	0.504
ApoB/ApoA1	0.495	0.745

+: moderate positive correlation, $0.3 < r < 0.7$; ++: strong positive correlation, $r > 0.7$; 0: no significant correlations; -: moderate negative correlation, $-0.3 > r > -0.7$; --: strong negative correlation, $r < -0.7$.

parison groups from CG both ($p < 0.05$). Also, it is higher than reference ranges as independent predictor of acute myocardial infarction [5]. In the comparison group significant increase of ApoB (29.91 %), CRP (40.93 %), IL-6 (22.93 %) levels and ApoB/ApoA1 ratio (49.25 %) were detected compared to the main group. The results are shown in *Table 2*.

Moreover, we explore the correlations between inflammatory markers and dyslipidemia indexes. The reliable correlations between CRP (total number = 6), IL-6 (total number = 7) and lipid exchange indexes were found. It is interesting fact that all proatherogenic lipid indexes [1] directly correlated with inflammatory markers due to our data ($p < 0.05$). The results are shown in *Table 3*.

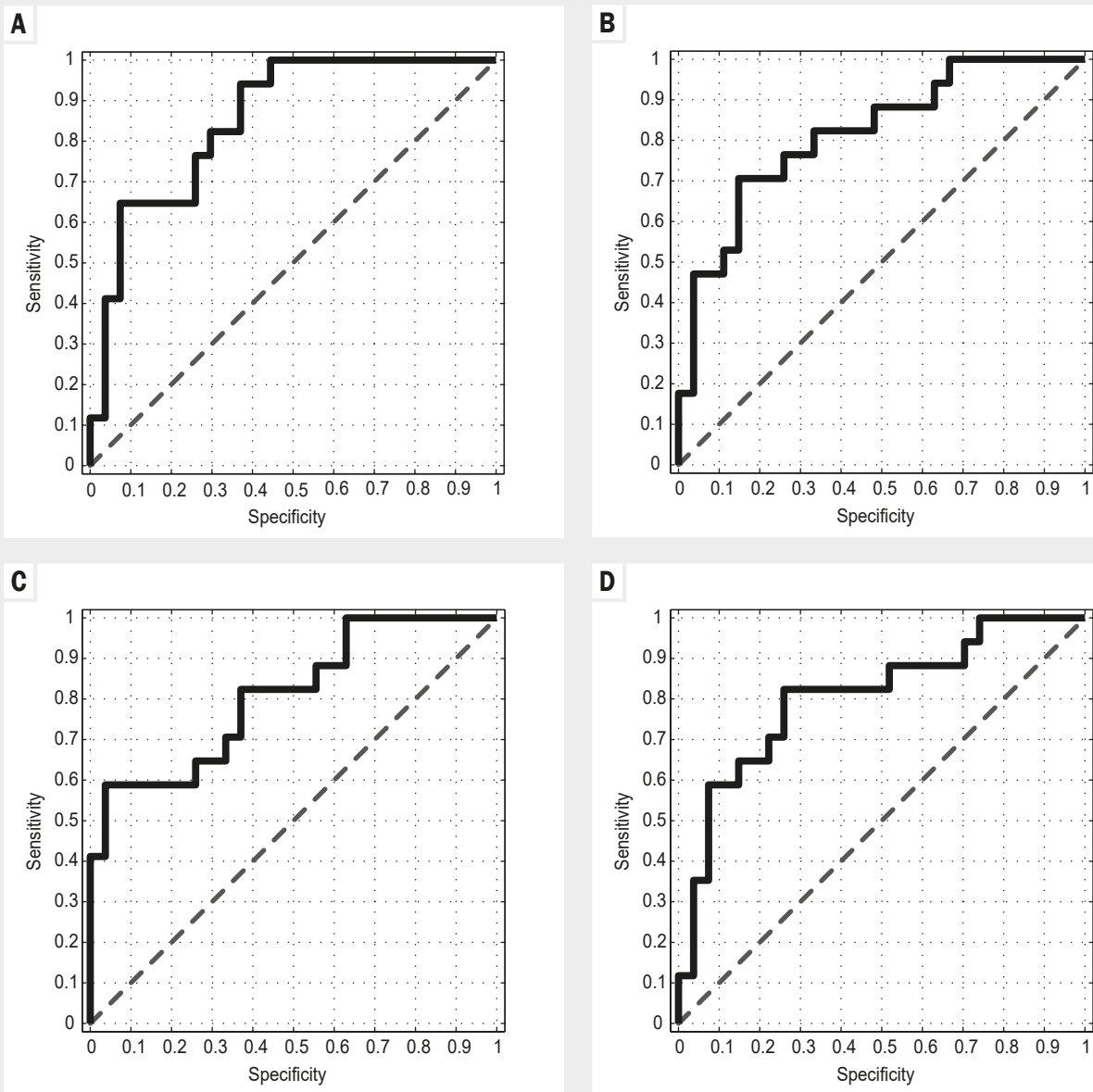


Fig. 1. ROC curve analysis for lipid and inflammatory indexes for the main and comparison groups, $p < 0.05$. **A:** LDL + 1.6 × CRP, the area under ROC curve 0.8519; **B:** ApoB + 0.8 × CRP, the area under ROC curve 0.8126; **C:** LDL – 1.6 × ApoA1, the area under ROC curve 0.8083; **D:** AIP – 0.6 × CRP, the area under ROC curve 0.8061.

In our study ROC analysis was performed to prove the diagnostic value of lipid indexes and inflammatory markers for the main and comparison groups. It was done individually for each sign and for their combinations for further validation of their diagnostic values. We were looking for optimal combinations that can be used as prognostic markers of risk AF paroxysm in CAD patients, where the area under the ROC curve exceeded 0.8 for different indexes and their combinations, while the p value was significant ($p < 0.05$). It was performed for the main and comparison groups. Results are shown in Fig. 1.

In formulas A, B, C, D, which are presented in Fig. 1, the coefficient k is obtained from the solution of the problem of maximizing the AUC value for the binary classification criteria in the class $X1 + k \times X2$. Due to the finiteness of the training sample, the

optimal value of k is determined by the interval. The value given in the article is a representative of this interval, chosen based on the brevity of its decimal representation.

Due to obtained data analysis of the linear regression was done between AF paroxysm duration and lipids exchange, inflammatory indexes. Such linear regression equation was established, $p = 0.0318$: AF paroxysm duration (days) = $0.91 \times IL - 0.95$.

As we can see, by IL-6 level AF paroxysm duration in CAD patients can be predicted.

Discussion

The role of dyslipidemia and inflammation, their connection in CAD pathogenesis is already known. CAD is associated with

such lipid changes: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, elevated LDL, Lp(α), ApoB and decreased HDL plasma levels [1,8,9]. Also, CAD is characterized by increasing AIP, which is the significant predictor of the occurrence of cardiovascular events (acute myocardial infarction and stroke) [5] and ApoB/ApoA1 ratio, that is proarrhythmic index [12]. Chronic long-term persistent dyslipidemia leads to increasing plasma inflammatory markers such as CRP and IL-6 [4]. In our study we got the same results, that have proved the previous data.

Moreover, correlations between inflammatory markers and lipid indexes can determine their role in CAD development. In accordance with our data CRP and IL-6 have significant direct strong and middle strength positive correlations with TG, LDL, ApoB, PAI, ApoB/ApoA1 and negative with ApoA1 plasma level. Also, IL-6 has negative middle strength correlation with HDL plasma level. This mostly matches literature data [8,9], but we provided the more wide lipid spectrum analysis that includes more indexes for deeper pathogenetic understanding.

The main importance is that we investigate changes in lipids profile indexes and inflammatory markers in patients with CAD and AF paroxysm. A significant increase of ApoB, CRP, IL-6 and decreasing ApoA1 was found. The latest data on the role of dyslipidemia in AF paroxysm still remains unclear and controversial. Despite the well-known opinion that AF is positively linked with TC, TG, LDL and negatively correlated with HDL levels [2,10], some data claimed that lower level of TC, TG, LDL is common for AF patients [11]. Also, the role of ApoB in AF paroxysm pathogenesis is still unclear: some authors say that decreased ApoB is associated with AF paroxysm [10], while other data declare that increased ApoB and ApoB/ApoA1 ratio leads to AF paroxysm [10,12]. Other data matches the antiatherogenic and antiarrhythmic HDL and ApoA1 [10,11,12,13], which coincide with our results.

We can explain this by differences in the formation of studied groups: in our study exclusion criteria were valvular AF, heart failure Class III to IV (by New York Heart Association), left ventricular dysfunction (ejection fraction <45 %), thyroid pathology, because we tried to understand the role of CAD in AF paroxysm pathogenesis. Moreover, most of our patients did not receive statins 3 months before plasma test.

ROC curve analysis was done in our work to validate the role of lipid indexes and inflammatory signs in AF paroxysm pathogenesis of CAD patients. $LDL + 1.6 \times CRP$ – characterized by the higher area under ROC curve 0.8519 ($p < 0.05$), so can be used for AF paroxysm prediction in CAD patients.

By our results AF paroxysm duration significantly linearly depends on IL-6 levels. It can be explained that increased IL-6 leads for atrium Ca^{2+} exchange abnormalities, reentry formation [13] as well as IL-6 increased intramyocardial fibrosis [15].

Conclusions

1. CAD is characterized by significant lipid exchange violations (increasing TC, LDL, TG, Lp(α), ApoB and decreasing HDL; $p < 0.05$) and increasing inflammatory markers (CRP, IL-6).

2. The presence of AF paroxysm in CAD patients deepens such changes (increasing ApoB, IL-6, CRP; $p < 0.05$). As for AF paroxysm in CAD patients ApoB/ApoA1 ratio was increased ($p < 0.05$).

3. Significant strong and middle strength correlations between inflammatory markers (CRP, IL-6) and lipid exchange indexes (LDL, TG, ApoA1, ApoB, AIP, ApoB/ApoA1) were found ($p < 0.05$).

4. For validation the role of lipid exchange and inflammation in AF pathogenesis ROC curve was created: $LDL + 1.6 \times CRP$, the area under ROC curve 0.8519 ($p < 0.05$). This formula can help us to predict AF paroxysm in CAD patients.

5. The linear regression equation was performed: AF Paroxysm Duration (days) = $0.91 \times IL-6 - 0.95$ ($p < 0.05$), which will help to predict AF paroxysm duration in CAD patients.

Perspectives of subsequent scientific research: It will be interesting to investigate more inflammatory markers and to check their connections with dyslipidemia in patients with CAD and AF.

Funding

The research was carried out as part of the planned research work of Bogomolets National Medical University on topic "Changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and hypertension with cardiac arrhythmias, the possibility of drug correction", state registration No. 0121U108875 (2021–2023).

Information about authors:

Melnychuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0659-1476

Sharaieva M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8891-7336

Lyzogub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3603-7342

Відомості про авторів:

Мельничук І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Шараєва М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

References

- [1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [2] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

- [3] Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Adv Med Sci.* 2018;63(1):30-5. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005.
- [4] Balamurugan V, Maradi R, Joshi V, Shenoy BV, Goud MBK. Dyslipidaemia and inflammatory markers as the risk predictors for cardiovascular disease in newly diagnosed premenopausal hypothyroid women. *J Med Biochem.* 2023;42(1):58-66. doi: 10.5937/jomb0-37007.
- [5] Chen M, Fang CY, Guo JC, Pang LM, Zhou Y, Hong Y, et al. Predictive value of atherogenic index of plasma and atherogenic index of plasma combined with low-density lipoprotein cholesterol for the risk of acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1117362. doi: 10.3389/fcvm.2023.1117362.
- [6] Scheff SW. *Fundamental statistical principles for the neurobiologist: a survival guide.* Amsterdam: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2016.
- [7] Mandrekar JN Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thor Oncol.* 2010;5(9):1315-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e-3181ec173d.
- [8] Molina CR, Mathur A, Soykan C, Sathe A, Kunhiraman L. Risk Factor Interactions, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to Apolipoprotein B Ratio, and Severity of Coronary Arteriosclerosis in South Asian Individuals: An Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 16;12(10):e027697. doi: 10.1161/JAHA.122.027697.
- [9] Dong H, Wang J, Hu P, Lu N. Association of Apolipoprotein A1, High Density Lipoprotein Cholesterol, and Their Ratio with Inflammatory Marker in Chinese Adults with Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2023;74(8):765-73. doi: 10.1177/00033197221121002.
- [10] Yang S, Pudasaini R, Zhi H, Wang L. The Relationship between Blood Lipids and Risk of Atrial Fibrillation: Univariable and Multivariable Mendelian Randomization Analysis. *Nutrients.* 2021 Dec 31;14(1):181. doi: 10.3390/nu14010181.
- [11] Zhong X, Jiao H, Zhao D, Teng J. Association between serum apolipoprotein B and atrial fibrillation: a case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):9597. doi: 10.1038/s41598-022-13773-2.
- [12] Zhong X, Jiao H, Zhao D, Teng J, Yang M. Case-Control Study to Investigate the Association Between Serum Apolipoprotein B/A1 Ratio and Atrial Fibrillation by Sex in 920 Patients from China. *Med Sci Monit.* 2022;28:e936425. doi: 10.12659/MSM.936425.
- [13] Tajik B, Tuomainen TP, Jarroch R, Kauhanen J, Lip GYH, Isanejad M. Lipid levels, apolipoproteins, and risk of incident atrial fibrillation in men: A report from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD). *J Clin Lipidol.* 2022;16(4):447-54. doi: 10.1016/j.jacl.2022.04.003.
- [14] Liao J, Zhang S, Yang S, Lu Y, Lu K, Wu Y, et al. Interleukin-6-Mediated-Ca²⁺ Handling Abnormalities Contributes to Atrial Fibrillation in Sterile Pericarditis Rats. *Front Immunol.* 2021;12:758157. doi: 10.3389/fimmu.2021.758157.
- [15] Wu Q, Liu H, Liao J, Zhao N, Tse G, Han B, et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110384. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110384.

Стрес-індуковані захворювання щитоподібної залози в Україні під час воєнних дій

О. Ю. Усенко ^{1,A,E,F}, І. П. Хоменко ^{2,A,E,F}, А. Є. Коваленко ^{*2,A,B,C,D,E}, І. П. Галочка ^{2,A,B,C,D,E}, О. І. Ковальчук ^{2,B,E}

¹ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України, м. Київ,

²Національний 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:

стрес, хвороба Грейвса, проліферуючий гіпертиреозний вузловий зоб.

Key words:

life stress, Graves' disease, proliferative hyperthyroid nodular goiter.

Надійшла до редакції /
Received: 12.06.2023

Після доопрацювання /
Revised: 20.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 03.07.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
ae@kovalenko.co.ua

Мета роботи – проаналізувати й оцінити зв'язок між попередніми життєвими подіями стресового характеру в пацієнтів, які мають хірургічні захворювання щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Використали метод анкетування (опитувальник огляду життєвих подій «The Life Experiences Survey», Irwin G. Sarason, 1978) пацієнтів перед запланованим оперативним втручанням на щитоподібній залозі. Визначили кількість позитивних і негативних подій, що трапилися з пацієнтами протягом попереднього року.

Результати. Вірогідно більшу кількість негативних подій визначили пацієнти, які мають хворобу Грейвса (128,0 ± 2,3 бала) і проліферуючий гіпертиреозний вузловий зоб (105,0 ± 1,7 бала), порівняно з хворими, яких хірургічно лікували з приводу еутиреозного вузлового зоба (53,0 ± 0,7 бала) та тиреоїдних карцином (62,0 ± 0,8 бала негативних подій).

Висновки. Доведено, що стрес і негативні життєві події можуть бути тригерами порушення функції та виникнення захворювань щитоподібної залози.

Аналіз результатів опитування пацієнтів перед операцією на щитоподібній залозі показав, що можлива наявність зв'язку між гострим стресом та ініціацією хвороби Грейвса, проліферуючого гіпертиреозного вузлового зоба.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 31-36

Stress-induced diseases of the thyroid gland in Ukraine during hostilities

O. Yu. Usenko, I. P. Khomenko, A. Ye. Kovalenko, I. P. Halochka, O. I. Kovalchuk

The aim of the study: to analyze and evaluate the relationship between previous life events of a stressful nature in patients who have surgical diseases of the thyroid gland.

Materials and methods. We used the questionnaire method (The Life Experiences Survey Irwin G. Sarason, 1978) of patients before planned surgical intervention on the thyroid gland. The number of positive and negative events that happened to patients during the previous year was evaluated.

Results. Among individuals, significantly more adverse events were reported by patients with Graves' disease (128.0 ± 2.3 points) and proliferative hyperthyroid nodular goiter (105.0 ± 1.7 points) compared to patients treated surgically for euthyroid nodular goiter (53.0 ± 0.7 points of negative events) and thyroid carcinomas (62.0 ± 0.8 points of negative events).

Conclusions. It has been proven that stress and negative life events can be triggers for dysfunction and development of thyroid gland diseases.

Analysis of a patient survey before thyroid surgery indicated a possible relationship between acute stress and the initiation of Graves' disease and proliferative hyperthyroid nodular goiter.

Modern medical technology. 2023;(3):31-36

Роль стресових життєвих подій у виникненні захворювань щитоподібної залози оцінюють по-різному [1]. Раніше чимало дослідників наводили докази важливого зв'язку між стресом і функцією щитоподібної залози. У 1825 році Паррі описав симптоми гіпертиреозу в жінки, що з'явилися через 4 місяці після випадкового падіння зі сходів у інвалідному візку. Класичне спостереження підтвержене в огляді 1927 року, що

зробив Брам і повідомив: чітку історію стресу виявили у 85 % із понад 3000 випадків тиреотоксикозу.

У клінічній практиці стрес, психічні розлади, депресія та тривога часто передують і поєднуються з хворобою Грейвса. Доведено, що емоційний стрес і психосоціальні фактори – тригери тиреоїдної дисфункції, гіпертиреозу та хвороби Грейвса [2]. Ірландський хірург Роберт Джеймс Грейвс опи-

сав цей синдром у 1835 році, зосередився на неврозі, який передбачав зв'язок між щитоподібною залозою та синдромом істерії. У 1840 році німецький лікар Карл Адольф фон Базедов описав випадок поєднання емоційних стресорних і психічних розладів із дисфункцією щитоподібною залози.

Перше велике популяційне дослідження випадок-контроль, де показано зв'язок між стресом і хворобою Грейвса, опубліковано у 1991 році, автори – В. Winsa et al. За допомогою опитувальника самооцінювання у 208 шведських пацієнтів, у яких діагностували хворобу Грейвса, виявили більше негативних життєвих подій упродовж 12 місяців, що передували захворюванню, ніж у 372 осіб із групи порівняння. Sonino N. et al. описали 70 пацієнтів із хворобою Грейвса, які під час опитування повідомили про значно більшу кількість життєвих емоційних стресів, ніж 70 осіб із групи порівняння.

Дослідники з клініки Гонконгу А. W. Kung et al. визначили зв'язок життєвих подій і перебігу щоденного стресу в 95 пацієнтів, які мали хворобу Грейвса, використовуючи опитувальник самооцінювання. Встановили, що особи, у яких була хвороба Грейвса, пережили більше негативних життєвих подій (пацієнти – 1,24 події, група порівняння – 0,63; $p = 0,003$). Ці ретроспективні дані свідчать про позитивний зв'язок між стресом і початком хвороби Грейвса.

Повідомляли про випадки, коли емоційний стрес викликав загострення та рецидив гіпертиреозу. У дослідженні S. M. Ferguson-Rayport показано: загострення тиреотоксикозу в 20 пацієнтів під час лікування тиреостатичними препаратами було пов'язане з життєвим стресом. Якщо пацієнти успішно вирішували проблеми, то хвороба вщухала, в інших випадках загострення прогресувало.

У дослідженні Н. М. Voth показано, що у 239 жінок гіперфункціональні ділянки на скінтиграфічних зображеннях щитоподібною залози збільшувалися або зменшувалися відповідно до життєвого стресу. Спостереження тривало 12 років. Виявили також, що деяких жінок в умовах складного або тривалого життєвого напруження виник клінічний тиреотоксикоз [1].

Yoshiuchi K. et al. досліджували 230 пацієнтів із хворобою Грейвса, використовуючи опитувальник із самооцінюванням і багатофакторний аналіз. Автори повідомили, що тривалий стрес і щоденне занепокоєння упродовж 12 місяців пов'язані зі станом гіпертиреозу та більше виражені у пацієнок [1].

Matos-Santos A. et al. в Португалії оцінили стресові життєві події упродовж 12 місяців до появи симптомів захворювання щитоподібною залозою в 31 пацієнта із хворобою Грейвса, 31 хворого на токсичний вузловий зоб, а також 31 практично здорової особи. Дослідники застосовували те саме інтерв'ю. У пацієнтів із хворобою Грейвса спостерігали не тільки достовірну наявність стресових життєвих подій, але й їхню значну кількість і більший вплив негативних стресових життєвих подій порівняно з обстеженими з інших груп.

Згідно з результатами попередніх досліджень, захворюваність на хворобу Грейвса збільшувалася під час великих війн. Так, захворюваність у п'ятеро підвищилася у східній Сербії (колишня Югославія) під час громадянської війни між 1992 і 1995 р.; разом із тим, показники захворюваності на токсичну аденому (хвороба Пламмера) не змінилися за той

самий період. Автори припустили, що громадянська війна й економічний занепад із катастрофічною інфляцією можуть спричинити зростання захворюваності на хворобу Грейвса [3].

У роботі R. Vita показано значення стресу як «пускового» фактора автоімунного гіпертиреозу. Клінічно підтверджено, що є пацієнти із хворобою Грейвса, схильні до виникнення гіпертиреозу після однієї або кількох стресових подій, зокрема це характерно для осіб молодого віку з коротким періодом захворювання.

Проблеми стресу та захворювань ендокринної системи є актуальними для людей, які нині живуть в Україні під час військових дій, що тривають. Починаючи з лютого 2022 року, фіксуємо збільшення звернень пацієнтів, які мають захворювання щитоподібною залозою, особливо осіб, котрі перебували у зоні військових дій [1,4]. Спостерігаючи за цими пацієнтами останніми місяцями, спробували об'єктивізувати рівень перенесеного ними стресу, визначити зв'язок між рівнем стресу та розвитком тієї чи іншої патології щитоподібною залози.

Мета роботи

Проаналізувати й оцінити зв'язок між попередніми життєвими подіями стресового характеру в пацієнтів, які мають хірургічні захворювання щитоподібною залози.

Матеріали і методи дослідження

Дизайн роботи передбачав оцінювання попередніх стресових життєвих ситуацій у пацієнтів, які мають захворювання щитоподібною залозою (хвороба Грейвса, проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, еутиреоїдний вузловий зоб, карцинома щитоподібною залози). Для цього використали опитувальник щодо досвіду життя пацієнта перед початком захворювання, що надалі зумовило операцію. За цим опитувальником респонденти перед операцією зазначали кількість позитивних і негативних подій, що трапилися з ними протягом попереднього року.

Перед операцією пацієнти заповнили анкету, створену на основі огляду життєвих подій («The Life Experiences Survey», Irwin G. Sarason, 1978 р.) [5]. У ній зазначено 30 імовірних життєвих ситуацій, як-от війна, окупація, потреба в евакуації, шлюб, тяжка втрата, вагітність, освітні та професійні успіхи чи невдачі, що траплялися з пацієнтами упродовж попередніх 12 місяців.

Позитивний чи негативний характер життєвих подій респондент класифікував за п'ятибальною шкалою від дуже позитивного (+2) до дуже негативного (-2). Сума позитивних і негативних балів для кожного пацієнта й була суб'єктивною оцінкою загальної кількості змін життєвого досвіду року, що минув.

Анкету заповнили 62 пацієнти (52 жінки і 10 чоловіків), які мали патології щитоподібною залозою: хворобу Грейвса ($n = 12, 19,4\%$), проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб ($n = 8, 12,9\%$), еутиреоїдний вузловий зоб ($n = 24, 38,7\%$), карциному щитоподібною залози ($n = 18, 29,0\%$). Усіх хворих прооперували та спостерігали за їхнім станом у період з березня 2022 до травня 2023 року.

Дослідження здійснили відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів виконання наукових медичних досліджень за участю людини (2008 р.), директиви Ради 86/609/ЄЕС від 24 листопада 1986 року щодо участі людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистично результати опрацювали, використавши критерії Вілкосона та Манна–Вітні. Розрахунки здійснили в пакеті Statistica 12 StatSoft.

Результати

Оцінювання стресових життєвих подій пацієнтами, у яких діагностовано захворювання щитоподібної залози (хвороба Грейвса, проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, еутиреоїдний вузловий зоб, карцинома щитоподібної залози) та котрі потребували хірургічного втручання, показало: більшість респондентів акцентували, що саме події негативного характеру, які відбулися з ними минулого року, вплинули на ініціацію чи рецидиви захворювання. Більшість пацієнтів визначили, що найбільш травматичними психологічними факторами є події військового характеру, окупація та необхідність евакуації.

Серед обстежених на достовірно більшу кількість негативних подій (за критерієм Вілкосона) вказали пацієнти, які мають хворобу Грейвса (128 балів у 12 хворих, 19,4 %, $p = 0,0022$) та проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб (105 балів у 8 пацієнтів, 12,9 %, $p = 0,0117$), порівняно з хворими, яких хірургічно лікували з приводу виявленого еутиреоїдного вузлового зоба (53 бали негативних подій у 24 пацієнтів, 38,7 %, $p = 0,0120$) і тиреоїдних карцином

(62 бали негативних подій у 18 пацієнтів, 29,0 %, $p = 0,0047$). Отже, виявили позитивну кореляцію між стресом та індукцією гіпертиреозу при хворобі Грейвса та проліферуючому гіпертиреоїдному вузловому зобі (рис. 1).

Виявили вірогідність відмінностей за критерієм Манна–Вітні кількості негативних подій в осіб, які мають хворобу Грейвса, порівнюючи з пацієнтами із вузловим еутиреоїдним зобом ($p \leq 0,0001$) і тиреоїдною карциною ($p \leq 0,0001$) (рис. 2, 3). Крім того, є достовірні відмінності кількості негативних подій в осіб, котрі мають проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, порівняно з пацієнтами з вузловим еутиреоїдним зобом ($p \leq 0,0001$) і тиреоїдною карциною ($p = 0,0003$) (рис. 4, 5).

Пацієнти визначали й позитивні події в житті, що впливали на їхній емоційний стан. У всіх групах обстежені визначили вірогідно менше позитивних подій порівняно з негативними. При хворобі Грейвса пацієнти оцінювали позитивні події як $26,0 \pm 0,9$ бала, це в 4,8 раза менше за кількість негативних. Пацієнти з гіпертиреозом при проліферуючому вузловому зобі зауважили в 5,4 раза менше позитивних подій ($19,0 \pm 0,5$ бала) порівняно з негативними. Зауважимо, що найменшу кількість позитивних подій визначили пацієнти з вузловим еутиреоїдним зобом ($8,0 \pm 0,1$ бала), це менше в 6,5 раза, а також хворі з тиреоїдною карциною ($9,0 \pm 0,2$ бала), менше в 6,6 раза, ніж негативних подій. Отже, в усіх групах пам'ять пацієнтів перед операцією зберігала значну кількість негативних подій. Це може бути пов'язано з переживаннями передопераційного періоду (рис. 6, 7).

Загалом, оцінювання стресових життєвих подій пацієнтами, котрі мають захворювання щитоподібної залози, підтверджує: стрес може бути одним з екзогенних факторів, що впливають на ініціацію чи рецидиви хвороби Грейвса і

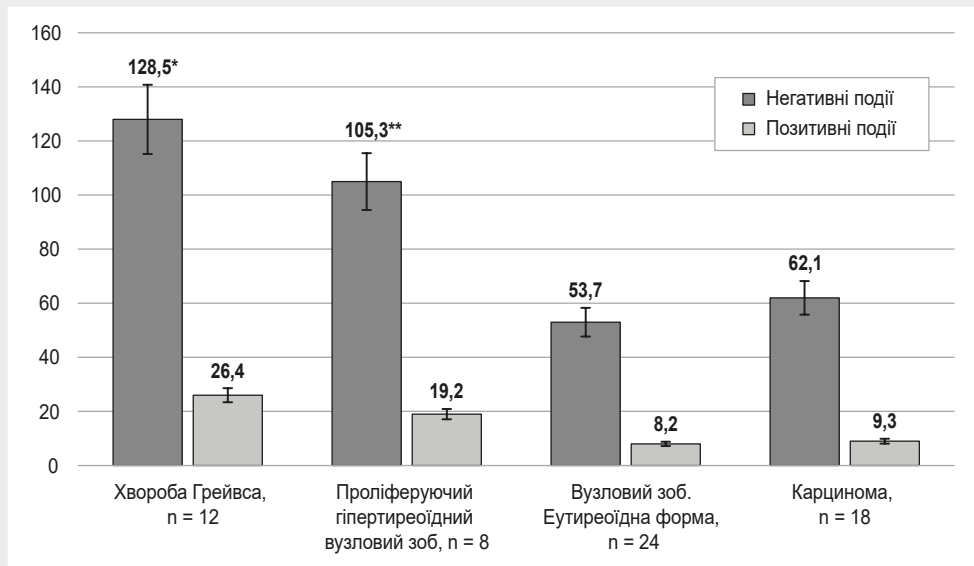


Рис. 1. Залежність хвороби щитоподібної залози від оцінки (в балах) пацієнтами життєвих подій, що трапилися з ними протягом попереднього року. *: достовірність відмінностей ($p < 0,05$) кількості негативних подій серед осіб, які мають хворобу Грейвса, порівняно з пацієнтами із вузловим еутиреоїдним зобом та тиреоїдною карциною; **: достовірність відмінностей ($p < 0,05$) кількості негативних подій серед осіб, які мають проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, порівняно з пацієнтами із вузловим еутиреоїдним зобом та тиреоїдною карциною.

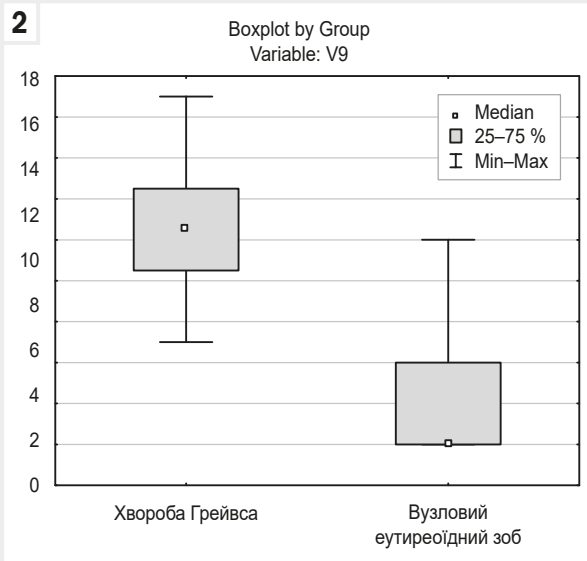


Рис. 2. Негативні події в осіб, які мають хворобу Грейвса, порівнюючи з пацієнтами з вузловим еутиреоїдним зобом.

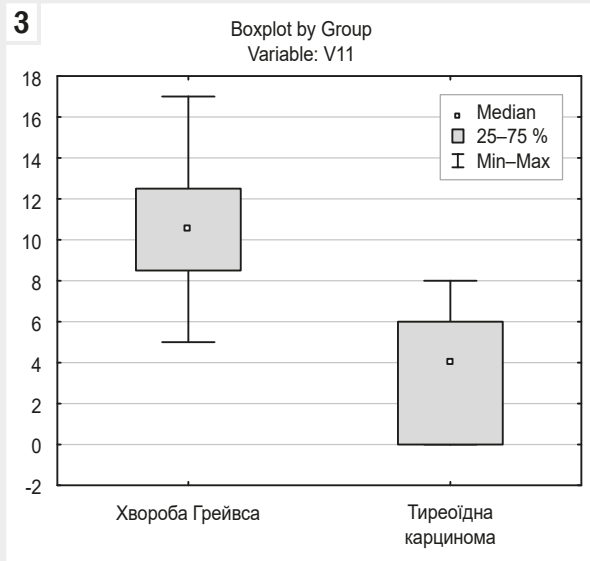


Рис. 3. Негативні події в обстежених, котрі мають хворобу Грейвса, порівняно з пацієнтами з тиреоїдною карциномою.

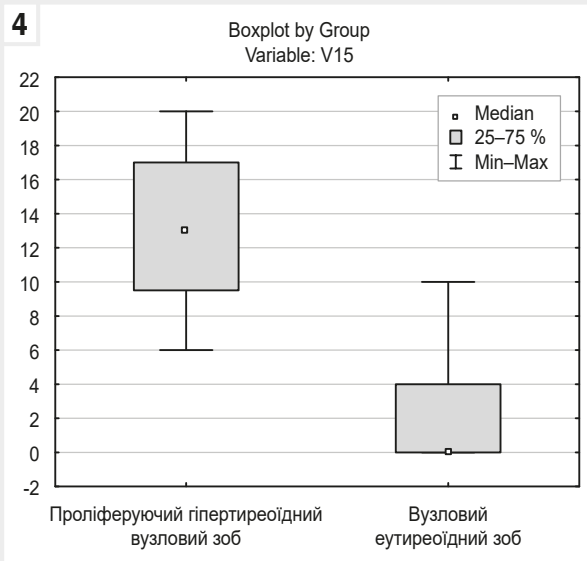


Рис. 4. Негативні події в осіб, які мають проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, порівняно з пацієнтами з вузловим еутиреоїдним зобом.

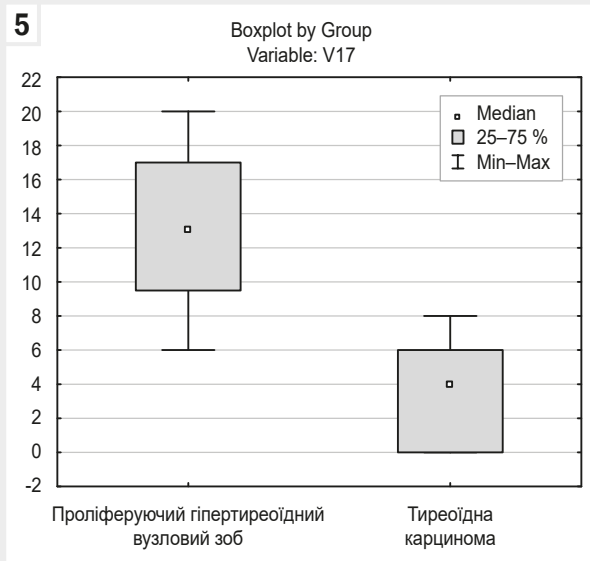


Рис. 5. Негативні події в осіб, котрі мають проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, порівнюючи з пацієнтами з тиреоїдною карциномою.

проліферуючого гіпертиреоїдного вузлового зоба, а також може бути пов'язаний із прогресуванням аутоімунних і проліферативних захворювань щитоподібної залози.

Обговорення

Стрес – потенційний каталізатор регуляції щитоподібної залози внаслідок перехресної взаємодії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібної осей. Стрес і вплив стресорів мотивують молекулярні меха-

нізми, що впливають на основні частини зворотного зв'язку гормональних осей [6, 7].

Дослідження, що здійснили, показали: гострий стрес і його наслідки найбільше впливають на функцію щитоподібної залози, спричиняючи хворобу Грейвса та гіпертиреоз при проліферуючому вузловому зобі. Стресорний стан пацієнтів оцінювали сумою балів негативних життєвих подій, що передують хворобі. У спостереженнях із клінічним і лабораторним гіпертиреозом при хворобі Грейвса ($128,0 \pm 2,3$ бала) та тиреотоксичному проліферуючому вузловому зобі ($105,0 \pm 1,7$ бала) пацієнти

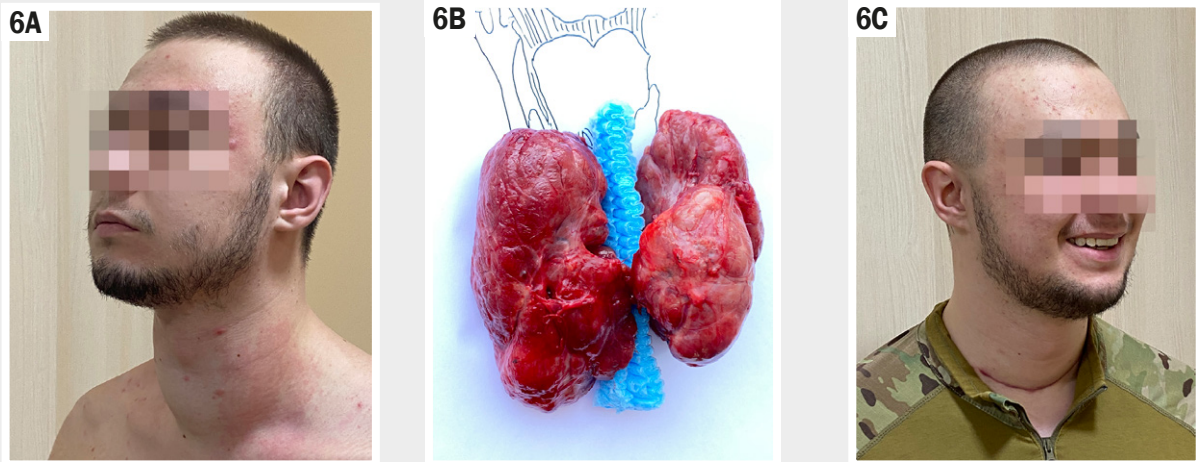


Рис. 6. Пацієнт Н., 29 років. Хвороба Грейвса. Важка форма тиреотоксикозу, резистентного до терапії, алергія до тиреостатиків. Тиреотоксична енцефалопатія. Макропрепарат: базедофікований зоб, що циркулярно охоплював трахею.

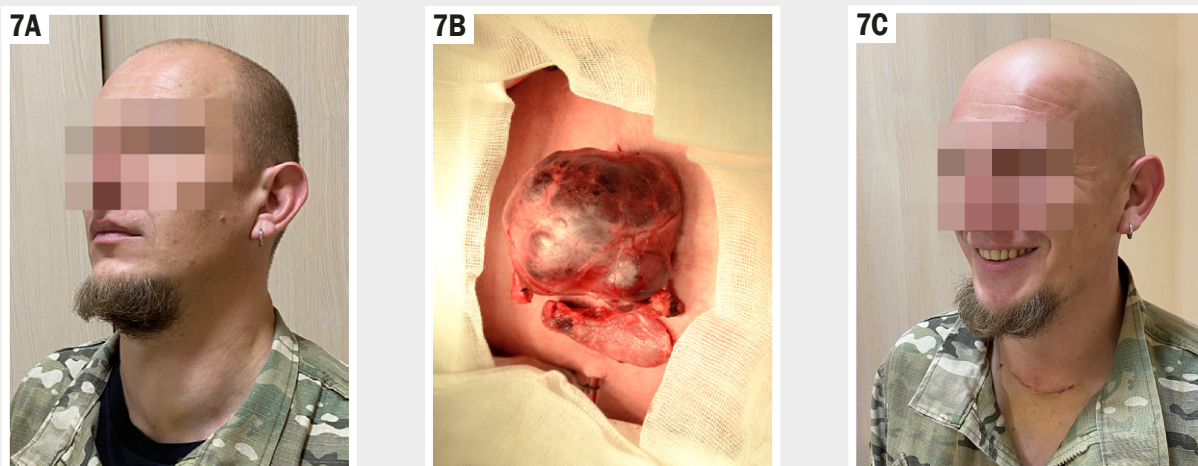


Рис. 7. Пацієнт М., 42 роки. Лівобічний вузловий зоб III ступеня на тлі хронічного тиреоїдиту. Токсична аденома. Тиреотоксикоз, тяжка форма. Макропрепарат: ліва доля щитоподібної залози представлена кістозно-колоїдним вузлом.

вдвічі частіше визначали негативні життєві події, ніж особи, яким показано оперативне втручання при еутиреїдному вузловому зобі ($53,0 \pm 0,7$ бала) та карциномі щитоподібної залози ($62,0 \pm 0,8$ бала).

Під час такого стану відбувається активація гіпофізарно-тиреїдної системи внаслідок впливу глюкокортикостероїдів на тиреїдний статус, активуються процеси поглинання, окиснення й органіфікації йоду в тироцитах, змінюється периферичний метаболізм тиреїдних гормонів (активація дейодиназ, зобна трансформація, гіпертиреоз).

Клінічно це виявляють за втратою, збільшенням маси тіла; з'являються проблеми з пам'яттю, концентрацією; виникає депресивний стан, що може призвести до зобної трансформації, гіпертиреозу, ініціації хвороби Грейвса. Світовий досвід військової медицини свідчить про вірогідне збільшення спостережень хвороби Грейвса у молодих людей, які перебувають у зоні збройного протистояння [1,3].

Під час тривалого хронічного стресу відбувається супресія гіпофізарно-тиреїдної системи. Вплив стресових гормонів

на імунокомпетентні клітини (диференціацію Т-хелперів) призводить до супресії клітинного імунітету, виникнення аутоімунних та проліферативних захворювань у людей, які мають генетичну схильність до них. Хронічний посттравматичний стресовий розлад – форма постійного життєвого стресу, що потенціює оксидативний стрес і прискорює клітинне старіння, може мати патогенетичну значущість у розвитку аутоімунних тиреопатій, проліферуючого вузлового зоба [6,7].

Зв'язок стресу і порушень регуляції щитоподібної залози не викликає сумнівів, однак залишається без відповіді питання про його вплив на тиреїдний канцерогенез. Збільшення захворюваності на тиреїдний рак у дорослих і дітей може мати патогенетичний зв'язок із підвищенням рівня стресу в сучасному суспільстві. Тривала секреція глюкокортикостероїдів під час стресу перешкоджає відповіді імунної системи, змінюючи цитокіни, викликаючи слабовиражене хронічне запалення, а також пригнічує функцію імунозахисних клітин. Хронічне запалення є фактором ризику, що пов'язаний із тиреїдною карциномою.

Роль аутоімунітету в канцерогенезі залишається предметом дискусій. Втім, виявлено епідеміологічний зв'язок між аутоімунним захворюванням щитоподібної залози та тиреоїдною карциномою. В пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом визначили вищу вразливість до папілярного раку щитоподібної залози, а в пацієнтів із раком щитоподібної залози спостерігають високу поширеність лімфоцитарної інфільтрації всередині щитоподібної залози та тиреоїдних аутоантитіл. Час і тривалість впливу конкретних хімічних речовин, що порушують функцію ендокринної системи, позначаються на розвитку, функції та проліферації щитоподібної залози, а отже можуть призводити до патології та, можливо, раку [6].

Дисбаланс гормонів щитоподібної залози, хронічне запалення та токсичні речовини – потенційні фактори ризику окиснювального стресу. Вільні радикали кисню можуть спричиняти пошкодження ДНК шляхом стимуляції шляхів мітоген-активованої протеїнкінази або фосфатидилінозитол-3-кінази та/або ядерного фактора κВ. Це призводить до генетичних мутацій, пов'язаних із тиреоїдною карциномою: RET/PTC, AKAP9-BRAF, NTRK1, RAAS, PIK3CA і PTEN [6].

Отже, стресові події в критичні періоди людського життя можуть впливати на нейроендокринну регуляцію, часто індукуючи соматичні зміни, зокрема ініціацію хвороби Грейвса, виникнення гіпертиреозу в зобно трансформованій щитоподібній залозі. Не виключеним є патогенетичний зв'язок тривалого хронічного стресу, гормонального дисбалансу з прогресією аутоімунних і проліферативних захворювань щитоподібної залози, участю в тиреоїдному онкогенезі. Дослідження стресорних патогенетичних механізмів може допомогти під час розроблення нових прогностичних і терапевтичних стратегій при захворюваннях щитоподібної залози.

Висновки

1. Стрес і негативні життєві події можуть бути тригерами порушення функції та виникнення захворювань щитоподібної залози.

2. Аналіз опитування пацієнтів перед операцією на щитоподібній залозі показав можливий зв'язок між гострим стресом, ініціацією гіпертиреозу при хворобі Грейвса та проліферуючим вузловим зобом. Пацієнти з хворобою Грейвса та гіпертиреїдним вузловим зобом вдвічі частіше визначали негативні життєві події перед початком захворювання порівняно з обстеженими з еутиреїдним вузловим зобом і тиреоїдною карциномою.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні стресорних патогенетичних механізмів і їхнього впливу на виникнення захворювань ендокринної системи, зокрема тиреоїдної патології, що може допомогти під час розроблення нових прогностичних і терапевтичних стратегій для населення України, яке постраждало внаслідок воєнних дій.

Відомості про авторів:

Усенко О. Ю., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України, м. Київ, академік Національної академії медичних наук України. ORCID ID: 0000-0001-8074-1666

Хоменко І. П., д-р мед. наук, професор каф. хірургії та судинної хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, член-кореспондент Національної академії медичних наук України.

ORCID ID: 0000-0002-8199-5083

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

ORCID ID: 0000-0003-0326-6421

Галочка І. П., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії та трансплантології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0005-4032-7651

Ковальчук О. І., лікар-інтерн, каф. хірургії та трансплантології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0008-6208-7398

Information about authors:

Usenko O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Khomenko I. P., MD, PhD, DSc, Professor 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 Transplantation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Halochka I. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery and Transplantation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kovalchuk O. I., MD, intern of the Department of Surgery and Transplantation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

- [1] Usenko OY, Khomenko IP, Kovalenko AE, Saliutin RV. [Stress and surgical diseases of thyroid gland in environment of the armed conflict (review of literature and own observations)]. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2022;89(3-4):73-80. doi: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.73.
- [2] Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, et al. Graves' disease and mental disorders. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;19:100207. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100207.
- [3] Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*. 1998;8(1):37-41. doi: 10.1089/thy.1998.8.37.
- [4] Usenko OY, Khomenko IP, Kovalenko AY, Halochka IP, Andreieshev SA, Saliutin RV, et al. [Surgical management of thyroid disease (Clinical and practical recommendations)]. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2022;89(9-10):41-82. doi: 10.26779/2522-1396.2022.9-10.41.
- [5] Sarason IG, Levine HM, Basham RB, Sarason BR. Assessing social support: The Social Support Questionnaire. *J Pers Soc Psychol*. 1983;44(1):127-39. doi: 10.1037/0022-3514.44.1.127.
- [6] Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):44-53. doi: 10.1159/000524477.
- [7] Barajas Galindo DE, Ramos Bachiller B, González Roza L, García Ruiz de Morales JM, Sánchez Lasheras F, González Arnáiz E, et al. Increased incidence of Graves' disease during the SARS-CoV2 pandemic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(5):730-7. doi: 10.1111/cen.14860.

До питання психодіагностики інтернет-залежності на тлі соціальної ізоляції та безпекової кризи

А. М. Столяренко ^{A,B,C,D,E,F}, А. Д. Городокін ^{*A,C,D,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

інтернет, адикція, інтернет-залежність, соціальна ізоляція.

Key words:

Internet, addiction, Internet addiction, social isolation.

Надійшла до редакції /
Received: 29.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 15.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 27.06.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
antongorodokin@gmail.com

Мета роботи – здійснити аналіз діагностичної інформативності тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг в умовах соціальної ізоляції та безпекової кризи в Україні.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на контингенті 120 респондентів вікової групи від 18 до 23 років, які є здобувачами вищої освіти та мають досвід постійного перебування в умовах соціальної ізоляції в Україні протягом 2020–2023 років. Розподіл контингенту за статтю симетричний. Метод дослідження – структуроване психологічне інтерв'ю (за структурою тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг; крім квантифікованої оцінки респонденту давали змогу надати відкриту відповідь і коментар).

Результати. Аналіз коректності запитань тесту на основі відкритих відповідей і коментарів респондентів дав змогу встановити низку проблем, що порушують коректність оцінювання: технічні анахронізми – випадки, коли запитання ґрунтується на застарілих технічних фактах, що кардинально змінилися з часу формулювання (здебільшого через появу мобільних пристроїв); соціальні анахронізми – випадки, коли запитання базується на упередженні щодо порушень соціального функціонування та соціального тиску на особу внаслідок користування мережею інтернет з боку її оточення; анахронізми інтроспекції – випадки, коли запитання ґрунтується на упередженні щодо егодистонності використання мережі інтернет; ситуативна некоректність – випадки, коли запитання втрачає коректність в умовах мотивованої соціальної ізоляції та/або зовнішньої небезпеки; неточності перекладу й адаптації – випадки, коли переклад запитань тесту українською призводить до неточності або викривлення сенсу оригінального запитання.

Висновки. Виявили 5 категорій проблем коректності тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг. Кожне з 20 запитань тесту проаналізували, враховуючи відкриті відповіді та коментарі, надані респондентами. У результаті визначили проблеми коректності, що пов'язані зі зміною технічної парадигми користування мережею інтернет, а також із соціально-культурологічними змінами, що відбулися за останні 25 років, ситуацією соціальної ізоляції та безпекової кризи, які суттєво змінюють контекст використання мережі інтернет. Це обґрунтовує необхідність ревізії та уточнення і власне явища інтернет-залежності, і методології його діагностики.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 37-42

On the issue of psychodiagnosis of Internet addiction against the background of social isolation and security crisis

A. M. Stoliarenko, A. D. Horodokin

Aim: to analyze the diagnostic informativeness of the Kimberly Young's Internet Addiction Test in the conditions of social isolation and security crisis in Ukraine.

Materials and methods. The study was conducted on a contingent of 120 respondents aged 18 to 23 students, who have an experience of permanent stay in conditions of social isolation in Ukraine during 2020–2023. The distribution of the contingent by gender was symmetrical. The research method is a structured psychological interview (according to the structure of Kimberly Young's Internet Addiction Test; in addition to the quantified assessment, the respondent was given the opportunity to provide an open answer and a comment).

Results. The analysis of the correctness of the test questions based on the open answers and comments of the respondents made it possible to establish a number of problems that violate the correctness of the assessment, namely: technical anachronisms – cases when the question is based on outdated technical facts that have changed radically since the time of formulation (mostly due to the appearance of mobile devices); social anachronisms – cases when the question is based on prejudice regarding violations of social functioning and social pressure on a person due to the use of the Internet by his social environment; introspection shift – cases when the questions are based on a prejudice about the negative evaluation of using the Internet; situational incorrectness – cases when the question loses its correctness in conditions of motivated social isolation and/or external danger; inaccuracies of translation and adaptation – cases when the translation of test questions into Ukrainian leads to inaccuracy or distortion of the meaning of the original question.

Conclusions. 5 categories of problems with the correctness of Kimberly Young's Internet Addiction Test have been identified. Each of the 20 questions of the test was analyzed on the basis of the respondents' open answers and the comments provided by them.

The existing problems of correctness related to the change in the technical paradigm of using the Internet were detected, as well as the socio-cultural changes that have occurred over the last 25 years, and with the situation of social isolation and security crisis, which significantly change the context of Internet use.

This necessitates the revision and clarification of both the phenomenon of Internet addiction itself and the methodology of its diagnosis.

Modern medical technology. 2023;(3):37-42

Інтернет-залежність – одна з найбільш суперечливих форм поведінкових адикцій. З одного боку, проблемне використання мережі інтернет добре досліджено й описано протягом перших десятиріч XXI сторіччя. Де-факто воно отримало статус психічного розладу, хоча діагноз інтернет-залежності ще офіційно не визнано в діагностичних посібниках, як-от DSM-5 або ICD-11, а концепція проблемного використання інтернету та його вплив на добробут людей є предметом постійних досліджень і клінічного інтересу. З іншого боку, протягом останніх років кардинальні зміни способу життя людей в розвинутих країнах зробили поширеність інтернет-залежності тотальною. Ця ситуація призводить до парадоксу: форма поведінки, яку визначають як патологічну (передусім через її вплив на міжособистісні зв'язки та соціальне функціонування), має майже абсолютну представленість, тим більше, відсутність цих патернів поведінки у сучасному суспільстві може мати навіть більший негативний вплив на соціальне функціонування та міжособистісні зв'язки, ніж їх наявність [1,2,3,4,5].

Основний інструмент діагностики інтернет-залежності в країнах Європи та США – тест інтернет-залежності Кімберлі Янг (Internet Addiction Test, IAT), розроблений у 1998 році. Тест орієнтований на виявлення надлишкової заклопотаності інтернетом; тенденції до збільшення часу, що особа проводить в мережі; спроб самостійно обмежити використання інтернету; змін настрою при обмеженому користуванні; втрати відчуття часу під час користування мережею; наявності загрози роботі або стосункам через використання інтернету; спроб приховати тривалість користування інтернетом, його використання як засобу регуляції настрою. Зазначимо, що підхід до використання мережі інтернет як до типової поведінкової адикції, застосований у тесті, 25 років потому здається дещо спрощеним [6,7].

Нині в Україні усталеним є використання перекладеної українською російськомовної адаптації тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг за авторством російського психолога В. А. Лоскутової (викладено в дисертації, 2004 р.). Цей факт додає до проблеми анахронічності тесту ще й комплекс відхилень від запитань англійського оригіналу внаслідок подвійного перекладу.

Хоча ще до соціальної ізоляції на тлі пандемії COVID-19 патерни поведінки, викладені в тесті, вже сприймалися як сумнівні в контексті психопатології, соціальна ізоляція 2020–2022 років кардинально змінила роль мережі інтернет у соціальному функціонуванні людей, змістивши «зловживання» мережею інтернет у бік соціальної норми. Період соціальної ізоляції в Україні не закінчився після полегшення умов каран-

тину, продовжився у 2022 році внаслідок адміністративних, інфраструктурних і безпекових обмежень і триває вже понад три роки. Користування мережею інтернет отримало ще й безпекову функцію, що реалізується на тлі тривоги внаслідок вітальної загрози [4].

Отже, для продовження дослідження проблеми інтернет-залежності необхідна ревізія діагностичних параметрів та аналіз шляху її трансформації на тлі динамічних змін суспільного життя в Україні та світі.

Мета роботи

Здійснити аналіз діагностичної інформативності тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг в умовах соціальної ізоляції та безпекової кризи в Україні.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на контингенті 120 респондентів вікової групи від 18 до 23 років, які є здобувачами вищої освіти (студенти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету) та мають досвід постійного перебування в умовах соціальної ізоляції в Україні протягом 2020–2023 років. Дані збирали у 2023 році.

Середній вік контингенту дослідження становив $20,8 \pm 2,4$ роки. Розподіл контингенту за статтю симетричний: 60 жінок, 60 чоловіків. Враховуючи мету дослідження, рандомізація та поділ контингенту на групи не передбачені.

Під час формування контингенту дослідження визначили критерії залучення та виключення. Критерії залучення: громадянство України; вік від 18 до 23 років; постійне перебування на території України у 2020–2023 рр.; здобуття вищої освіти у дистанційному форматі; вільне бажання бути респондентом у дослідженні. Критерії виключення (через імовірність викривлення результатів дослідження): наявність досвіду гострих психотравматичних ситуацій у контексті військової агресії; діагностований психічний або поведінковий розлад; приймання лікарських засобів із груп антидепресантів, нейролептиків, антиконвульсантів (включаючи габапентиніди). У дослідження не залучали осіб, які відмовлялися від участі або не давали згоди на використання даних, що отримані під час тестування.

Метод дослідження – структуроване психологічне інтерв'ю (за структурою тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг; крім квантифікованої оцінки респонденту давали змогу надати відкриту відповідь і коментар).

Результати

На основі структурованого психологічного інтерв'ю за структурою тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг проаналізували чинники, що впливають на кваліфікацію його запитань. Аналіз передбачав зіставлення схваленої адаптації тесту українською (В. А. Лоскутова, 2004) та англійського оригіналу (Internet Addiction Test, 1998), оцінювання відкритих відповідей і коментарів респондентів.

Аналіз коректності запитань тесту на основі відкритих відповідей і коментарів респондентів виявив низку проблем, що порушують коректність оцінювання.

А. Технічні анахронізми. Випадки, коли запитання базується на застарілих технічних фактах, що кардинально змінилися з часу формулювання (здебільшого через появу мобільних пристроїв): згадування комп'ютера як єдиного способу користування мережею інтернет; уявлення, що користування мережею відбувається в рамках чітко лімітованих сесій; уявлення, що користування мережею інтернет є окремим видом діяльності, яка виключає інші.

Б. Соціальні анахронізми. Випадки, коли запитання ґрунтується на упередженні щодо порушень соціального функціонування та соціального тиску на особу внаслідок користування мережею інтернет з боку її оточення: уявлення щодо негативного впливу користування мережею на ефективність праці та навчання без вказівки на дистанційний формат; уявлення щодо негативного впливу користування мережею на формування особистих відносин, не враховуючи об'єктивну соціальну ізоляцію; уявлення щодо незадоволення оточуючих часом, який особа проводить у мережі інтернет.

В. Анахронізми інтроспекції. Випадки, коли запитання базується на упередженні щодо егодистонності використання мережі інтернет: уявлення щодо спроб самообмеження використання мережі; уявлення щодо виникнення почуття провини через використання мережі інтернет.

Г. Ситуативна некоректність. Випадки, коли запитання втрачає коректність в умовах мотивованої соціальної ізоляції та/або зовнішньої небезпеки: уявлення щодо наявності доступу до позитивного досвіду та необмеженої діяльності в реальному житті, що є альтернативними до використання мережі інтернет; ігнорування можливості використання мережі як інструменту для отримання життєво важливої інформації або способу офіційного безпекового сповіщення.

Д. Неточності перекладу та адаптації. Випадки, коли переклад запитань тесту українською призводить до неточності або викривлення сенсу оригінального запитання.

Далі аналіз наводимо як аналітичне резюме відкритих відповідей і коментарів, наданих респондентами.

1. «Помічаєте, що проводите в онлайні більше часу, ніж мали намір?» (оригінальне запитання: «How often do you find that you stay on-line longer than you intended?»). Виявлені проблеми: А, В, Г.

Більшість, а саме 86 (71,7 %) респондентів відповіли, що не лімітують час використання мережі інтернет, передусім через необхідність мати постійний доступ до неї (особливо під час війни, зокрема для підтримання контакту з рідними та друзями; одержання важливих безпекових сповіщень;

моніторингу новин) та оскільки немає обставин, які потребують обмеження цього часу.

2. «Нехтуєте домашніми справами, щоб довше побродити в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do you neglect household chores to spend more time on-line?»). Виявлені проблеми: А.

На думку 47 (39,1 %) респондентів, виконання домашніх справ не заважає їм користуватися мережею інтернет завдяки мобільним пристроям, що дають змогу паралельно виконувати такі завдання, як прибирання та приготування їжі. Навіть у випадках, коли руки респондентів зайняті, вони можуть слухати аудіо- або дивитися відеотрансляції, – такий коментар надали 24 (20 %) респонденти.

3. «Віддаєте перевагу перебуванню в мережі, ніж інтимному спілкуванню з партнером?» (оригінальне запитання: «How often do you prefer the excitement of the Internet to intimacy with your partner?»). Виявлені проблеми: Г.

Для 48 (31,6 %) респондентів, котрі втратили можливість реального контакту з партнером під час війни (через внутрішнє переміщення, еміграцію або перебування партнера на військовій службі), інтимне спілкування стало можливим лише в контексті використання мережі інтернет (секстинг). Ці респонденти визначали неактуальність запитання.

4. «Заводите знайомства з користувачами інтернету, перебуваючи в онлайні?» (оригінальне запитання: «How often do you form new relationships with fellow on-line users?»). Виявлені проблеми: Б, Г.

Як зазначили ті респонденти, які не мали сталих романтичних стосунків до 2020 року, а це 41 (34,2 %) особа, користування сервісами знайомств у мережі Інтернет було основним способом призначити побачення. Починаючи з 2020 року, за коментарями 63 (52,5 %) респондентів, внаслідок карантинних обмежень онлайн знайомства стали єдиною можливою формою створення нових міжособистісних стосунків.

5. «Дратуєтесь через те, що оточуючі цікавляться кількістю часу, який Ви проводите в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do others in your life complain to you about the amount of time you spend on-line?»). Виявлені проблеми: Б.

Більшість (n = 67, 55,8 %) респондентів зазначили: оточуючі не ставлять запитань щодо часу, який присвячено мережі. У 45 (37,5 %) опитаних сімейне оточення ставилося з розумінням до тривалого користування мережею інтернет (як способу заспокоїтися та відволіктися) або навіть прямо просили дізнатися актуальні новини в мережі.

6. «Визначаєте, що перестали робити успіхи у навчанні чи роботі, оскільки надто багато часу проводите в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do your grades or schoolwork suffer because of the amount of time you spend on-line?»). Виявлені проблеми: Б.

На думку 89 (74,2 %) респондентів, питання є неактуальним через дистанційний формат освіти, що передбачає обов'язкове користування мережею інтернет у синхронному форматі. Щодо паралельного використання мережі для пошуку інформації для виконання навчальних або робочих завдань, 71 (59,2 %) респондентів визначили таку необхідність.

7. «Перевіряєте електронну пошту раніше, ніж зробите щось інше, більш необхідне?» (оригінальне запитання: «How

often do you check your email before something else that you need to do?»). Виявлені проблеми: А.

Взагалі не користуються електронною поштою 77 (64,1 %) респондентів, які віддають перевагу додаткам-месенджерам, що повністю дублюють функціонал сервісів електронної пошти. Щодо перевірки месенджерів, то вона відбувається паралельно з іншою діяльністю за допомогою мобільного пристрою.

8. «Визначаєте, що знижується продуктивність праці через захоплення інтернетом?» (оригінальне питання: «How often does your job performance or productivity suffer because of the Internet?»). Виявлені проблеми: Б.

Як вважають 74 (61,7 %) респонденти, їхня робоча продуктивність прямо залежить від того, чи захоплені вони виконанням робочих або навчальних завдань, що передбачають дистанційний формат виконання, прямо реалізуються через інтернет або потребують активного пошуку інформації в мережі. Щодо відволікання на сторонній контент, це дійсно було помітним для 89 (74,2 %) опитаних, але прямо не зазначено в запитанні.

9. «Займаєте оборонну позицію, коли Вас запитують, чим Ви займаєтеся в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do you become defensive or secretive when anyone asks you what you do on-line?»), в українському перекладі – «or secretive» – «або [позицію] приховування»). Виявлені проблеми: Б, В, Д.

Захисну позицію, якщо це питання задає романтичний партнер у контексті ревнощів, займають 29 (24,2 %) опитаних. Втім, якщо таке питання виникає поза наведеним контекстом, воно не спричиняє дискомфорт, а заохочує розповісти про свої інтереси або поділитися цікавою інформацією; це визначили 36 (30,0 %) респондентів.

10. «Блокуєте думки про ваше реальне життя, що турбують, думками про інтернет?» (оригінальне запитання: «How often do you block out disturbing thoughts about your life with soothing thoughts of the Internet?»). Виявлені проблеми: Г.

Для 106 (88,3 %) респондентів користування інтернетом стало єдиним способом відволіктися від тривожних думок під час війни. У перші місяці війни 85 (70,8 %) респондентів не використовували інтернет з рекреаційною метою (через втрату інтересу до типових онлайн-розваг), а лише перевіряли новини.

11. «З нетерпінням чекаєте на черговий вихід в Інтернет?» (оригінальне запитання: How often do you find yourself anticipating when you will go on-line again?; в перекладі українською – «How often do you find yourself?», тобто «Як часто Ви знаходите себе [в очікуванні]?»; крім того, до питання додано «з нетерпінням», а цього немає в оригіналі). Виявлені проблеми: Г, Д.

На думку 94 (78,3 %) респондентів, що питання є неактуальним через необмежений цілодобовий мобільний доступ до інтернету. У разі втрати такого доступу через технічні проблеми, очікування його відновлення дійсно є напруженим.

12. «Відчуваєте, що життя без інтернету нудне, порожнє і безрадісне?» (оригінальне запитання: «How often do you fear that life without the Internet would be boring, empty, and joyless?»; в перекладі українською – «How often do you fear that...», тобто «як часто ви боїтеся що [життя...].»). Виявлені проблеми: Д.

Обмеженість більшості способів для боротьби з нудьгою та недоступність багатьох видів активності, які раніше приносили радість та «наповнювали» життя, в умовах соціальної ізоляції визначили 55 (45,8 %) респондентів. Тому реалізація в мережі інтернет є безальтернативною. Крім того, в умовах війни період відсутності доступу до інтернету відчувається не як нудний, порожній або безрадісний, а як тривожний і безпорадний.

13. «Лається, кричить або іншим чином висловлює свою досаду, коли хтось намагається відвернути Вас від перебування в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do you snap, yell, or act annoyed if someone bothers you while you are on-line?»); в перекладі українською – «bothers» (турбує або відволікає) перекладено як «відвертає»). Виявлені проблеми: Б, Д.

Відповіді респондентів розділилися. Так, 65 (54,2 %) опитаних відповіли позитивно та надали коментарі, що спроби заборонити користування мережею для них є зазіханням на свободу, що неприпустиме для дорослої людини. Негативну відповідь дали 55 (45,8 %) респондентів і прокоментували, що сприйняли запитання як прохання відволіктися з боку оточуючих, на яке вони відповідають чемно та не дратуються.

14. «Нехтуєте сном, засиджуючись в інтернеті допізна?» (оригінальне запитання: «How often do you lose sleep due to late-night log-ins?»); в перекладі українською – «late-night log-ins» перекладено як «засиджуючись в інтернеті допізна», більш коректний переклад – «[через] входи до мережі пізно вночі»). Виявлені проблеми: Д.

У періоді соціальної ізоляції 71 (59,2 %) осіб мали суттєві зміни ритмів сну з відтермінуванням нічного сну. Цей факт пояснювали недостатньою фізичною активністю протягом дня і відсутністю необхідності рано прокидатися; у цей період використання інтернету було способом провести час вночі. З початком війни 118 (98,3 %) респондентів мали скарги на інтенсивну тривогу та безсоння (зокрема через нічні ракетні атаки), і тому інтернетом вони користувалися для моніторингу термінових новин.

15. «Думаєте, чим займетеся в інтернеті, перебуваючи в офлайн?» (оригінальне запитання: «How often do you feel preoccupied with the Internet when off-line, or fantasize about being on-line?»); в перекладі українською – «How often do you feel», тобто «як часто Ви відчуваєте, що», «preoccupied» («заклопотані») перекладено як «думаєте», далі – «fantasize» (фантазуєте)). Виявлені проблеми: Д.

На думку 76 (63,3 %) респондентів, у них немає необхідності розмірковувати над тим, чим зайнятися в мережі через наявність цілодобового мобільного доступу до інтернету. Опитані наголосили: якщо в них виникає бажання щось зробити онлайн, вони можуть зробити це негайно.

16. «Кажете собі: «ще хвилинку», сидячи в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do you find yourself saying “just a few more minutes” when on-line?»). Виявлені проблеми: А, Г.

Такі ситуації визначали 69 (57,5 %) респондентів, але лише тоді, коли час є обмеженим (перед виходом із дому, перед нічним сном, перед початком виконання певного завдання). Разом із тим, 48 (40,0 %) опитаних зазначили, що такі компроміси майже зникли в умовах соціальної ізоляції, коли зникла сувора регламентація часу.

17. «Зазнайте поразки у спробах скоротити час, що проводиться в онлайн?» (оригінальне запитання: «How often do you try to cut down the amount of time you spend on-line and fail?»). Виявлені проблеми: В.

Через відсутність уявлення щодо жодних лімітів використання мережі ніколи не мав спроб скоротити час користування інтернетом 51 (42,5 %) респондент.

18. «Намагаєтесь приховати кількість часу, який Ви проводите в мережі?» (оригінальне запитання: «How often do you try to hide how long you've been online?»). Виявлені проблеми: В.

Негативну відповідь дали 102 (85,0 %) респонденти, зазначивши, що не бачають сенсу у приховуванні цієї інформації, бо їхнє оточення, як і вони, має цілодобовий доступ до мережі.

19. «Замість того, щоб вибратися кудись із друзями, обираєте інтернет?» (оригінальне запитання: «How often do you choose to spend more time online over going out with others?»; в перекладі українською – «How often do you choose to spend more time online», тобто «Як часто Ви обираєте більше часу провести онлайн»). Виявлені проблеми: А, Б, Г, Д.

Умови соціальної ізоляції та безпекової кризи зробили неможливими чи суттєво ускладнили зустрічі з друзями для 58 (48,3 %) респондентів, тому запитання сприймається як некоректне. Крім того, 70 (58,3 %) опитаних зазначили, що мають чати в месенджерах або грають в онлайн відеоігри, де вони інтерактивно спілкуються з друзями у текстовому, аудіо- та відеоформаті.

20. «Відчуваєте депресію, пригніченість чи нервозність, будучи поза мережею і визначаєте, що цей стан проходить, як тільки ви опиняєтесь онлайн?» (оригінальне запитання: «How often do you feel depressed, moody, or nervous when you are off-line, which goes away once you are back online?»). Виявлені проблеми: Г.

Позитивну відповідь дали 92 (76,7 %) респонденти, які сприйняли це запитання в контексті технічних проблем із мережею при атаках на інфраструктуру (знеструмлення). У цьому контексті респонденти відчують небезпеку та безпорадність, зокрема через неможливість отримувати сповіщення та підтримувати контакти з рідними.

Обговорення

Аналіз запитань тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг в адаптації українською мовою демонструє множинні проблеми коректності, пов'язані і зі зміною технічної парадигми користування мережею, і соціально-культурологічними трансформаціями, що відбулися за останні 25 років. Окрема група порушень коректності – проблеми, пов'язані з ситуацією соціальної ізоляції та безпекової кризи, що суттєво змінюють контекст використання інтернету.

Резюмуючи аналіз, зазначимо: інтернет-залежність нині не є окремим варіантом аномальної поведінки – вона системно нормалізована. Такий висновок підтверджено в сучасних дослідженнях, де інтернет-залежність інтерпретують як «інструментальну форму соціальної взаємодії» [1], що відрізняється від поглядів, сформульованих на початку вивчення проблеми [6, 7].

Зауважимо, що сучасні дослідники вирізняють варіанти використання мережі інтернет в контингенті підлітків, що відповідають параметрам залежності [3].

Втім, патерни поведінки, що лежать в основі того феномена, який визначають як «надлишкове користування мережею інтернет», необхідно досліджувати в контексті саме індивідуальних стереотипів. Це відповідає результатам дослідження вітчизняних учених, де реєстрували випадки, коли використання мережі є коморбідним фактором, який ампліфікує поведінкові аномалії інших типів [2].

Ці висновки підтверджено в оглядах фахової літератури, що присвячені коморбідності інтернет-залежності та поведінкових розладів [5].

Висновки

Упродовж структурованого психологічного інтерв'ю за структурою тесту інтернет-залежності Кімберлі Янг (Internet Addiction Test, 1998) визначили 5 категорій проблем коректності. Кожне із 20 запитань тесту проаналізували, ґрунтуючись на відкритих відповідях респондентів і наданих ними коментарях. У результаті розрізняємо проблеми коректності:

- технічні анахронізми – випадки, коли запитання базується на застарілих технічних фактах, що кардинально змінилися з часу формулювання (запитання 1, 2, 16, 19);

- соціальні анахронізми – випадки, коли запитання ґрунтується на упередженні щодо порушень соціального функціонування та соціального тиску на особу внаслідок користування мережею інтернет з боку її оточення (запитання 4, 5, 6, 8, 9, 13);

- анахронізми інтроспекції – випадки, коли запитання базується на упередженні щодо егодистонності використання мережі інтернет (запитання 9, 17, 18);

- ситуативна некоректність – випадки, коли запитання втрачає коректність в умовах мотивованої соціальної ізоляції та/або зовнішньої небезпеки (запитання 1, 3, 4, 10, 11, 20);

- неточності перекладу й адаптації – випадки, коли переклад запитання тесту українською спричиняє неточність або викривлення сенсу оригінального запитання (запитання 9, 11, 12, 13, 14, 15).

Перспективи подальших досліджень. У контексті психодіагностики інтернет-залежності є чимало проблем коректності, що пов'язані зі зміною технічної парадигми користування інтернетом, а також соціально-культурологічними змінами, що відбулися за останні 25 років. Крім того, виникли проблеми, пов'язані з ситуацією соціальної ізоляції та безпекової кризи, що суттєво змінюють контекст використання мережі інтернет. Це обґрунтовує необхідність ревізії та уточнення і власне явища інтернет-залежності, і методології його діагностики.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патопластика психічних захворювань», держреєстрація № 0122U200819 (2022–2026).

Відомості про авторів:

Столяренко А. М., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0753-7367

Городокін А. Д., д-р філософії (PhD), асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7041-6683

Information about authors:






Stoliarenko A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General And Medical Psychology, Narcology And Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General And Medical Psychology, Narcology And Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- [1] Cerniglia L, Zoratto F, Cimino S, Laviola G, Ammaniti M, Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;76(Pt A):174-84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.024.
- [2] Chugunov VV, Gorodokin AD, Skripnik AS. Motivational patterns of internet-addiction in members of anonymous online communities. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii.* 2016;24(3):74-6.
- [3] Jorgenson AG, Hsiao RC, Yen CF. Internet Addiction and Other Behavioral Addictions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2016;25(3):509-20. doi: 10.1016/j.chc.2016.03.004.
- [4] Li YY, Sun Y, Meng SQ, Bao YP, Cheng JL, Chang XW, et al. Internet Addiction Increases in the General Population During COVID-19: Evidence From China. *Am J Addict.* 2021;30(4):389-97. doi: 10.1111/ajad.13156.
- [5] Weinstein A, Lejoyeux M. Internet addiction or excessive internet use. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010;36(5):277-83. doi: 10.3109/00952990.2010.491880.
- [6] Young KS. *Caught in the net: how to recognize the signs of internet addiction-and a winning strategy for recovery.* New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1998.
- [7] Young KS, de Abreu CN, editors. *Internet addiction: a handbook and guide to evaluation and treatment.* New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.

Варіанти, аномалії будови та розгалуження нервових корінців попереково-крижового відділу хребта: випадок з практики і світові надбання

О. С. Нехлопочин ^{1,A,C,D}, В. В. Вербов ^{1,B,E}, М. М. Лешко ^{2,C,E}, Є. В. Чешук ^{1,B,D}, І. М. Іванович ^{1,B,C}, Т. А. Малишева ^{*1,A,E,F}

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, ²Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» виконавчого органу Київської 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:

анатомія, варіанти та аномалії нервових корінців, попереково-крижовий відділ, диссектомія, клініка, ризики ускладнень.

Key words:

anatomy, spinal nerve roots, anatomic variation, anomalies, lumbosacral region, dissection, pathology, complications risks.

Надійшла до редакції / Received: 02.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 23.06.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** morpho.neuro@gmail.com

Мета роботи – аналіз особливостей клінічного перебігу аномалії / варіанта будови та розгалуження корінців спинного мозку (СМ) на рівні L5 і S1 тип I за класифікацією A. Neidre та I. MacNab з ретроспективним аналізом даних МРТ до операції щодо своєрідності розгалуження та топографії ходу корінців СМ. Висвітлити проблему доцільності зіставлення на етапі планування операції візуалізаційних ознак щодо наявності аномалії, які зумовлені анатомічним варіантом аномалії / варіантом будови та розгалуження корінців спинного мозку, та особливостей клінічної картини. Зіставити власні результати та світовий досвід діагностики, класифікації та особливостей виконання диссектомії залежно від індивідуальних характеристик будови анатомічних структур попереково-крижової ділянки хребта.

Результати. Наведено дані власного спостереження, де під час операції в пацієнтки вірогідно верифіковано аномалію / варіант будови та розгалуження корінців спинного мозку на рівні L5 і S1 тип I за класифікацією A. Neidre та I. MacNab, а саме щільний тяж, за структурними ознаками подібний до корінця, але значно більшого діаметра, що виходить з дурального простору на рівні верхньої третини дуги L5 і після виходу поділяється на дві частини. Тонший пучок, що за діаметром зіставний з нормальним корінцем, виходить з хребтового каналу через L5-S1 міжхребцевий отвір, а значно товщий пучок має хід, паралельний осі дурального мішка, та виходить з каналу крізь міжхребцевий отвір S1-S2.

Зіставлення зі світовими клінічними спостереженнями показало: незважаючи на важливе клінічне та практичне значення щодо хірургічних ризиків, низка питань залишається недостатньо вивченою, необхідні продовження дослідження та систематизація.

Висновки. Аномалії корінців попереково-крижової області (АКПКО) мають низку варіантів будови та розгалуження, що наведено в різних класифікаціях. Фахова спільнота за частотою та практичним застосуванням найбільш актуальною вважає класифікацію АКПКО, що розроблена в 1983 р. A. Neidre та I. MacNab, у 2013 р. доповнена S. M. Burke et al. Якщо зміни кісткових структур хребця достатньо легко діагностувати за допомогою сучасних візуалізаційних методів обстеження, то доопераційна діагностика АКПКО надскладна, а інформативність стандартного МРТ низька. Це підтверджено клінічним випадком, що описали. Дисонанс щодо виразної неврологічної симптоматики при відносно невеликій протрузії диска дає змогу потенційно передбачити наявність варіанта / аномалії будови корінців при плануванні диссектомії на рівні поперекового сегмента хребта. Найбільш інформативним методом діагностики АКПКО є МР-нейрографія. Серед радіологічних ознак АКПКО типу I валідними вважають такі: «кутову ознаку» (англ. corner sign); «симптом жирового півмісяця» (англ. fat crescent sign) і «паралельний знак» (англ. parallel sign). АКПКО верифікують переважно інтраопераційно за низкою характерних топографо-анатомічних ознак: атипичним розташуванням місця відходження корінця з площини твердої мозкової оболонки, «незвичайним» кутом відходження корінця, аж до прямого кута, технічними труднощами мобілізації корінця під час типової диссектомії на рівні поперекового сегмента хребта.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 43-52

Variations and anomalies in the structure and branching of lumbosacral spinal nerve roots: a case report and global insights

O. S. Nekhlopochny, V. V. Verbov, M. M. Leshko, Ye. V. Cheshuk, I. M. Ivanovych, T. A. Malysheva

Aim. The objective of this study is to analyze the clinical course of lumbosacral spinal nerve root anomalies / variants Type I according to the A. Neidre and I. MacNab's classification, along with a retrospective MRI data analysis before surgery, focusing on the unique branching and topography of the spinal nerve roots. Additionally, we aim to address the relevance of correlating preoperative visualized features with the presence of anatomical anomalies

attributed to these spinal nerve root variations, and their implications on the clinical presentation. Our study aims to compare our findings with the global diagnostic experience, classification, and specific aspects of performing discectomies based on individual anatomical characteristics of the lumbosacral region.

Results. We present data from our own observation, when during surgery, a probable verification of a Type I lumbosacral spinal nerve root anomaly / variation according to the A. Neidre and I. MacNab's classification was discovered in a patient. The anomaly appeared as a dense mass resembling a nerve root in the structural characteristics but with a significantly larger diameter. It emerged from the dural space at the level of the upper third of the L5 arch and then divided into two parts. A thinner bundle, comparable in diameter to a normal nerve root, exited through the L5-S1 intervertebral foramen, while a considerably thicker bundle followed a path parallel to the axis of the dural sac and exited through the S1-S2 intervertebral foramen.

Comparison with global clinical observations revealed that despite the significant clinical and surgical implications, several aspects of this anomaly remain poorly studied and require further exploration and systematization.

Conclusions. The lumbosacral nerve root anomalies (LSNRA) demonstrate a variety of structural variations and branching patterns, which are reflected in different classifications. Among the professional community, the classification of LSNRA, developed by A. Neidre and I. MacNab in 1983 and supplemented by S. M. Burke et al. in 2013, is recognized as the most relevant and frequently applied. While changes in vertebral bone structures can be easily diagnosed using modern imaging methods, preoperative diagnosis of LSNRA proves to be challenging, and the informativeness of standard MRI is limited, as confirmed by the clinical case presented. The dissonance between prominent neurological symptoms and relatively minor disc protrusion allows for the potential presence of a root variation/anomaly when planning the lumbar spine discectomy.

The most informative diagnostic method for LSNRA is MR neurography. Among the radiological signs of Type I lumbosacral nerve root anomalies, the following are considered valid: "corner sign", "fat crescent sign", and "parallel sign". The verification of LSNRA is predominantly intraoperatively based on a series of characteristic topographic-anatomical features, including atypical locations of the root's origin from the dural sac, "unusual" nerve root exit angle, even up to a right angle, and technical challenges in root mobilization during routine lumbar discectomy procedures.

Modern medical technology. 2023;(3):43-52

Дискектомія на рівні поперекового сегмента хребта – найпоширеніший вид хірургічного втручання при спінальній патології [1]. З часу перших повідомлень про вдало виконані видалення гриж міжхребцевих дисків (МХД) поперекового відділу, що наведені W. J. Mixter і J. S. Barr (1934 р., трансдуральний доступ) та J. G. Love (1939 р., доступ з медіальною тракцією дурального мішка), і донині методи хірургічних втручань постійно модифікуються [2,3].

Загальною тенденцією є мінімізація хірургічного доступу, що поряд із позитивними змінами, як-от зменшення ризиків інфекційно-запальних ускладнень, зниження інтенсивності болю в післяопераційному періоді, зменшення тривалості перебування в стаціонарі (а отже і вартості лікування) тощо, має певні ризики та технічні недоліки [4]. Основний негативний аспект малоінвазивних втручань – обмеження безпосередньої візуалізації анатомічних утворень, розташованих у зоні хірургічного поля [5].

Лімітований візуальний контроль потребує глибоких знань хірурга про взаємне розташування невральних та остео-лігаментозних структур хребетно-рухового сегмента (ХРС), адже окремі маніпуляції виконують, припускаючи, що анатомічна будова відповідає «типовому (найбільш поширеному) варіантові».

Проблема частково нівелюється адекватним передопераційним плануванням. Сучасні засоби візуалізації дають змогу заздалегідь врахувати особливості кісткової будови ХРС, розміри та локалізацію екструзії МХД, що буде видалений. Водночас рутинна МРТ має досить обмежені можливості щодо виявлення особливостей будови нервових корінців

поперекового відділу хребта, найчастіше аномалії виявляють лише інтраопераційно [6].

У вітчизняній фаховій літературі є дуже обмежені відомості щодо можливих варіантів аномалій корінців попереково-крижової області (АКПКО), частоти таких особливостей розвитку, а також їхнього впливу на тактику хірургічного втручання, можливі результати й ускладнення.

Мета роботи

Аналіз особливостей клінічного перебігу аномалії / варіанта будови та розгалуження корінців спинного мозку (СМ) на рівні L5 і S1 тип I за класифікацією A. Neidre та I. MacNab з ретроспективним аналізом даних МРТ до операції щодо своєрідності розгалуження та топографії ходу корінців СМ. Висвітлити проблему доцільності зіставлення на етапі планування операції візуалізаційних ознак щодо наявності аномалії, які зумовлені анатомічним варіантом аномалії / варіантом будови та розгалуження корінців спинного мозку, та особливостей клінічної картини. Зіставити власні результати та світовий досвід діагностики, класифікації та особливостей виконання дискектомії залежно від індивідуальних характеристик будови анатомічних структур попереково-крижової ділянки хребта.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 38 років звернулася за допомогою в ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України» зі скаргами на різко виражений постійний біль у лівій

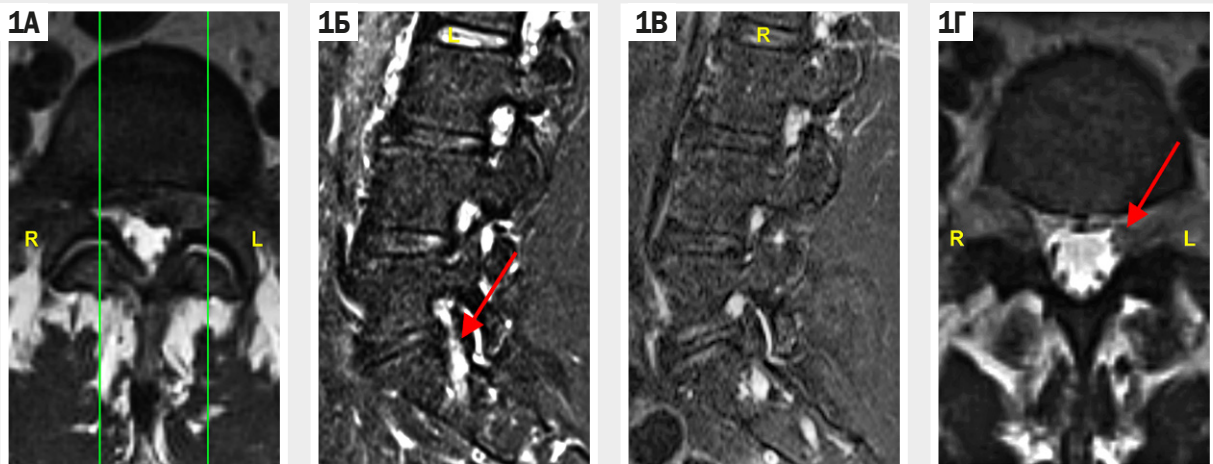


Рис. 1. МРТ випадку. **А:** сагітальний зріз на рівні L5-S1 МХД (T2В), вертикальні лінії відповідають проєкції сагітальних зрізів; **Б:** зліва; **В:** справа (STIR); **Г:** сагітальний зріз на рівні нижнього краю тіла L5 (T2В).



Рис. 2. А: інтраопераційна фотографія, етап після виконання розширеної фораміномії та видалення екструзії МХД; **Б:** схема ділянки люмбо-сакрального переходу. Жовтим пунктиром позначено зону, що відповідає фотографії, червоним контуром позначено ділянку кісткової фораміномії, дуги поперекових хребців напівпрозорі для поліпшення просторового уявлення (власна модифікована анатомічна схема).

нозі та помірний біль у верхніх відділах поперекової ділянки (проекція нирок). З анамнезу відомо, що біль у попереку епізодично турбував протягом тривалого часу, проте ефективно купірувався прийманням нестероїдних протизапальних засобів. Пацієнтку проконсультував уролог, патологія не виявлена.

Погіршення пацієнтки визначає протягом майже 2 місяців, коли поперековий біль став постійним і поступово почав іррадіювати в ліву ногу. Впродовж 3 тижнів отримала курс лікування під наглядом невролога. Втім, інтенсивність болючих відчуттів прогресувала. Пацієнтці виконали МРТ дослідження, направили на консультацію до нейрохірурга.

На час госпіталізації вогнищеві неврологічні симптоми не виявлені, рефлеksi верхніх кінцівок – S = D, колінні рефлеksi – S ≤ D, ахіллів зліва – немає. Патологічні підшовні рефлеksi не визначені. Гіпестезія в проєкції дерматомів L5 і S1 зліва. Сила в кінцівках збережена. Симптоми натягу негативні. Пересувається з опорою внаслідок вираженого болю, інтенсивність якого оцінює як 8 балів за шкалою Numerical Rating

Scale (NRS) [7]. На МРТ верифіковано секвестровану ліво-бічну парамедіальну екструзію L5-S1 міжхребцевого диска (рис. 1А). Пацієнтці призначена стандартна мікродискектомія.

Під час хірургічного втручання після фораміномії на рівні L5-S1 візуалізуються обриси дурального мішка, по латеральному краю якого визначили щільний білуватого кольору тяж, що нагадує нервовий корінець, але значно більшого діаметра, майже не рухливий (не зсувається медіально); це не дає змоги отримати стандартний доступ до міжхребцевого диска. Після розширення обсягу фораміномії встановлено: утворення, що виявили, відходить від твердої мозкової оболонки (ТМО) на рівні верхньої третини дуги L5 і після виходу поділяється на дві частини. Тонший пучок, що за діаметром відповідає нормальному корінцю цього рівня, виходить із хребтового каналу через L5-S1 міжхребцевий отвір, а значно більший за діаметром пучок проходить паралельно осі хребта та виходить із каналу через міжхребцевий отвір S1-S2. Незважаючи на доволі широку кісткову декомпресію,

цей більший пучок не вдалося мобілізувати медіально, тому дискотомію виконали через проміжок між корінцем та ТМО (рис. 2).

Наступного дня після хірургічного втручання пацієнтка визначила істотне (до 3 балів) зменшення інтенсивності больових відчуттів. Виписана зі стаціонара на 5 добу. Через 2 місяці під час контрольного огляду визначено, що розлади чуттів майже повністю регресували, сила в кінцівках – 5 балів, періодичні болючі відчуття в носі – на рівні 1–2 бали за NRS.

Під час детального ретроспективного аналізу МРТ (рис. 1) звернули увагу на низку особливостей:

1. У фронтальній проєкції аномалії не виявлені, оскільки зрізи виконано з проміжком 6 мм, корінці L5 і S1 не потрапляють у проєкцію візуалізації;

2. На аксіальних зрізах, що виконані на рівні МХД L5-S1, верифікація корінців істотно утруднена внаслідок екструзії диска (рис. 1А). На зрізі, що відповідає нижньому краю тіла L5, латеральніше ТМО визначено округле утворення, що, воєвидь, відповідає виявленому інтраопераційно аномальному S1 корінцю (рис. 1Г);

3. На сагітальних зрізах, що виконані в площині латеральних кишень хребетного каналу, зліва визначається тяж, який проходить від L5-S1 до S1-S2 міжхребцевих отворів. Його можна ретроспективно визначити як змінений корінець (рис. 1Б). Справа такої структури немає (рис. 1В).

4. Під час опису МРТ-обстеження пацієнтки радіологи діагностичного центру не виявили ці аномалії.

Обговорення

Варіанти й аномалії будови корінців попереково-крижового відділу хребта визначають як головну причину невдалих попереково-крижових дискотомій та інтраопераційних ушкоджень корінців [8].

Першим автором, який опублікував у 1949 р. достовірний клініко-анатомічний опис АКПКО, вважають С. Zagnoni [9]. Згодом у фаховій літературі регулярно наводили відомості про аналогічні випадки [10, 11]. Нині справжня частота таких аномалій у популяції не відома, а в нечисленних публікаціях, присвячених цій тематиці, наведено дуже суперечливі дані.

Haijiao W. et al. під час аналізу 376 МР-томограм пацієнтів, обстежених у зв'язку зі скаргами біль у попереку чи радикулярний біль, виявили аномалії в 65 випадках; це визначає поширеність на рівні 17,3 % [6]. В одному з цих випадків зареєстровано більш краніальне, ніж у нормі, відходження від ТМО корінця, у п'ятох випадках – більш каудальне, два випадки характеризувалися зрощенням корінців; у 57 пацієнтів зареєстровано роздвоєння корінців – і поодинокі, і множинні. Загалом виявили 98 роздвоєних корінців: у 43,9 % випадків роздвоєння відбувалося інтрафораміально, у 56,1 % – екстрафораміально.

Artico M. et al. у результаті аналізу даних комп'ютерної томографії та/або МРТ 1200 пацієнтів виявили лише 3 випадки аномалій будови корінців люмбосакральної області (відносна частота – 0,25 %). У всіх випадках визначили зрощення L5 і S1, у двох випадках на цьому фоні виявили вади розвитку кісткових структур [12]. Postacchini F. et al. визначили частоту

АКПКО на рівні 2,17 %, і кожен п'ятий випадок супроводжувався супутньою кістковою аномалією [13]. На підставі зібраного клінічного матеріалу автори розробили власну класифікацію аномалій. White J. G. et al., ґрунтуючись на аналізі 4726 операцій, що виконані протягом 25 років, повідомили про верифікацію 63 випадків аномалій (середня частота – 1,3 %) [14].

Найґрунтовнішим, на наш погляд, є дослідження 2010 року, опубліковане R. Lotan et al. [15]. На основі аналізу хірургічних втручань, що виконані протягом 6 років, встановлена частота аномалій на рівні 5,8 %. Зазначимо: незважаючи на широку варіативність наведених показників, ряд дослідників зробили висновок, що здебільшого подібні особливості розвитку мають безсимптомний перебіг, і їх не діагностують [15, 16, 17].

Механізм ембріологічних порушень, що викликають АКПКО, досі не встановлений, потребує наступного вивчення та систематизації. Показано, що вади розвитку, коли нервові корінці виходять більш каудально, ніж зазвичай або у близько прилеглих муфтах твердої мозкової оболонки, або у загальному нервовому стовбурі, виникають, імовірно, внаслідок дефекту міграції під час ембріогенезу та зазвичай однобічні [12]. Так, відомо, що спинний мозок на третьому місяці ембріогенезу простягається на повну довжину зародка, а спинномозкові нерви виходять із міжхребцевих отворів на рівні виходу їхніх корінців зі спинного мозку [18]. Протягом розвитку завдяки активному росту хребтового стовпа і ТМО спинний мозок поступово підіймається вище. При народженні він знаходиться на рівні третього поперекового хребця. Ця асиметрія росту призводить до того, що корінці спинно-мозкових нервів прямують косо вниз від своїх сегментів спинного мозку до відповідних міжхребцевих отворів. У дорослих спинний мозок закінчується на рівні другого – третього поперекового хребця, а тверда мозкова оболонка та субарахноїдальний простір продовжуються до рівня другого крижового хребця [19].

Поява корінців краніальніше зазвичай двобічна і, як припускають, пов'язана з аномальним їх відходженням від спинного мозку [13]. Встановлено також, що численні варіації анастомозів між корінцями можуть виявляти як сполучений пучок окремих нервових волокон або як повноцінне їх об'єднання з загальною стромальною архітектонікою оболонки нервового стовбура [20]. У понад 50 % випадків в аномалію залучаються корінці на рівні L5 і S1, вади розвитку S2 реєструють у третині випадків, аномалії інших корінців вкрай рідкісні. Множинні вади розвитку значно частіше визначають ліворуч, ніж праворуч.

Крім ізольованих АКПКО описано комбіновані вади, що включають аномалії будови хребта в поєднанні з особливостями топографії невральних структур попереково-крижової ділянки. Так, H. Kuroki та T. Nagai наводять випадок зрощення L5 і S1 корінців у пацієнтки зі spina bifida occulta. Аномалія встановлена інтраопераційно під час видалення секвестрованої грижі диска L5-S1 [21]. Okuwaki T. et al. описали зрощення L5-S1 на тлі дефекту дуги L5 з явищами вираженої радикулопатії, але взагалі без пролабування структур міжхребцевого диска [22]. Jokhi V. H. et al. описали клінічний випадок зрощення L4-L5 корінців у поєднанні з розщепленням дуги L5 і значним стенозом хребтового каналу [23]. Комбінацію зрощення L5-S1 корінців із двобічним спондилізом L5

описали T. Yilmaz et al. [8], a D. Davidson et al. виявили аналогічну аномалію будови корінців у поєднанні з дегенеративним спондилолістезом [24]. Навіть ретроспективний аналіз СКТ і МРТ не дав авторам змоги верифікувати особливості ходу та напрямку корінців у пацієнта. Комбінації спондилолістезу з аномалією будови нервових корінців на рівні L5-S1 виявили I. Pora et al., M. R. Rask et al. [25,26].

Спроби впорядкувати чималий спектр нестандартних варіантів будови та розташування корінців спричинили появу поодиноких класифікацій, що наведені у фаховій літературі. Перша система градації аномалій оприлюднена в 1962 році B. W. Cannon et al. [27]. На підставі власних спостережень і відомостей наукової літератури дослідники розрізняють 3 головні варіанти:

1. Корінці, що зрослися. При цьому типі два сусідні корінці відходять від ТМО єдиним нервовим стовбуром, після чого або безпосередньо одразу, або на певній відстані поділяються і залишають хребет через окремі міжхребцеві отвори. У низці випадків у межах хребетного каналу поділ не відбувається;

2. Анастомоз між корінцями. Зазвичай сполучна гілка відходить від корінця недалеко після виходу з ТМО і косо приєднується до корінця, що лежить нижче;

3. Поперечний напрям ходу корінця. Особливість такої аномалії – нижче, ніж у нормі відходження корінця від ТМО; внаслідок цього з останньої утворюється майже прямий кут. Корінець спрямований впоперек до виходу з міжхребцевого отвору.

У 1982 році F. Postacchini et al. опублікували власний варіант класифікації, розроблений на основі аналізу 46 випадків виявлених аномалій. Для цього автори проаналізували 2123 мієлограми. Розрізняли 5 варіантів [13]:

I. Один або кілька корінців виходять з апертур ТМО краніальніше, ніж типово;

II. Один із корінців відходить від ТМО каудальніше, ніж типово;

III. Через отвори твердої мозкової оболонки виходять два або більше нервових корінців;

IV. Два нервові корінці виходять із дурального мішка загальним нервовим стовбуром;

V. Анастомотична гілка з'єднує два нервові корінці екстратекально інтраканально.

Автори визначили, що в проаналізованій вибірці аномалії III та IV типів найпоширеніші, становлять майже 69 % від усіх виявлених вад розвитку.

Kadish L. J. і Simmons E. H. у 1984 році запропонували власну класифікацію АКПКО [28]. Враховуючи, що одне з джерел інформації під час розроблення системи розподілу й опису варіантів – результати аутопсії, розглядали й екстра-, й інтрадуральні особливості, на відміну від інших класифікацій. Автори розрізняли такі варіанти:

I. Інтрадуральний анастомоз між корінцями.

II. Аномальне відходження нервового корінця:

a. краніальніше від типового місця відходження;

b. каудальніше від типового місця відходження;

c. комбінація краніального та каудального відходження із залученням двох суміжних корінців;

d. зрослені нервові корінці.

III. Екстрадуральні анастомози між нервовими корінцями.

IV. Екстрадуральне розгалуження нервових корінців.

Визначили, що середня частота аномалій в аналізованій вибірці становила 14 %, найчастіше реєстрували зрощення корінців (варіант II d) та інтрадуральні анастомози (варіант I).

Найчастіше у практиці застосовують класифікацію, що розроблена в 1983 році A. Neidre та I. MacNab, доповнена у 2013 році S. M. Burke et al. (рис. 3) [16,29]. Автори розрізняють такі анатомічні варіанти:

1. Варіант 1 – корінці, що зрослися. За даними фахової літератури, це найбільш поширений тип аномалій. Зрощені корінці інтраканально поділяються і виходять через відповідні міжхребцеві отвори. Розрізняють два варіанти корінців, що зрослися: 1А – виходять із дурального мішка єдиним нервовим стовбуром, варіант 1Б – мають близькі зони виходу з дурального мішка, але в окремих муфтах;

2. Варіант 2 – надлишкові чи «подвоєні» корінці. В цьому разі два корінці виходять через один міжхребцевий отвір. Розрізняють варіант 2А, коли додаткового (нормального) корінця немає, й один міжхребцевий отвір залишається вільним, і 2Б, коли є додатковий корінець;

3. Варіант 3 – аномалії, що пов'язані з анастомозами між суміжними корінцями;

4. Варіант 4 – корінці, що зливаються. У цьому разі два корінці, що виходять окремо з дурального мішка, з'єднуються дистально, формуючи єдиний корінець, що виходить крізь міжхребцевий отвір.

Клінічна діагностика АКПКО надскладна, оскільки чітких ознак, що дають змогу її верифікувати, немає. Окремі дослідники вважають, що аномалії, варіанти форми та розгалуження корінців попереково-крижового відділу самі по собі не мають специфічних симптомів, їх виявляють тільки у разі дегенеративно-дистрофічних змін хребтово-рухового сегмента, що прогресують [12]. Втім, дисонанс щодо виразної неврологічної симптоматики при відносно невеликій протрузії диска дає змогу припустити наявність варіанта / аномалії будови корінців [30].

Показовим є дослідження, що здійснене R. Lotan et al. [15]. Порівнявши клінічну симптоматику 16 пацієнтів з аномаліями корінців попереково-крижового відділу та 32 хворих із грижами міжхребцевих дисків (у групу порівняння залучали, враховуючи стать, вік і рівень ураження), встановили: як основний прояв для аномалій характерніша кульгавість, а при грижах міжхребцевого диска перше місце в симптомокомплексі належить радикулопатіям (75 %).

Автори наголосили, що в жодному з 16 випадків до операції під час аналізу даних МРТ радіологи не верифікували аномалію. Taghipour M. et al. під час аналізу 22 випадків встановили, що неврологічний симптомокомплекс у 31,8 % хворих можна пояснити тільки основною патологією (грижею диска), а в 68,2 % пацієнтів саме вплив аномалії призводив до формування клінічної невідповідності [31]. Окремі дослідники пов'язують тяжкість клінічних проявів зі зменшенням мобільності корінців при АКПКО [17].

Системні дослідження й аналіз накопиченого матеріалу дали змогу виокремити дві основні клінічні ознаки, що дають змогу, хоч не підтвердити, але принаймні передбачити наяв-

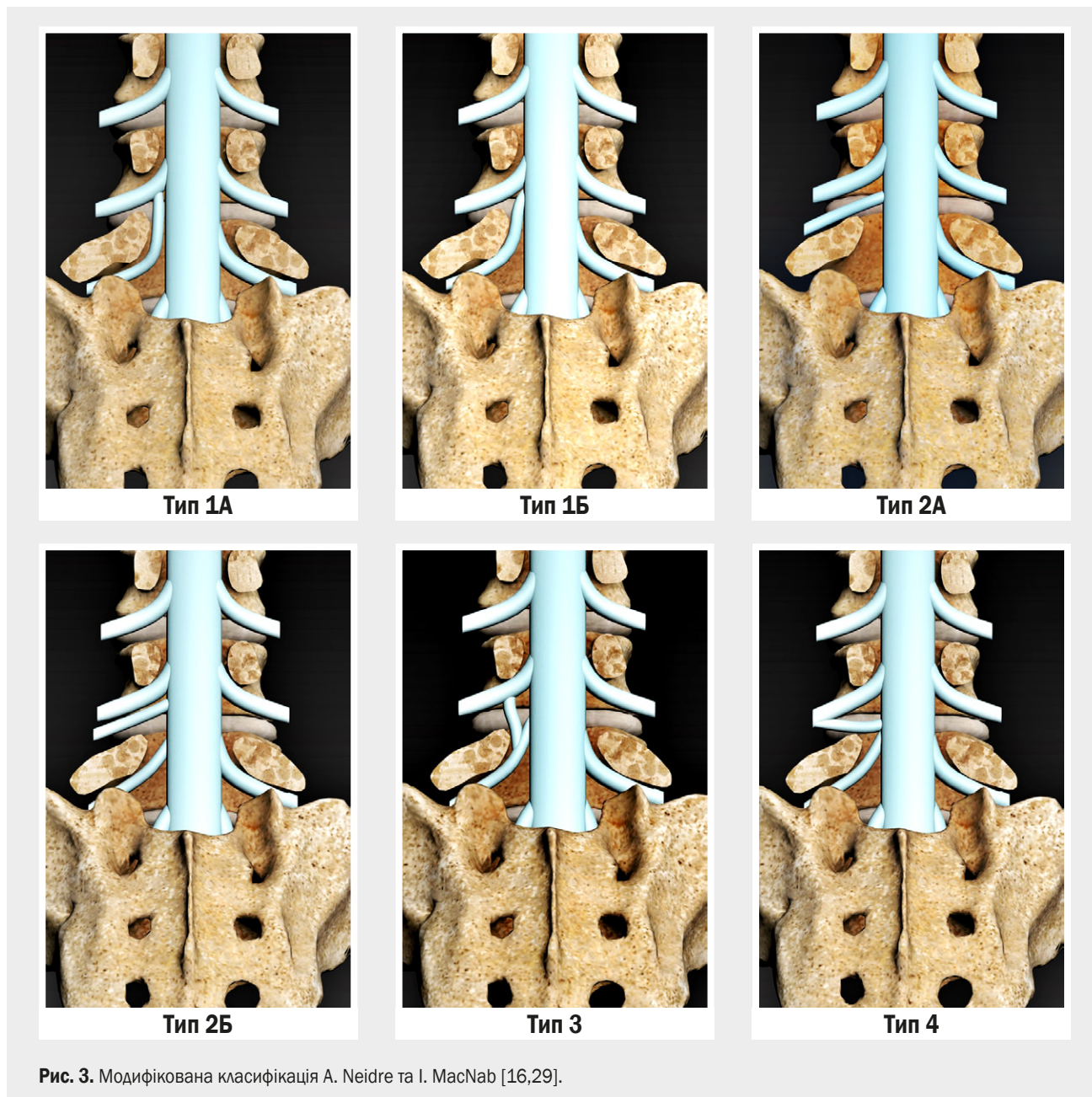


Рис. 3. Модифікована класифікація А. Neidre та І. MacNab [16,29].

ність аномалії. Це залучення двох суміжних дермотомів за наявності гризового випинання на одному рівні та негативний симптом Лассега в разі вираженої радикулопатії [21,31].

Аналізуючи особливості інструментальної діагностики аномалій корінців попереково-крижового відділу, треба зауважити, що мієлографія є найінформативнішим методом візуалізації [32].

Більшість наведених варіантів будови та систем класифікації аномалій розроблені на підставі аналізу мієлограм. На жаль, нині мієлографія є резервним методом діагностики і не має широкого клінічного застосування.

Стандартний метод виявлення АКПКО та диференціації аномалій від об'ємних утворень та інших патологічних процесів – МРТ. Встановили, що Т2-зважені зображення, виконані в коронарній проекції, є найкращим методом

визначення аномалій корінців. Подібно до мієлографії ця послідовність дає змогу візуалізувати вихід групи корінців від ТМО та їх хід надалі, а також співвідношення з ніжками дуг хребців відповідного рівня [33]. Однак окремі автори зазначають, що рутинно такі обстеження здійснюють рідко, а їхня інформативність обмежена значними проміжками між зрізами. Враховуючи, що абсолютна більшість аномалій припадає на L5 і S1 корінці, які внаслідок вигину люмбо-сакрального переходу ніколи не знаходяться в одній площині, їх одночасна візуалізація не можлива; це суттєво знижує інформативність дослідження [34]. Це притаманно і випадку, який ми описали: на жодному з фронтальних зрізів корінці L5 і S1 не визначено.

Наведена особливість визначає більшу інформативність сагітальних та аксіальних зрізів. Зважаючи на істотну різно-

манітність можливих АКПКО, універсальні МРТ-ознаки варіантів / аномалій досі не визначили. Щодо клінічного випадку, що описано, у фаховій літературі наведено кілька критеріїв, які дають змогу передбачити аномалію типу I за A. Neidre та I. MacNab. Так, С. Н. Kang et al. описали «симптом сагітального плеча» (англ. sagittal shoulder sign), який дослідники виявили в 90,9 % задокументованих інтраопераційних випадків попереково-крижових нервових корінців, що зрослися, скомпрометованих грижами міжхребцевих дисків [35]. Ознака може бути виявлена на парасагітальних T1-, T2-зважених або STIR МРТ-послідовностях і визначається як вертикальна структура, що з'єднує два суміжні нервові корінці, деформована відповідною протрузією або екструзією МХД. Симптом сагітального плеча ретроспективно встановили й у клінічному випадку, що навели (рис. 1Б).

Щодо аксіальних зрізів S. J. Song et al. пропонують три радіологічні ознаки АКПКО типу I, які, на думку авторів, найлегше верифікувати на T1-зважених зображеннях [36]. «Кутува ознака» (англ. corner sign) визначили як асиметрію вентролатеральної ділянки дурального мішка (рис. 1Г). Встановили, що ця ознака не є патогномонічною, можливе її виявлення і при епідуральному ліпоматозі та стенозі хребетного каналу. Імовірність виявлення при типі I аномалій на T1- і T2-зважених зображеннях становить 100,0 % і 14,7 % відповідно. «Симптом жирового півмісяця» (англ. fat crescent sign) визначають за гіперінтенсивною смужкою, що відповідає екстрадуральній жировій тканині, розташованій між аномальним нервовим корінцем та асиметричним дуральним мішком. Визначають на T1- і T2-зважених зображеннях у 67,7 % і 16,7 % випадків відповідно. «Паралельний знак» (англ. parallel sign) характеризує незвичайний напрям нервового корінця на рівні диска, що йде паралельно площині диска. Виявляють у 50,0 % випадків на T1-зважених, у 33,0 % – на T2-зважених зображеннях.

Всупереч усталеній думці, автори дослідження стверджують, що саме аксіальні зображення МРТ у T1-зваженому режимі найбільш інформативні під час оцінювання аномалій внаслідок інтенсивнішого контрасту між дуральним мішком та епідуральною клітковиною.

У клінічному випадку, що описали, нам вдалося виявити лише одну з названих ознак, оскільки T1 аксіальних послідовностей не було на нейровізуалізаційних сканах, що в більшості випадків є стандартом у вітчизняній МРТ діагностиці та показані в разі припущення про наявність диско-радикалярного конфлікту.

Незважаючи на високу інформативність, МРТ-діагностика має низку обмежень. У багатьох дослідженнях візуалізацію в оптимальних проєкціях та/або послідовностях не здійснюють, ба більше, внаслідок низької якості обстеження можливі хибнопозитивні результати.

Загалом у 9 із 10 випадків рутинна МРТ не дає змоги виявити АКПКО [34]. Для покращення візуалізаційних можливостей пропонують використовувати нестандартні проєкції сканування. Так, D. H. Neo et al. показали високу інформативність «косих» МРТ сканів (Oblique MRI) саме для виявлення АКПКО [37]. Втім, незважаючи на істотні переваги для діагностики низки патологічних станів, методику досі широко не застосовують [38].

Найінформативніший метод діагностики АКПКО – МР-нейрографія [39,40]. Перспективність застосування цього методу діагностики показано в роботах A. Sharma et al., H. Kuroki et al. [21,30]. На жаль, у вітчизняній практиці цей метод діагностики не поширений. Виявлено також, що, навіть коли є технічна можливість виконати МР-нейрографію, це обстеження призначають за певними показаннями, як-от у разі припущення про АКПКО, яке виникає під час аналізу клінічної картини та даних стандартних МРТ-обстежень.

Поперекова дискетомія завжди пов'язана з певними технічними особливостями, якщо є аномалії, оскільки рутинні маніпуляції ускладнені чи не можливі.

АКПКО верифікують передусім інтраопераційно, і це істотно підвищує ризик ятрогенних ускладнень. Матеріал диска може переміститися у вторинну аксіальну ділянку зрощеного корінця, внаслідок цього його екстракція зумовлює певні технічні труднощі, особливо під час ендоскопічного втручання. У низці випадків відсутність інформації про наявність АКПКО призводить до надмірної ретракції нервових структур при спробі виявити та видалити фрагмент секвестрованої грижі диска: визначають ятрогенні розриви ТМО, механічні пошкодження корінців аж до відриву. Крім того, аномалію можна помилково ідентифікувати як грижове випинання, що призводить до перетину корінця, оскільки здебільшого при інтраопераційно верифікованому корінці в ділянці МХД хірург не визначає навколишні структури як «потенційні нервові» утворення. Така ситуація може стати причиною незрозумілого неврологічного дефіциту після успішної, на думку хірурга, дискетомії [41].

Burke S. M. et al. визначили низку інтраопераційних ознак, що дають підстави припустити наявність аномалії на етапі доступу, тобто ще до повноцінної візуалізації: атипове розташування зони відходження корінця від ТМО, «незвичайний» кут відходження корінця, аж до прямого кута, труднощі при мобілізації корінця [16]. Ці ознаки підтверджують інші дослідники [24,35,42]. Крім того, відсутність або аномалія жовтої зв'язки в зоні втручання також потребує певної настороженості щодо АКПКО, проте ця ознака не мала широкого практичного підтвердження [16].

Результатом успішного втручання має бути видалення фрагмента диска, що компресує нервові структури, а також додаткова декомпресія внаслідок кісткової резекції, обсяг якої визначають індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

Техніку дискетомії, коли є аномалія корінців, що запропонована J. G. White et al., протягом тривалого часу вважали певним стандартом. Так, під час аналізу результатів хірургічного втручання в обсязі геміламінектомії та дискетомії хороший результат визначили лише в 30 % випадків, а виконання геміламінектомії з фасетектомією та резекцією дуги дало змогу, за даними дослідників, повністю відновити працездатність абсолютної більшості пацієнтів [14]. Ефективність такого підходу підтвердили M. Taghipour et al., R. Lotan et al. та інші дослідники [15,31].

Очевидний недолік такого підходу – надмірно велика кісткова резекція, що призводить у низці випадків до «ятрогенної нестабільності» хребта. Тому нині регламентований більш

індивідуалізований підхід. Так, у разі виявлення аномалії корінців інтраопераційно або при заздалегідь встановленому діагнозі рекомендована часткова фасетектомія в обсязі, що дає змогу переконливо візуалізувати скомпресований корінець. Коли така мобілізація не дає змоги виконати адекватну медіальну ретракцію, здійснюють додаткову краніо-медіальну кісткову декомпресію дурального мішка, що в більшості випадків сприяє підвищенню мобільності нервових структур і дає змогу змістити дуральний мішок разом із корінцем для безпечного видалення фрагментів диска. Якщо і ці маніпуляції не призводять до бажаного ефекту, вважають можливим виділення диска через аксиллярну ділянку, тобто між дуральним мішком і корінцем. Коли АКПКО верифіковано доопераційно, окремі автори вважають можливим видалення екструзії диска конрлатеральним доступом [12].

Один із перспективних методів запобігання ятрогенному ушкодженню нервових корінців – інтраопераційний нейромоніторинг. Так, у низці досліджень показано доволі високу чутливість методу при верифікації корінців під час поперекової дискотомії [43,44,45]. Зауважимо, що методика має досить обмежене застосування при рутинному видаленні грижі диска, а доцільність її широкого впровадження потребує наступних досліджень.

Результати поперекової дискотомії, коли є аномалія корінців, зазвичай характеризуються повільнішим регресом основних скарг [31]. У віддаленому періоді також визначили гірші результати [15]. Здебільшого пацієнти з АКПКО не задоволені результатами хірургічного втручання [12].

Зазначимо, що АКПКО мають важливе клінічне значення не лише під час планування та виконання поперекової дискотомії, – майже всі маніпуляції, виконані без достатнього візуального контролю нервових структур, пов'язані з ризиком ятрогенних ускладнень.

Причиною цього є саме нетипове розташування та/або індивідуальна топографія корінців поперекового відділу. Так, D. J. Shin et al. повідомляли про випадок ускладнення епідуральної блокади, що виникла саме внаслідокчасно недіагностованого АКПКО [46].

Висновки

1. Аномалії корінців попереково-крижової ділянки мають низку варіантів будови та розгалуження, що наведені в різних класифікаціях. Найактуальнішою і найчастіше застосовуваною на практиці є класифікація АКПКО, що розроблена в 1983 році A. Neidre та I. MacNab та доповнена в 2013 році S. M. Burke et al.

2. Якщо зміни кісткових структур хребця доволі легко діагностувати за допомогою сучасних візуалізаційних методів обстеження, то доопераційна діагностика АКПКО надскладна, а інформативність стандартного МРТ низька; це підтверджено клінічним випадком, що наведений. Дисонанс щодо виразної неврологічної симптоматики при відносно невеликій протрузії диска дає змогу потенційно передбачити наявність варіанта / аномалії будови корінців під час планування дискотомії на рівні поперекового сегмента хребта. Найінформативніший метод діагностики АКПКО – МР-нейрографія.

3. Серед радіологічних ознак АКПКО типу I валідними вважають такі: «кутова ознака» (англ. corner sign); «симптом жирового півмісяця» (англ. fat crescent sign) та «паралельний знак» (англ. parallel sign).

4. АКПКО верифікують переважно інтраопераційно за низкою характерних топографо-анатомічних ознак: атипичним розташуванням місця відходження корінця з площини ТМО, «незвичайним» кутом відходження корінця, аж до прямого кута, технічними труднощами мобілізації корінця при типовій дискотомії на рівні поперекового сегмента хребта.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити інноваційні малоінвазивні технології в хірургічному лікуванні дегенеративних нейрокомпресійних синдромів поперекового відділу хребта» – за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0122U000330 (2022–2024).

Відомості про авторів:

Нехлопочин О. С., PhD, старший науковий співробітник відділу спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1180-6881

Вербов В. В., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-3074-9915

Лешко М. М., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург, зав. відділенням нейрохірургії, КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» виконавчого органу КМР, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7467-5447

Чешук Є. В., лікар-нейрохірург відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-8063-2141

Іванович І. М., анестезіолог відділення інтенсивної терапії та анестезіології № 2, Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-6980-2816

Малишева Т. А., д-р мед. наук, начальник відділу нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-4071-8327

Information about the authors:

Nekhopochyn O. S., MD, PhD, Senior researcher of the Department of Spinal Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Verbov V. V., MD, PhD, Neurosurgeon of the Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Leshko M. M., MD, PhD, Head of the Neurosurgery Department, Oleksander Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Cheshuk Ye. V., MD, Neurosurgeon of the Department of Restorative Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ivanovych I. M., MD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Malysheva T. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department Neuropathomorphology, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

References

- [1] Blamoutier A. Surgical discectomy for lumbar disc herniation: surgical techniques. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(1 Suppl):S187-96. doi: 10.1016/j.otsr.2012.11.005.
- [2] Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the Intervertebral Disc with Involvement of the Spinal Canal. *NEJM.* 1934;211(5):210-5. doi: 10.1056/nejm193408022110506.
- [3] Love JG. Protruded Intervertebral Disc (Fibrocartilage): (Section of Orthopaedics and Section of Neurology). *Proc R Soc Med.* 1939;32(12):1697-721. doi: 10.1177/003591573903201244.
- [4] Simpson AK, Lightsey HM 4th, Xiong GX, Crawford AM, Minamide A, Schoenfeld AJ. Spinal endoscopy: evidence, techniques, global trends, and future projections. *Spine J.* 2022;22(1):64-74. doi: 10.1016/j.spinee.2021.07.004.
- [5] Webb J, Gottschalk L, Lee YP, Garfin S, Kim C. Surgeon Perceptions of Minimally Invasive Spine Surgery. *SAS J.* 2008;2(3):145. doi: 10.1016/S1935-9810(08)70032-X.
- [6] Haijiao W, Koti M, Smith FW, Wardlaw D. Diagnosis of lumbosacral nerve root anomalies by magnetic resonance imaging. *J Spinal Disord.* 2001;14(2):143-9. doi: 10.1097/00002517-200104000-00009.
- [7] Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain.* 2011;152(10):2399-404. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.005.
- [8] Yilmaz T, Turan Y, Gülşen I, Dalbayrak S. Co-occurrence of lumbar spondylolysis and lumbar disc herniation with lumbosacral nerve root anomaly. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2014;5(2):99-101. doi: 10.4103/0974-8237.139211.
- [9] Zagnoni C. Reperto di un tipo non conosciuto di anastomosi nervosa delle radici spinali. *Atti Soc Med Chir Padova.* 1949;27:48-52.
- [10] Ethelberg S, Rishede J. Malformation of lumbar spinal roots and sheaths in the causation of low backache and sciatica. *J Bone Joint Surg Br.* 1952;34-B(3):442-6. doi: 10.1302/0301-620X.34B3.442.
- [11] Deyerle Wm, May Vr Jr. Sciatica; etiology and treatment. *Clin Orthop.* 1954;4:166-79.
- [12] Artico M, Carloia S, Piacentini M, Ferretti G, Dazzi M, Franchitto S, et al. Conjoined lumbosacral nerve roots: observations on three cases and review of the literature. *Neurocirurgia (Astur).* 2006;17(1):54-9. doi: 10.1016/s1130-1473(06)70370-0.
- [13] Postacchini F, Urso S, Ferro L. Lumbosacral nerve-root anomalies. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(5):721-9. doi: 10.2106/00004623-198264050-00009.
- [14] White JG 3rd, Strait TA, Binkley JR, Hunter SE. Surgical treatment of 63 cases of conjoined nerve roots. *J Neurosurg.* 1982;56(1):114-7. doi: 10.3171/jns.1982.56.1.0114.
- [15] Lotan R, Al-Rashdi A, Yee A, Finkelstein J. Clinical features of conjoined lumbosacral nerve roots versus lumbar intervertebral disc herniations. *Eur Spine J.* 2010;19(7):1094-8. doi: 10.1007/s00586-010-1329-6.
- [16] Burke SM, Safain MG, Kryzanski J, Riesenburger RI. Nerve root anomalies: implications for transforaminal lumbar interbody fusion surgery and a review of the Neidre and Macnab classification system. *Neurosurg Focus.* 2013;35(2):E9. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1349.
- [17] Schmidt CK, Rustagi T, Alonso F, Loukas M, Chapman JR, Oskouian RJ, et al. Nerve root anomalies: making sense of a complicated literature. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(8):1261-73. doi: 10.1007/s00381-017-3457-3.
- [18] Sadler TW, Langman J. *Langman's medical embryology.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [19] Hashmi SS, van Staalduijn EK, Massoud TF. Anatomy of the Spinal Cord, Coverings, and Nerves. *Neuroimaging Clin N Am.* 2022;32(4):903-14. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.025.
- [20] Maiuri F, Gambardella A. Anomalies of the lumbosacral nerve roots. *Neuro Res.* 1989;11(3):130-5. doi: 10.1080/01616412.1989.11739877.
- [21] Kuroki H, Nagai T. Conjoined nerve root in a patient with lumbar disc herniation accompanied by a lumbosacral spine anomaly: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):82. doi: 10.1186/s13256-022-03749-1.
- [22] Okuwaki T, Kunogi J, Hasue M. Conjoined nerve roots associated with lumbosacral spine anomalies. A case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 1991;16(11):1347-9. doi: 10.1097/00007632-199111000-00018.
- [23] Jokhi VH, Ponde SV, Sonawane C, Bansal SS, Chavhan A. Conjoint Lumbosacral Nerve Root-A Case Report. *J Orthop Case Rep.* 2015;5(4):14-6. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.334.
- [24] Davidson D, Rowan R, Reilly C. Lumbosacral nerve root anomaly associated with spondylolisthesis in an adolescent: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(19):E718-21. doi: 10.1097/01.brs.0000232808.09107.f4.
- [25] Popa I, Poenaru DV, Oprea MD, Andrei D. Intraoperative conjoined lumbosacral nerve roots associated with spondylolisthesis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23 Suppl 1:S115-9. doi: 10.1007/s00590-013-1185-2.
- [26] Rask MR. Anomalous lumbosacral nerve roots associated with spondylolisthesis. *Surg Neurol.* 1977;8(2):139-40.
- [27] Cannon BW, Hunter SE, Picaza JA. Nerve-root anomalies in lumbar-disc surgery. *J Neurosurg.* 1962;19:208-14. doi: 10.3171/jns.1962.19.3.0208.
- [28] Kadish LJ, Simmons EH. Anomalies of the lumbosacral nerve roots. An anatomical investigation and myelographic study. *J Bone Joint Surg Br.* 1984;66(3):411-6. doi: 10.1302/0301-620X.66B3.6725353.
- [29] Neidre A, MacNab I. Anomalies of the lumbosacral nerve roots. Review of 16 cases and classification. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983;8(3):294-9. doi: 10.1097/00007632-198304000-00010.
- [30] Sharma A, Singh V, Agrawal R, Mangale N, Deepak P, Savla J, et al. Conjoint Nerve Root an Intraoperative Challenge in Minimally Invasive Tubular Discectomy. *Asian Spine J.* 2021;15(4):545-9. doi: 10.31616/asj.2020.0250.
- [31] Taghipour M, Razmkon A, Hosseini K. Conjoined lumbosacral nerve roots: analysis of cases diagnosed intraoperatively. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22(6):413-6. doi: 10.1097/BSD.0b013e31818f0a0.
- [32] Coughlin JR, Miller JD. Metrizamide myelography in conjoined lumbosacral nerve roots. *J Can Assoc Radiol.* 1983;34(1):23-5.
- [33] Gomez JG, Dickey JW, Bachow TB. Conjoined lumbosacral nerve roots. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;120(3-4):155-8. doi: 10.1007/BF02112035.
- [34] Oh CH, Park JS, Choi WS, Choi E, Ji GY. Radiological anatomical consideration of conjoined nerve root with a case review. *Anat Cell Biol.* 2013;46(4):291-5. doi: 10.5115/acb.2013.46.4.291.
- [35] Kang CH, Shin MJ, Kim SM, Lee SH, Kim HK, Ryu JA, et al. Conjoined lumbosacral nerve roots compromised by disk herniation: sagittal shoulder sign for the preoperative diagnosis. *Skeletal Radiol.* 2008;37(3):225-31. doi: 10.1007/s00256-007-0421-4.
- [36] Song SJ, Lee JW, Choi JY, Hong SH, Kim NR, Kim KJ, et al. Imaging features suggestive of a conjoined nerve root on routine axial MRI. *Skeletal Radiol.* 2008;37(2):133-8. doi: 10.1007/s00256-007-0403-6.
- [37] Heo DH, Kim SW, Chang HH, Park CK. Usefulness of Oblique Lumbar Magnetic Resonance Imaging for Nerve Root Anomalies and Extraforaminal Entrapment Lesions. *Asian Spine J.* 2018;12(3):423-7. doi: 10.4184/asj.2018.12.3.423.
- [38] Heo DH, Lee MS, Sheen SH, Cho SM, Cho YJ, Oh SM. Simple oblique lumbar magnetic resonance imaging technique and its diagnostic value for extraforaminal disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(22):2419-23. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b96187.
- [39] Chhabra A, Madhuranthakam AJ, Andreisek G. Magnetic resonance neurography: current perspectives and literature review. *Eur Radiol.* 2018;28(2):698-707. doi: 10.1007/s00330-017-4976-8.
- [40] Engar C, Wadhwa V, Weinberg B, Chhabra A. Conjoined lumbosacral nerve roots: direct demonstration on MR neurography. *Clin Imaging.* 2014;38(6):892-4. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.07.009.
- [41] Peyster RG, Teplick JG, Haskin ME. Computed tomography of lumbosacral conjoined nerve root anomalies. Potential cause of false-positive reading for herniated nucleus pulposus. *Spine (Phila Pa 1976).* 1985;10(4):331-7. doi: 10.1097/00007632-198505000-00008.
- [42] Maiuri F, Gangemi M, Gambardella A. Anatomical and radiological variations of the lumbar dural sac and nerve root sheaths. *Clin Neurol Neurosurg.* 1990;92(3):203-13. doi: 10.1016/0303-8467(90)90022-w.
- [43] Bosnjak R, Makovec M. Neurophysiological monitoring of S1 root function during microsurgical posterior discectomy using H-reflex and spinal nerve root potentials. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(4):423-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b9654f.

- [44] Macdonald DB, Stigsby B, Al Homoud I, Abalkhail T, Mokeem A. Utility of motor evoked potentials for intraoperative nerve root monitoring. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(2):118-25. doi: 10.1097/WNP.0b013e31824ceeaf.
- [45] Makovec M, Benedicic M, Bosnjak R. H wave and spinal root potentials in neuromonitoring of S1 root function during evacuation of herniated disc: preliminary results. *Croat Med J.* 2006;47(2):298-304.
- [46] Shin DJ, Lee YS, Choi E, Yi JS. Nerve root anomaly as a cause of unexpected outcomes of epidural steroid injections in lumbar radiculopathy: A case report. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2022;35(5):971-6. doi: 10.3233/BMR-210226.

Clinical cases of tattoo-associated dermatoses

H. I. Makurina ^{A,E,F}, L. O. Cherneda ^{*B,C,D}, O. S. Dolia ^{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

Ключові слова:

тату-асоційовані дерматози, алергічна реакція, гранулематозне запалення, патогістологічне дослідження.

Key words:

tattoo-associated dermatoses, allergic reaction, granulomatous inflammation, pathohistological examination.

Надійшла до редакції / Received: 08.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 27.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 04.07.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** lillia271212@gmail.com

The aim of the work is to analyze clinical cases of tattoo-associated skin reactions as an example of the algorithm of differential diagnosis of dermatoses of this group.

Materials and methods. The personal observation of two clinical cases related to tattooing for aesthetic reasons and the appearance of a pathological reaction on the skin after the introduction of dyes is described. In addition to the visual assessment of the clinical picture, the final confirmation of the diagnosis was based on pathohistological examination.

Results. Variability of clinical manifestations associated with tattooing is presented. The first clinical case is represented by the symmetrical appearance of a rash in the form of small papules up to 0.3–0.4 cm in diameter with clear borders, pink in color, and rounded in shape in the area of the eyebrows after their tattooing. Morphologically, the effect of black pigment on the skin in this case is represented by non-specific granulomatous inflammation. The second clinical case is characterized by the appearance of a plaque with hyperkeratosis phenomena and subjective complaints of slight itching at the site of red tattoo dye injection. Pathohistological examination indicated dermatitis of the mixed group (lichenoid interface and granulomatous), which is most correspond to an allergic reaction to tattoo pigment.

Conclusions. The increase in the number of patients with tattoos requires a wider consideration of the complications that can be provoked by the artificial injection of dyes into the skin. Despite the advantage of allergic complications after tattooing, the risk of systemic diseases should raise the level of vigilance of practicing physicians regarding the timely diagnosis of sarcoidosis or aggressive neoplasia. The pathohistological examination is the “gold standard” for the final verification of complications after the artificial injection of pigment into the skin.

Modern medical technology. 2023;(3):53-57

Клінічні випадки тату-асоційованих дерматозів

Г. І. Макуріна, Л. О. Чернеда, О. С. Доля

Мета роботи – аналіз клінічних випадків тату-асоційованих реакцій шкіри як приклад алгоритму диференційної діагностики дерматозів цієї групи.

Матеріали та методи. Описано власні спостереження за двома клінічними випадками, що пов'язані з татуванням з естетичних міркувань і виникненням патологічної реакції на шкірі після введення барвників. Здійснили візуальне оцінювання клінічної картини, але остаточне підтвердження діагнозу ґрунтувалося на патогістологічному дослідженні.

Результати. Наведено варіабельність клінічних проявів, що асоційовані з татуванням. Перший клінічний кейс представлений симетричною появою висипу – дрібних (до 0,3–0,4 см у діаметрі) папул з чіткими межами, рожевого кольору, округлої форми в ділянці брів після татуажу. Морфологічно вплив чорного пігменту на шкіру в цьому випадку визначили як неспецифічне гранулематозне запалення.

Для другого клінічного випадку характерні виникнення бляшки з явищами гіперкератозу та суб'єктивні скарги на незначний свербіж у місці введення барвника (тату червоного кольору). За результатами патогістологічного дослідження визначили дерматит змішаної групи (ліхеноїд-інтерфейс і гранулематозний), що найбільше відповідає алергічній реакції на тату-пігмент.

Висновки. Збільшення кількості пацієнтів із татуваннями потребують ширшого вивчення ускладнень, що можуть бути спричинені штучним введенням барвників у шкіру.

Незважаючи на переважання кількості випадків алергічних ускладнень після татуажу, ризик системних захворювань має підвищувати рівень настороженості практичних лікарів щодо вчасної діагностики саркоїдозу або агресивних неоплазій. Патогістологічне дослідження є «золотим стандартом» остаточної верифікації ускладнень після штучного введення пігменту в шкіру.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 53-57

Among young and middle-aged people, skin tattooing does not lose its relevance both to correct aesthetic defects and to satisfy the need for self-identification. The nature of the artistic images and color scheme that can be found as a result of the procedure is quite individual and depend on the patient's personal preferences. Statistics on the number of people with tattoos vary widely. Thus, 36 % of US residents between 18 and 29 years old have at least one image on their body, in Great Britain this figure is 35 % for the age cohort older than 30 years [1]. There are no official statistical data in Ukraine, so it is difficult to objectively assess the situation.

But some conditions go beyond the scope of aesthetics, being beyond the competence of the medical field. First of all, this is due to an increase in the number of reports of altered skin reactivity to the injection of dyes into the skin. It is worth noting that the clinical picture of tattoo-associated dermatoses is not always specific, because it depends on many factors: the quality of the chemical composition of inks, the conditions of the procedure, genetic predisposition, and individual characteristics of the patient's body. The prevalence of adverse reactions to ink injection can range from 0.02 % to 1.10 %, depending on the sample and the tasks set in the studies [2]. The phenomena of hypersensitivity to red pigment-containing components, derivatives of mercury, and other metals, causing allergic reactions with a combination of dermal, mainly histiocytic infiltrates are most often described in literary sources [3,4]. Reactions to black dyes due to the following components are no less rare: polycyclic hydrocarbons, iron oxide, or phenols [5]. At the same time, to obtain a more contrasting color, hair dye with a rather powerful allergen – paraphenylenediamine is added to the black henna pigment [6]. But this is only the tip of the iceberg because dyes of other color gamuts can also be clinically represented by the appearance of abnormal efflorescences on the skin [7,8,9].

Aim

This work aims to analyze clinical cases of tattoo-associated skin reactions as an example of the algorithm for differential diagnosis of dermatoses in this group.

Materials and methods

Personal observations of two clinical cases related retrospectively to tattooing for aesthetic reasons and the appearance of a pathological reaction on the skin after the introduction of dyes are described.

Examination and diagnostic search took place at the departments of dermatovenerology and cosmetology with a course in dermatovenerology and aesthetic medicine and general surgery and postgraduate surgical education of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

In addition to the visual assessment of the clinical picture, the final confirmation of the diagnosis was based on a pathohistological examination, which was carried out in the CSD medical laboratory.

Results

Clinical case 1. Patient A. was born in 1980 and turned to a dermatovenerologist with complaints about the presence of a symmetrical rash on the skin within both eyebrows. According to the patient, this reaction occurred 2–3 months after the last tattoo. She noted that she had been doing this procedure for several years, but she had not observed a similar reaction before. Subjectively, apart from aesthetic discomfort, there were no complaints. The clinical picture is represented by small papules up to 0.3–0.4 cm in diameter with clear borders, pink color, and rounded shape (*Fig. 1*).

At the same time, the localization of efflorescences did not go beyond staining with a black dye, which led to the idea of a direct reaction to the pigment.

To establish the final diagnosis and further diagnostic and therapeutic treatment, a punch biopsy of the most elevated and infiltrated element was performed. The histological picture is presented in *Fig. 2*.

The pathohistological conclusion from all this can be done next: densely located non-caseating granulomas consisting of epithelioid histiocytes and multinucleated cells of the Pirogov–Langhans type are observed in the superficial layers of the dermis. Lymphocytic infiltrate with perifocal fibrosis and accumulation of black pigment is observed around the granulomas. Thus, the morphological picture corresponds to a fragment of skin with nonspecific granulomatous inflammation, probably as a manifestation of a reaction to a tattoo.

Clinical case 2. Patient M., was born in 2002 and turned to a surgeon because of resistant neoplasms on the skin of the outer surface of the right forearm, which appeared 3 months after the tattooing. The clinical situation is similar to the first case: a clear localization of the rash within the part of the tattoo image, but it is already red in color. Subjectively, the patient reported intermittent itching within the rash, but in general, the most alarming symptom for her was an increase in the size of this focus against the background of cancerophobic thoughts. Clinically, the rash is represented by a papule that rises above the level of the skin, on the surface of which there are hyperkeratosis phenomena, which are located along the “arrow” in the image of the tattoo (*Fig. 3*).

Such “deformation” of the tattoo hurt the psycho-emotional state of the patient. For treatment, she took antihistamines by herself in short courses with partially positive dynamics. The lack of the desired effect and the appearance of new elements of the rash prompted the woman to turn to specialists. Taking into account the concern about the disease with lymphoproliferative potential, and the possible occurrence of sarcoid-like reactions, and to establish the final diagnosis, a dermatoscopic examination (*Fig. 4*) was performed and a morphological study of the pathological foci was recommended.

Taking into account their size and the possible subsequent aesthetically unsatisfactory result from punch-removal with a small diameter, the consent, and desire of the patient regarding the removal method, complete excisional biopsy of the part of the tattoo with a red dye was recommended (*Fig. 5*).

Microscopic description of the removed skin area: Epidermis with orthohyperkeratosis, focal papillomatosis, expressed irregular acanthosis, moderate diffuse spongiosis, varying from mild to

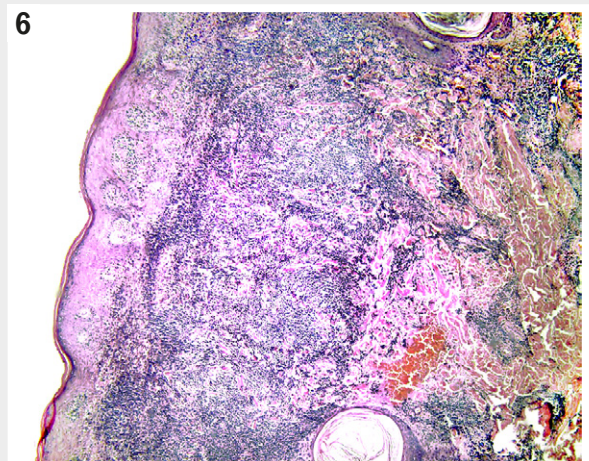
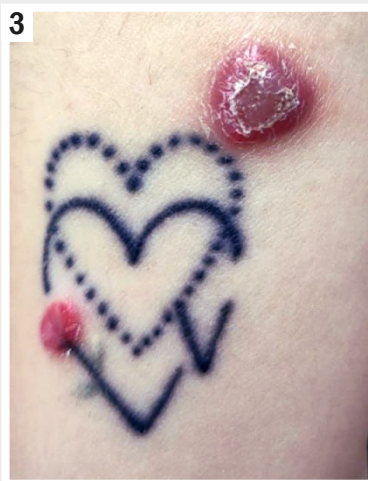
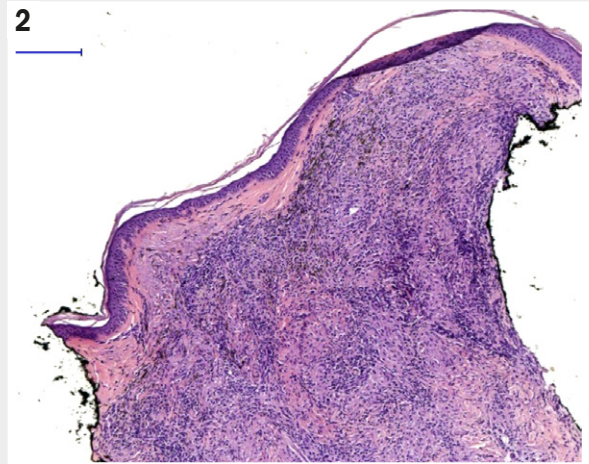


Fig. 1. Elements of a rash within the eyebrows after tattooing.

Fig. 2. Morphological picture of the lesion affected by the tattoo of the clinical case 1.

Fig. 3. Clinical picture of the new lesion within the tattoo.

Fig. 4. Dermatoscopy of lesions in clinical case 2.

Fig. 5. The result of the excisional biopsy of a part of the tattoo with red pigment.

Fig. 6. Morphological picture of the lesion affected by the tattoo of clinical case 2.

moderate. At the border of the dermo-epidermal junction, signs of interface dermatitis are determined (vacuolar degeneration of basal keratinocytes, satellite necrosis, numerous "cytoid" bodies reach the granular layer, formation of a subepidermal cleft). A dense lichenoid lymphohistiocytic infiltrate with an admixture of melanophages, extravasated erythrocytes, and black and red pigment is determined at the border of the dermo-epidermal junction. The formation of individual non-caseating epithelioid cell granulomas is also determined (Fig. 6).

According to the results of an immunohistochemical study, the T-lymphocytes of the infiltrate cells are positive for CD2, CD3, CD5, CD7, some of the T-lymphocyte cells of the dermal infiltrate are positive for CD4, CD8 (the CD4:CD8 ratio was 2:1). Single cells of the dermal infiltrate are positive for CD56, CD30, B-lymphocytes of the dermal infiltrate are positive for CD20, histiocytes of the dermal infiltrate are positive for CD68, Langerhans cells are positive for CD1a. Up to 5 % of cells of the dermal infiltrate are positive for the proliferation marker Ki-67.

Thus, such a morphological picture makes it possible to attribute dermatitis to the group of mixed (lichenoid interface and granulomatous dermatitis) and, taking into account the clinical manifestations, as well as the results of an immunohistochemical study, it most closely corresponds to an allergic reaction to tattoo pigment.

Discussion

The variability of clinical manifestations after tattoos, which can be classified as complications of the procedure, can be quite wide. The main skin changes are usually divided into three groups: inflammatory, infectious, and neoplastic processes [10]. In addition, single cases of an unusual phenomenon associated with tattooing, which is characterized by the formation of a halo of intact skin around places with injected dye, have been described [11].

Furthermore, distinguishes local / systemic allergic and papulo-nodular reactions, neurosensitive conditions, scars and keloids, damage to lymph nodes, the result of mechanical errors of the tattoo artist, as well as psychosocial deviations. Thus, local allergic reactions can manifest in the form of plaque-like (eczematous and lichenoid subtypes), hyperkeratotic, and ulcerative-necrotic patterns [12,13]. At the same time, the elements of the rash are represented by monomorphic efflorescences. Most often, a reaction of this type is indicated by red tattoos. Our clinical case also corresponds to numerous international data in which complications of an allergic nature are correlated with the introduction of azo pigment.

Whereas sarcoid-like changes on the skin do not meet the criteria for dermatosis with an allergic background, but have the potential to mimic specific granulomatous inflammation, which in some places can occur in more than a quarter of tattooed individuals with a papulo-nodular patterns. Such agglomerates, usually of black pigment, are triggers, taking part in the "rush" phenomenon with the spread of similar changes in the places of various tattoos [14]. Usually, papulo-nodular complications do not manifest themselves quickly, but the suspicion of true sarcoidosis should prompt the doctor to respond to such a clinical situation as soon as possible with a general screening of organs and systems.

Given the color of the dye, and the late onset of the skin rash, the patient described by us from the first clinical case was also suspicious of sarcoidosis. It is worth noting that the absence of complaints about general well-being and changes in the organs of the chest after the radiographic examination additionally excluded a systemic, disseminated process. But, of course, the final verification was provided by the local pathohistological study and confirmed the main view of the first clinical case as a complication of artificial dye injection.

Bacterial and viral complications are usually associated with a violation of the procedure technique, general hygiene standards, and the use of poor-quality materials. Bacterial lesions from this category are represented not only by local skin changes in the form of abscesses and cellulitis but also by systemic lesions: endocarditis and septic shock [15]. And infection with viral agents – human papillomavirus, herpes, and molluscum contagiosum additionally confirm the thesis regarding the use of non-sterile tools and dyes, without excluding the theory of changes in the local immune response to exogenous influence [16].

A group of tattoo-associated dermatoses associated with the risk of neoplasias remains separate. But the question of the correlation between the introduction of dye and cases of skin cancer remains highly debatable. One of the most significant triggers is the use of pigments with high carcinogenic potential, containing both metals and dibutyl phthalate, hexachloro-1,3-butadiene, and methenamine, exhibiting geno- and cytotoxic activity [17]. Titanium dioxide admixtures on a reconstructed skin model also reduced cell viability with increased levels of interleukin-8 in fibroblasts [18]. Despite the description in the literature of clinical cases of melanoma, keratoacanthoma, squamous cell, and basal cell skin cancer, no direct strong connection between impurities in dyes and the appearance of neoplasias has been proven [19,20]. After all, the impact of the deposition of a dangerous pigment must be evaluated in a complex spectrum with an emphasis on exogenous factors, primarily ultraviolet radiation, which also induces phototoxic effects [21].

At the same time, the study of M. Sepehri et al. does not demonstrate the association of oncopathology, insolation, and tattooing [22]. Thus, the presence of a large number of triggers for the development of neoplastic processes usually leaves this problem in the field of "terra incognita". But, despite this, timely detection of skin cancer at the tattoo site remains a significant dilemma of modern dermatology. In this way, the presence of pigment around or in pigment neoplasms can both imitate a malignant transformation and generally "erase" the clinical and dermatoscopic picture.

Therefore, the variability of visual manifestations on skin with a tattoo and their mimicry with other dermatoses should alert doctors of practical medicine to more active monitoring of this cohort of patients.

Conclusions

1. Taking into account the variety of clinical manifestations of tattoo-associated dermatoses, a practicing doctor must take into account both the technical features of the procedure, the color of the dye, as well as the risks of developing possible complications,

and know the algorithm for further diagnostic and therapeutic management of such patients.

2. Despite the advantage of allergic complications after tattooing, the risk of developing systemic diseases is important, which increases the level of caution regarding the timely diagnosis of sarcoidosis or aggressive neoplasm. Clinical and morphological correlation of tattoo-associated dermatoses remains the "gold standard" for verification of the nosologies of this group.

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-3293-2748

Cherneda L. O., PhD, Assistant of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3057-8685

Dolia O. S., PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6916-5725

Відомості про авторів:

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, професор,

зав. каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.





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

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

References

- [1] Tattoo statistics - how many people have tattoos? [Internet]. History of Tattoos [cited 2023 Jun 25]. Available from: <http://www.historyoftattoos.net/tattoo-facts/tattoo-statistics>
- [2] Agarwal P, Jagati A, Mehta R, Vagher P, Rathod S, Bodar P. Histopathological evaluation of cutaneous reactions to tattoos: Study at a tertiary care center. *J Cutan Pathol*. 2021;48(7):870-6. doi: 10.1111/cup.13973.
- [3] van der Bent S, Oyen E, Rustemeyer T, Jaspars L, Hoekzema R. Histopathology of Red Tattoo Reactions. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(5):331-7. doi: 10.1097/DAD.0000000000001751.
- [4] Serup J, Hutton Carlsen K, Dommershausen N, Sepehri M, Hesse B, Seim C, et al. Identification of pigments related to allergic tattoo reactions in 104 human skin biopsies. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):73-82. doi: 10.1111/cod.13423.
- [5] Weiß KT, Schreiber I, Siewert K, Luch A, Haslböck B, Berneburg M, et al. Tattoos - more than just colored skin? Searching for tattoo allergens. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):657-69. doi: 10.1111/ddg.14436.
- [6] Ogura Y, Morimoto H, Ohtsuka M, Tokura Y. Paraphenylenediamine ingredient possibly contributes to granuloma formation in inflammatory tattoo. *J Cutan Immunol Allergy*. 2022;5:72-3. doi: 10.1002/cia2.12214.
- [7] Karbowska B, Rebiś T, Zembrzaska J, Nadolska K. Thallium in color tattoo inks: risk associated with tattooing. *Med Pr*. 2020;71(4):405-11. doi: 10.13075/mp.5893.00934.
- [8] Tamaro A, Magri F, Chello C, Semicola A, Luzi F, De Marco G, et al. A peculiar adverse reaction to blue pigment tattoo. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2401-2403. doi: 10.1111/jocd.13494.
- [9] van der Bent SAS, Berg T, Karst U, Sperling M, Rustemeyer T. Allergic reaction to a green tattoo with nickel as a possible allergen. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):64-6. doi: 10.1111/cod.13226.
- [10] Rahbarinejad Y, Guio-Aguilar P, Vu AN, Lo M, McTigue C, Nirenberg A, et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma and Pseudoepithelial Hyperplasia Secondary to Red Ink Tattoo: A Case Series and Review. *J Clin Med*. 2023 Mar 21;12(6):2424. doi: 10.3390/jcm12062424.
- [11] Chen CA, Mikailov A, Faulkner-Jones B, Wu PA. Leukocytoclastic vasculitis sparing a tattoo with halo effect. *JAAD Case Rep*. 2015;1(5):269-71. doi: 10.1016/j.jdc.2015.06.002.
- [12] Serup J. How to Diagnose and Classify Tattoo Complications in the Clinic: A System of Distinctive Patterns. *Curr Probl Dermatol*. 2017;52:58-73. doi: 10.1159/000450780.
- [13] Silvestre JF, González Villanueva I. Diagnostic Approach for Suspected Allergic Cutaneous Reaction to a Permanent Tattoo. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):405-13. doi: 10.18176/jiaci.0383.
- [14] Sepehri M, Hutton Carlsen K, Serup J. Papulo-Nodular Reactions in Black Tattoos as Markers of Sarcoidosis: Study of 92 Tattoo Reactions from a Hospital Material. *Dermatology*. 2016;232(6):679-86. doi: 10.1159/000453315.
- [15] Rello J, Tejada S, Campogiani L, Adebajo AG, Tamaro A. Systemic infections associated with tattoos or permanent makeup: A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(4):159-66. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.01.014.
- [16] Tampa M, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Amuzescu A, Buzatu AA, et al. Viral Infections Confined to Tattoos-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):342. doi: 10.3390/medicina58030342.
- [17] Lehner K, Santarelli F, Vasold R, König B, Landthaler M, Bäuml W. Black tattoo inks are a source of problematic substances such as dibutyl phthalate. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):231-8. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01947.x.
- [18] Hering H, Zoschke C, Kühn M, Gadicherla AK, Weindl G, Luch A, et al. TatS: a novel in vitro tattooed human skin model for improved pigment toxicology research. *Arch Toxicol*. 2020;94(7):2423-34. doi: 10.1007/s00204-020-02825-z.
- [19] Leijts M, Schaefer H, Rübben A, Cacchi C, Rustemeyer T, van der Bent S. Cutaneous Malignancies in Tattoos, a Case Series of Six Patients. *Curr Oncol*. 2021;28(6):4721-37. doi: 10.3390/currenol28060398.
- [20] Ricci F, Paradisi A, Maier SA, Kovacs M, Podda M, Peris K, et al. Melanoma and tattoos: a case report and review of the literature. *Eur J Dermatol*. 2018;28(1):50-5. doi: 10.1684/ejd.2017.3184.
- [21] Lerche CM, Heerfordt IM, Serup J, Poulsen T, Wulf HC. Red tattoos, ultraviolet radiation and skin cancer in mice. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1091-6. doi: 10.1111/exd.13383.
- [22] Sepehri M, Lerche CM, Hutton Carlsen K, Serup J. Search for Internal Cancers in Mice Tattooed with Inks of High Contents of Potential Carcinogens: A One-Year Autopsy Study of Red and Black Tattoo Inks Banned in the Market. *Dermatology*. 2017;233(1):94-9. doi: 10.1159/000468150.

Сучасна гепатопротекція: нарративний огляд підходів і перспективи використання біотехнологічних препаратів

Ф. В. Гладких  *1,2,В,С,Е, І. В. Белочкіна  2,В,С, І. В. Кошурба  2,3,4,А,В,С,Д, М. О. Чиж  2,В,Е,Ф

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, ²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, ³Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, ⁴Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

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

Ключові слова:

печінка, гепатопротекція, клітинна терапія, кріоекстракт плаценти, кріоконсервування, мезенхімальні стовбурові клітини.

Key words:

liver, hepatoprotection, cell therapy, placenta cryoextract, cryopreservation, mesenchymal stem cells.

Надійшла до редакції /
Received: 11.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 30.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 12.06.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:

fedir.hladkykh@gmail.com

Поширеність гострих і хронічних захворювань печінки зростає в усьому світі, впливає на якість життя та може стати причиною небезпечних ускладнень, що загрожують життю. Майже 50,0 % усіх випадків гострої печінкової недостатності зумовлені лікарськими засобами, а загальна смертність при медикаментозних ураженнях печінки сягає 5,0–11,9 %.

Госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

Мета роботи – охарактеризувати сучасні підходи до гепатопротекції та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій, у яких наведено відомості про сучасні підходи до лікування захворювань печінки, здійснено за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection і Google Scholar.

Результати. Пацієнти з хронічним захворюванням печінки мають ризик виникнення позапечінкових ускладнень, пов'язаних із цирозом печінки та портальною гіпертензією, а також органоспецифічних ускладнень певних захворювань цього органа. Ці ускладнення можуть погіршити якість життя, а також підвищити захворюваність, смертність до та після трансплантації печінки.

При хронічному ураженні печінки токсичними речовинами частіше визначають розвиток жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини – неспецифічний реактивний гепатит.

Гепатопротектори – фармакотерапевтична група лікарських засобів, що запобігають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів. Згідно з анатомо-терапевтичною класифікацією лікарських засобів (АТС-класифікація), гепатопротектори посідають місце в групі лікарських препаратів, що впливають на травну систему і метаболізм (А), призначені для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів (А05). Один із перспективних напрямів біологічної терапії в пацієнтів з патологією печінки – застосування засобів, отриманих з фетоплацентарного комплексу.

Висновки. Клітинна терапія у клінічно значущих обсягах є актуальним напрямом сучасної гепатології. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в клінічній гепатології є застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, одержаних із фетоплацентарного комплексу, а також генна терапія.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 58-65

Modern hepatoprotection: a narrative review of existing approaches and prospects for the use of biotechnological drugs

F. V. Hladkykh, I. V. Bielochkina, I. V. Koshurba, M. O. Chyzh

The prevalence of acute and chronic liver diseases is increasing worldwide, which affects the quality of life and can lead to dangerous, life-threatening complications. Almost 50.0 % of all cases of acute liver failure are caused by drugs, and the overall mortality due to drug-induced liver injury reaches 5.0–11.9 %. In 2020, the hospital incidence of diseases of the digestive organs in Ukraine amounted to 430,593 cases among the adult population, of which 11,976 were fatal.

The aim of the study: to characterize modern approaches to hepatoprotection and prospects of biological therapy based on data from open sources of information.

Materials and methods. Publications were selected based on the PubMed, ClinicalKey Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases, which covered information about modern approaches to the treatment of liver diseases.

Results. Patients with chronic liver disease are at risk of extrahepatic complications related to liver cirrhosis and portal hypertension, as well as organ-specific complications of certain liver diseases. These complications can impair the quality of life and increase morbidity and mortality before and after liver transplantation. With chronic damage to the liver by toxic substances, the development of fatty dystrophy against the background of connective tissue changes in the form of nonspecific reactive hepatitis is more often observed. Hepatoprotectors are a pharmacotherapeutic group of heterogeneous drugs that prevent the destruction of cell membranes and stimulate the regeneration of hepatocytes. According to the Anatomical Therapeutic and Chemical classification of drugs (ATC classification), hepatoprotectors take their place in the group of drugs affecting the digestive system and metabolism (A), intended for the treatment of diseases of the liver and biliary tract (A05). One of the promising directions of biological therapy in patients with liver pathology is the use of means obtained from the fetoplacental complex.

Conclusions. Cell therapy in clinically significant volumes is an actual area of modern hepatology. The most promising directions of biological therapy in clinical hepatology are the use of mesenchymal stem cells, agents obtained from the fetoplacental complex, and gene therapy.

Modern medical technology. 2023;(3):58-65

Поширеність гострих і хронічних захворювань печінки зростає в усьому світі, впливає на якість життя та може стати причиною небезпечних ускладнень, що загрожують життю. На тлі пандемії неалкогольної жирової хвороби печінки останнім часом спостерігають зростання випадків виявлення гепатопатій, пов'язаних з алкоголем, й обидва ці захворювання не виліковуються медикаментами, крім контролю факторів ризику.

Сучасна пандемія гострої респіраторної хвороби (COVID-19), яку спричиняє коронавірус SARS-CoV-2, вплинула на частоту виникнення хронічних захворювань печінки, включаючи медикаментозні гострі гепатити, крім того, почастишали випадки розвитку хронічного гепатиту [1].

Важливо, що при одночасному застосуванні кількох лікарських засобів (так зване явище поліпрагмазії) зростає ймовірність медикаментозного ураження печінки. Так, під час приймання шістьох і більше препаратів частота гепатотропних побічних ефектів сягає 80,0 % [2,3,4]. Ураження печінки медикаментами посідає друге місце після токсичних гепатитів, спричинених етиловим або метиловим спиртами та сурогатами алкоголю. Майже 50,0 % усіх випадків гострої печінкової недостатності зумовлені лікарськими засобами, а загальна смертність при медикаментозних ураженнях печінки сягає 5,0–11,9 % [2,3,4].

Згідно з висновками дослідження Global Burden of Disease (Глобальний тягар захворювань), в Україні хвороби органів травлення є третьою з п'яти основних причин смерті, а смертність від неї – однією з найвищих у світі [5]. За даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

Мета роботи

Охарактеризувати сучасні підходи до гепатопротекції та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали і методи дослідження

Підбір публікацій, які були опубліковані у 2013–2023 рр. та в яких наведено відомості про патогенез і підходи до лікування найпоширеніших захворювань печінки, здійснено за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar.

Під час першого етапу здійснили пошук фахових джерел, використовуючи такі ключові слова, як «захворювання печінки», «гепатопротектор», «біологічна терапія», «кріоконсервованний екстракт плаценти». На другому етапі переглянуто резюме статей і виключено публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі детально вивчено повні тексти обраних статей для перевірки відповідності критеріям включення до списку літератури і релевантності досліджень.

Результати

Захворювання печінки вражають понад 10,0 % населення планети, є однією з п'яти найпоширеніших причин смерті в усьому світі (табл. 1) [6,7]. Неалкогольна жирова хвороба – найпоширеніша патологія печінки з частотою 40,0 %, наступними є вірусні гепатити В, С та ураження печінки алкоголем, частота яких становить 30,0 %, 15,0 % та 11,0 % випадків відповідно серед усіх хворих із гепатопатіями [7]. Вірусні й алкогольні захворювання печінки, медикаментозні ураження, аутоімунний гепатит і первинний біліарний цироз можуть з часом прогресувати до термінальних стадій захворювання печінки, що стали однією з головних причин смерті в усьому світі [8].

У період 2007–2017 рр. стандартизована за віком поширеність хронічних захворювань печінки зросла на 10,4 % з 1,5 млрд випадків у 2017 році [1]. За даними S. Scaglione et al., хронічні захворювання печінки щорічно спричиняють цироз у 633 тис. пацієнтів із поширеністю від 4,5 % до 9,0 % у всьому світі [9]. Декомпенсація виникає майже у 20,0–25,0 % пацієнтів із цирозом печінки, що становить 150–200 тис. пацієнтів на рік [8]. Декомпенсований цироз є чотирнадцятою за поширеністю причиною смертей дорослих у світі (призводить до 1 млн смертей на рік) та четвертою у Центральній Європі (170 тис. смертей на рік) [10,11].

Таблиця 1. Глобальна епідеміологія хронічних захворювань печінки [8]

Захворювання печінки	Захворюваність (млн)	Поширеність (%)	Поточна оцінка (млн)	Майбутня оцінка 2030 р. (млн)
Вірусний гепатит В	4,5–6	3,6	240	120
Вірусний гепатит С	3–4	2,5	170	85
Алкогольна хвороба печінки	16,6	4,5	–	19,3
Неалкогольна жирова хвороба печінки	13,6	5–8	570	16,2
Неалкогольний стеатогепатит	2,5	<4	145	3,8

Пацієнти з хронічним захворюванням печінки мають ризик виникнення позапечінкових ускладнень, пов'язаних із цирозом печінки та портальною гіпертензією, а також органоспецифічних ускладнень певних захворювань цього органа. Ці ускладнення можуть погіршити якість життя, а також підвищити захворюваність, смертність до та після трансплантації печінки [12]. Відомо, що у пацієнтів із цирозом печінки зростає частота ускладнень кровотечі, уповільненого загоєння та рецидивів виразки порівняно з загальною популяцією [13]. За даними P. Kamalarn et al., поширеність пептичної виразки у пацієнтів із цирозом печінки, за даними ендоскопічних скринінгових досліджень, становила майже 5,0–20,0 % порівняно з 2,0–4,0 % у загальній популяції [14]. Окиснювальний стрес, який спричиняє пошкодження тканин шлунка при цирозі, може бути одним із компонентів, що зумовлює виникнення виразкової кровотечі [15]. Дослідження засвідчили, що виразкова хвороба була причиною кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту майже у 10,0 % пацієнтів із цирозом [16].

Згідно з висновками Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», в абсолютних числах, відповідно до оціночних даних, в Україні станом на 01.01.2021 р. вірусним гепатитом С інфіковано 1 342 418 осіб, вірусним гепатитом В – 559 341 особу. У листопаді 2019 року Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії інфікування вірусом імунодефіциту людини / синдромом набутого імунодефіциту людини, туберкульозу та вірусного гепатиту до 2030 року. У рамках цієї Стратегії визначено ключові цілі та завдання, спрямовані на елімінацію вірусних гепатитів як загрози громадському здоров'ю. Згідно з цілями Стратегії, до 2030 року 90,0 % осіб з вірусними гепатитами мають бути виявлені та проліковані. Зазначимо, що більше ніж половина хворих на вірусні гепатити є особами репродуктивного віку, і це зумовлює ще більший економічний і соціальний тягар, оскільки внаслідок вертикального шляху передачі від матері до плода зростає кількість новонароджених з гострими та хронічними формами вірусних гепатитів [17, 18, 19].

Нині спостерігають неухильне зростання частоти розвитку хімічних гепатозів, що виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Деякі продукти побутової хімії, алкоголь, промислові отрути (хлоровані вуглеводні, похідні бензолу), деякі лікарські засоби (ізоніазид, німесулід, парацетамол, кардорон тощо), отруйні рослини (гайовий самосил, хелідоній зооглея тощо), гриби (зелений мухомор) та інші речовини можуть мати гепатотоксичні ефекти [20]. Ге-

патотоксичні речовини можуть спричинити токсичний гепатит незалежно від шляху їх надходження (через інгаляцію, парентерально або всередину через систему травлення), оскільки печінка відповідає за метаболізм майже всіх ксенобіотиків. Залежно від інтенсивності надходження гепатотоксичних речовин може відбуватися масивний некроз гепатоцитів. Це зумовлює виникнення гострої печінкової недостатності, або може розвинути хронічна інтоксикація з поступовими дегенеративними змінами, особливо при хронічних вірусних гепатитах, коли компенсаторні здатності організму поступово виснажуються. При хронічному ураженні печінки токсичними речовинами частіше спостерігають виникнення жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини – неспецифічний реактивний гепатит [2,21].

Наведені факти визначають необхідність пошуку нових резервів, а також методів корекції, спрямованих на підтримку структурної цілісності та функціональної стабільності печінки [20].

Гепатопротектори – фармакотерапевтична група лікарських засобів (ЛЗ), що запобігають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів. В Україні досі немає єдиної схваленої класифікації гепатопротекторів.

До гепатопротекторів належать речовини різної хімічної будови, з-поміж яких умовно розрізняють 6 груп [22]:

- 1) гепатопротектори рослинного походження (легалон, силімар, карсил, росилімар, гепабене, біеносилім, сибектан, фосфонціале, гепафор, артихол тощо);
- 2) фосфоліпідні препарати (ессенціале, резалют, фосфоглів, еслівер, фосфонціале, ліволін, еслідин, вітрум ейконал, сикод тощо);
- 3) похідні амінокислот (L-орнітин-L-аспартат, глутамін-аргінін, адеметіонін, метіонін тощо);
- 4) препарати урсодезоксихолевої кислоти (грінтерол, укрлів, урослів, урсофальк, урсохол тощо);
- 5) селеновісні засоби (селеназа, лівонорм, детоксил тощо);
- 6) препарати інших груп (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова тощо).

За провідним механізмом дії розрізняють гепатопротектори: антиоксиданти; засоби, що стимулюють репарацію мембран гепатоцитів; стимулятори регенерації паренхіми печінки.

Згідно з анатомо-терапевтичною класифікацією ЛЗ (АТС-класифікація), гепатопротектори належать до групи лікарських препаратів, що впливають на травну систему та метаболізм (А), призначені для лікування захворювань

печінки і жовчовивідних шляхів (A05) [22]. Назва групи – «препарати, застосовувані при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини» (A05B). До цієї групи «гепатотропних засобів» (A05BA) належать: A05BA01 – Аргініну глутамат, A05BA03 – Силімарин, A05BA04 – Цитіолон, A05BA05 – Епомедіол, A05BA06 – Орнітину оксоглурат, A05BA07 – Тидіацинку аргінін, A05BA08 – Гліциризинова кислота, A05BA09 – Метадоксин, A05BA10 – Фосфоліпіди.

ЛЗ з кодом A05BA02 – α -ліпоєва кислота виключено з групи гепатотропних засобів через його більшу значущість як препарату, що призначений для боротьби з ускладненнями цукрового діабету. Нині ця сполука індексується в АТС під кодом A16AX01 – «Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Різні речовини, що впливають на систему травлення та метаболізм» [22].

Деякі з добре відомих гепатопротекторів були поміщені в інші, часом зовсім несподівані вузли АТС-класифікації. Так, незамінна амінокислота метіонін наведена в групі V03AB – антидоти (V03AB26), її хімічна сполука з аденозилом – адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін) наведена в групі «Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Амінокислоти та їх похідні». Конкретна вказівка на натуральні фосфоліпіди є тільки в групі засобів, що впливають на дихальну систему, а саме у розділі R07AA «Інші засоби, що діють на респіраторну систему – Легеневі сурфактанти».

ЛЗ, які містять есенціальні фосфоліпіди та доволі поширені в Україні, як повноцінний препарат свого місця в АТС-класифікації не мають, однак їх враховують у статистиках країн, де ця речовина зареєстрована та дозволена до медичного застосування під універсальним кодом A05BA50 – «Різні гепатотропні препарати».

Причину подібної «мозаїчності» розташування ЛЗ гепатопротекторної дії в АТС-класифікації можна пояснити відсутністю єдиного міжнародно визнаного підходу до визначення цієї групи, а також розмаїттям показань до застосування [22].

Сучасна пандемія важкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого COVID-19, вплинула на поширеність гострих медикаментозних гепатитів і хронічних захворювань печінки. Є низка діагностичних і терапевтичних засобів для лікування фіброзу печінки, портальної гіпертензії, гепатоцелюлярної карциноми тощо. Втім, незважаючи на суттєві досягнення в хірургічному й фармакологічному лікуванні, гострі та хронічні захворювання печінки можуть призвести до незворотного її пошкодження, зрештою – до печінкової недостатності.

Найкращим варіантом лікування пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки вважають трансплантацію. Однак необхідна кількість донорських органів значно перевищує кількість наявних трансплантатів, тому визначають істотний дефіцит органів.

Усе більшу роль у відновленні функції органів відіграє клітинна терапія, що може бути інтегрована в протоколи трансплантації [23]. Привертають увагу лінії нестворених клітин, що виявляють і в печінці плода, і в дорослому організмі – гепатобласти, вони можуть диференціюватися в холангіоцити і гепатоцити. Гепатобластам належить провідна роль у регенеративному потенціалі печінки після пошкодження.

Доведено їхню ефективну дію, яку вважали можливою лише через нішу резидентних стовбурових клітин у печінці, на зразок того, як гемопоетичні стовбурові клітини є резидентними стовбуровими клітинами в кістковому мозку [24].

Нині визначають велику потребу в клітинній терапії, яку можна було б розширити в клінічно значущих обсягах для послаблення фіброзної реакції, пов'язаної з цирозом печінки. Один із типів таких клітин – мезенхімальні стромальні клітини (МСК). Дослідники доклали чимало зусиль для використання потенціалу диференціювання МСК для заміни пошкоджених гепатоцитів. Суттєвого прогресу досягнуто за наслідками відкриття К. Takahashi та S. Yamanaka методу зворотної диференціації соматичних клітин у стан індукованої плюрипотентної стовбурової клітини [25]. Як відомо, МСК мають власну імуномодельовальну дію, сприяючи активації Т-клітин, здатні пригнічувати проліферацію клітинних популяцій, як-от природні кілери (NK-клітини) та макрофаги, через міжклітинний контакт і секретовані цитокіни. Встановлено, що вони деактивують зірчасті клітини печінки та на експериментальних моделях здатні уповільнювати фіброзне прогресування цирозу. Дослідили різні методи біотехнологічного лікування уражень печінки, починаючи від трансплантації аутологічних МСК до доставки генів і модифікації клітин та отримання моноклональних антитіл. Нещодавні доклінічні й клінічні досягнення біологічної терапії в лікуванні фіброзу печінки та діагностичних заходах є перспективними для продовження та наступного розвитку досліджень у цьому напрямі [26].

Один із перспективних аспектів біологічної терапії в пацієнтів із патологією печінки – застосування засобів, що отримані з фетоплацентарного комплексу та містять низку біологічно активних речовин. Такі засоби характеризуються антиоксидантною, протизапальною, імуномодельовальною діями й уповільнюють старіння [27]. Одним із таких препаратів є кріоекстракт плаценти (КЕП) людини.

Shen L. H. et al. встановили: екстракт плаценти може покращити морфологію та функцію печінки. З одного боку, він може зменшити інтерстиціальне відкладення колагену в печінці, ліпогенез та інфільтрацію клітин запалення, а також полегшити перебіг фіброзу; з іншого боку, він може запобігти гепатоцелюлярній дегенерації шляхом поглинання активних форм кисню й інгібування запальної продукції цитокінів, наступної оптимізації апоптозу та некрозу гепатоцитів, сприяє регенерації гепатоцитів. Це зумовлює перспективність засобу для захисту печінки [27].

Науковці Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України розробили методику тривалого зберігання КЕП у низькотемпературному середовищі. Доведено, що КЕП має широкий спектр біологічної активності: протизапальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, репаративну, нефропротекторну, метаболітотропну, остеотропну, кардіопротекторну тощо [29,30,33].

Відомо, що плацента є природним «депо» та продуцентом майже усього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст і внутрішньоутробний розвиток плода. Вона також забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію

й виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів тощо [28,31,32].

У тканинах плаценти визначають високу активність низки ферментів: дихальних (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталази, нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат-діафори, сукцинатдегідрогенази, системи гістамін – гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрерази, факторів згортання крові й фібрinolізу тощо. У плаценті відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-2. Одна з їхніх функцій – індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформувальний фактор росту стимулює репарацію шляхом активації МСК і процесів неоваскуляризації [34,35,36].

Препарати плаценти містять низку факторів росту: гепатоцитів (hepatocyte growth factor – HGF), інсуліноподібний (insulin-like growth factor – IGF), фібробластів (fibroblast growth factor – FGF), епідермальний (epidermal growth factor – EGF), нервів (nerve growth factor – NGF), колоніестимулювальний (colony stimulating factor – CSF) тощо [28,29].

Фактор росту нервів є ключовим у відновленні нервової тканини. NGF – глікопротеїн, який залучається до специфічних рецепторів на поверхні нервових клітин, що активує різноманітні сигнальні шляхи. Це призводить до збільшення проліферації та міграції нервових клітин, а також збільшення синаптичних зв'язків між ними. Гепатоцитарний фактор росту відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів у тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин і зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту впливає на клітинний ріст і розмноження, збільшення продукції білків і стимулювання регенерації тканин. IGF може також допомагати відновленню нервових тканин і сприяти розвитку синапсів. Фібробластовий фактор росту регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати загоєння ран. Епідермальний фактор росту має важливе значення для регулювання процесів репарації тканин, зокрема для відновлення епітелію та регенерації нервових тканин [37,38].

Плацента є також джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та інших біоактивних речовин, що можуть впливати на стан шлункової секреції. Наприклад, естрогени, прогестерон та інші стероїдні гормони, які є в плаценті, можуть впливати на рівень секреції шлункового соку. Також вона містить імунні фактори, як-от імуноглобуліни, що можуть зменшувати запальні процеси в шлунку та покращувати його функцію, а також більшість компонентів, що містяться в крові (глюкоза, амінокислоти, ліпіди тощо). Відомо, що ці компоненти можуть підтримувати метаболічну активність тканин і стимулювати ріст клітин [39,40,41].

У низці досліджень [42,44,45] наведено експериментальні дані, що підтверджують: застосування КЕП чинить виразну гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення КЕП призвело до зниження вмісту реактантів із 2-тіобарбітуровою кислотою ($p < 0,01$) на 35,6 %, зниження рівнів аланінамінотрансферази й аспартат-

амінотрансферази ($p < 0,001$) на 56,0 % та 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня γ -глутамілтранспептидази та підвищення рівня енергетичного заряду в гомогенатах тканин печінки ($p = 0,02$) на 18,2 % щодо показників щурів із тетраклорметановим гепатитом без лікування. Лікувально-профілактичне введення КЕП супроводжувалось зниженням вмісту реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою ($p < 0,001$) на 43,8 %, зниженням рівнів аланінамінотрансферази ($p < 0,001$) у 2,4 раза та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 45,3 %, зниженням рівня загального білірубину ($p < 0,001$) на 53,5 % щодо параметрів тварин із Д-галактозаміновим гепатитом без лікування [43]. КЕП у лікувальному режимі сприяв зростанню антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 раза, а також зниженню активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 44,0 % і 29,6 % відповідно, зниженню рівня прямого білірубину ($p < 0,001$) на 52,5 % у периферичній крові щодо показників тварин із парацетамол-індукованим гепатитом без лікування.

Встановлено, що застосування КЕП на тлі комбінованого нарізного введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу в щурів із хронічним етанол-тетраклорметановим ураженням печінки призводило до ослаблення гепатотоксичної дії противиразкових засобів. Це підтверджено зниженням активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази ($p < 0,05$) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зменшенням концентрації загального білірубину ($p < 0,01$) на 41,7 % щодо показників тварин з таким самим ураженням печінки, яким вводили наведені противиразкові препарати, що було нижчим ($p < 0,001$) на 25,5 % за показники тварин із ураженням печінки, яким не вводили медикаментозні засоби [42,44].

Інший напрям біотехнологічної стратегії гепатопротекції – терапія на основі мезенхімальних стромальних клітин. Відомо, що при захворюваннях печінки МСК мігрують до уражених тканин, зазнають гепатогенної диференціації, пригнічують вивільнення факторів запалення та посилюють проліферацію клітин печінки *in vivo* [46,47]. Проте використання МСК має певні недоліки. Так, відомо про проблеми, пов'язані з утворенням ектопічної тканини, інфузійною токсичністю, спричиненою клітинами, що осідають у легеневій мікроциркуляторній системі, і клітинним відторгненням або небажаним приживленням. Разом із тим, застосування отриманих із МСК екзосом продемонструвало високу ефективність на різноманітних тваринних моделях захворювань печінки, включаючи медикаментозний гепатит, фіброз печінки та гепатоцелюлярну карциному [48,49,50].

Досліджували використання імунних клітин, як-от НК-клітин і Т-клітин, для захисту печінки. Встановили, що інфузія Т-клітин здатна зменшити запалення у печінці та покращити її функцію [51]. Т-клітини можуть прямо атакувати та знищувати вірусні й інфіковані клітини печінки шляхом відповіді на специфічні антигени на їхній поверхні. Крім того, Т-клітини можуть продукувати цитокіни, що стимулюють імунну відповідь і допомагають знищити інфекційний агент [52].

Нині активно вивчають можливості генної терапії для захисту печінки, що полягає у векторному введенні генетичних матеріалів у гепатоцити. Дослідження, що показали можливість використання векторів-вірусів для передачі генів,

які кодують протизапальні білки, є дуже перспективними для розвитку генної терапії в лікуванні захворювань печінки [53,54,55,56]. Такі білки можуть допомогти зменшити запалення, що зумовлене інфекційними агентами або токсинами, та покращити функцію печінки. Це доведено в експерименті на тваринах. Один із прикладів застосування такого методу – використання векторів-аденовірусів для передачі гена, що кодує білок ІЛ-10, який є потужним протизапальним агентом.

Крім того, генна терапія може бути використана для відновлення пошкоджених генів, що кодують клітинні функції, як-от метаболізм токсинів або вироблення жовчі. Наприклад, генетичні дефекти, що зумовлюють дефіцит оксиду нітрогену (NO), можуть спричинити пошкодження печінки, а використання вектора-вірусу для доставки гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у печінку мишей із генетичною недостатністю eNOS зумовило збільшення секреції NO та покращення функції печінки [56,57,58]. Застосування генної терапії для захисту органа має потенціал для лікування різних захворювань: гепатиту, цирозу тощо.

Отже, нині активно вивчають і вже застосовують різні клітинні підходи до гепатопротекції, що ґрунтуються на застосуванні різних типів клітин і генної терапії.

Висновки

1. Біологічна терапія – перспективний напрям сучасної гепатопротекції. Нині визначають велику потребу в клітинній терапії, яку можна було б розширити в клінічно значущих обсягах. Одним із найперспективніших напрямів біологічної терапії в гепатології вважають застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, одержаних із фетоплацентарного комплексу, а також генну терапію.

2. Як потенційний гепатопротективний засіб перспективним є кріоекстракт плаценти, що є високоактивним модулятором фізіологічних функцій і має широкий спектр біологічної активності: протизапальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, репаративну, нефропротекторну, метаболітотропну, остеотропну, кардіопротекторну й інші дії.

Відомості про авторів:

Гладких Ф. В., PhD, молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини відділу радіології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Белочкіна І. В., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0090-2971

Кошурба І. В., аспірант, відділ експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; медичний директор з неонатологічної допомоги, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»; асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці.

ORCID: 0000-0002-4595-9245

Чиж М. О., канд. мед. наук, старший дослідник, зав. відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0085-296X

Information about the authors:

Hladkykh F. V., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Junior Researcher, Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bielochkina I. V., PhD, Senior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Koshurba I. V., MD, PhD-student, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Chyzh M. O., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

References

- Ray G. Management of liver diseases: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 2022;28(40):5818-26. doi: 10.3748/wjg.v28.i40.5818.
- Garcia-Cortes M, Garcia-Garcia A. Management of pharmacologic adverse effects in advanced liver disease. *Clinical Drug Investigation.* 2022;42(Suppl. 1):33-8. doi: 10.1007/s40261-022-01150-w.
- Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. *AACN Advanced Critical Care.* 2016;27(4):430-40. doi: 10.4037/aacnacc2016953.
- Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxi A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):112-21.
- Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2.
- Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, Pryke R, Hutchinson SJ, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet.* 2022;399(10319):61-116. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3.
- Muriel P. The liver: general aspects and epidemiology. In: Muriel P., editor. *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants.* Elsevier; Waltham, MA: 2017. pp. 3-22.
- Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:2-6. doi: 10.1111/liv.13682.
- Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.000000000000208.
- Marcellin P, Pequegnot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008;48(2):200-7. doi: 10.1016/j.jhep.2007.09.010.
- Lewis DR, Chen HS, Cockburn MG, Wu XC, Stroup AM, Midthune DN, et al. Early estimates of SEER cancer incidence, 2014. *Cancer.* 2017;123(13):2524-34. doi: 10.1002/cncr.30630.
- Goldberg DS, Fallon MB. The Art and Science of Diagnosing and Treating Lung and Heart Disease Secondary to Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2118-27. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.024.

- [13] Yang TJ, Dhanasekar K, Bhandari R, Muraleedharan D, Chirindoth SS, Kaur H, et al. Association of Helicobacter Pylori With Development of Peptic Ulcer Disease Among Cirrhotic Patients: An Evidence From Population-Based Study. *Cureus*. 2021;13(11):e19315. doi: 10.7759/cureus.19315.
- [14] Kamalaporu P, Sobhonslidsuk A, Jatchavala J, Atisook K, Rattanasiri S, Pramoolsinsap C. Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1459-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02507.x.
- [15] Kirchner GI, Beil W, Bleck JS, Manns MP, Wagner S. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(1):26-31.
- [16] D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612. doi: 10.1053/jhep.2003.50385.
- [17] Chemych MD, Lyshnevskaya AH, Ivakhiv OL. [Chronic viral hepatitis in Ukraine. Peculiarities of their course. Problems]. In: *Problems of infectious diseases in the practice of an internist: modern aspects: materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference [Internet]; 2019 May 29-30; Sumy: Sumy State University; 2019 [cited 2023 May 12]; p. 141-5. Ukrainian. Available from: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75221>*
- [18] Raillian MV, Chumachenko TO, Makarova VI, Semishev VI. [Acute hepatitis of unknown etiology: the task of epidemiological surveillance in Ukraine in modern conditions]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(37):21-6. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs07.03.021.
- [19] Babinets LS. [Current provisions of the European (Finnish) clinical protocol for the management of patients with viral hepatitis in the practice of primary doctors and lecturers]. *Modern gastroenterology*. 2020;(6):52-9. Ukrainian. doi: 10.30978/MG-2020-6-52.
- [20] Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):397-403. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e397.
- [21] Palmer M, Regev A, Lindor K, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem W, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):90-109. doi: 10.1111/apt.15579.
- [22] Czigan Z, Tolba RH. New Frontiers in organ preservation and hepatoprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4379. doi: 10.3390/ijms23084379.
- [23] Hofmann J, Hackl V, Esser H, Meszaros AT, Fodor M, Öfner D, et al. Cell-Based Regeneration and Treatment of Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10276. doi: 10.3390/ijms221910276.
- [24] Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2014;14(5):561-74. doi: 10.1016/j.stem.2014.04.010.
- [25] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- [26] Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, Tamayo S, Doloff JC. Liver Disease: Induction, Progression, Immunological Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6777. doi: 10.3390/ijms22136777.
- [27] Shen LH, Fan L, Zhang Y, Zhu YK, Zong XL, Peng GN, et al. Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. *Nutrients*. 2022;14(23):5071. doi: 10.3390/nu14235071.
- [28] Holtsev AN, Yurchenko TN, editors. [Placenta: cryopreservation, clinical use]. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p. Russian.
- [29] Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Ther*. 2017;1(3):1-6. doi: 10.15761/JMT.1000118.
- [30] Devarampati LJ, Koduganti RR, Savant S, Gullapelli P, Manchala S, Mydukuru A. Role of Placental Extracts in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(6):e26042. doi: 10.7759/cureus.26042.
- [31] Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol*. 1969;19(3):418-26. doi: 10.1254/jjp.19.418.
- [32] Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;19(4):56-61. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61.
- [33] Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, et al. [Effect of preliminary introduction of placental cryoextracts of various origins on morphofunctional state of rats' kidneys in acute renal failure]. *Eksperimentalna ta klinichna medytsyna*. 2017;(2):37-43. Ukrainian.
- [34] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021;35(2):89-94. doi: 10.2478/cipms-2022-0017.
- [35] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022;39(1):48-56. doi: 10.5937/afmna39-33036.
- [36] Hladkykh FV, Chyzh MO. [Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract]. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2023;64(1):84-94. Ukrainian. doi: 10.25040/ntsh2021.01.08.
- [37] Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. [Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach]. *Modern Medical Technology*. 2023;(1):62-8. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.10.
- [38] Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. [Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer]. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(2):127-49. Ukrainian. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.127-49.
- [39] Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021;31(4):364-7. doi: 10.15407/cryo31.04.364.
- [40] Koshurba I, Hladkykh F, Chyzh M, Marchenko M, Belochkina I. [The characteristic of the gastric secretion after gastric cryodenervation and cryopreserved placenta extract administration]. *Innov Biosyst Bioeng*. 2023;7(1):42-51. Ukrainian. doi: 10.20535/ibb.2023.7.1.280183.
- [41] Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response - an experimental study. *Ceska Slov Farm*. 2021;70(5):179-85. doi: 10.5817/CSF2021-5-179.
- [42] Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. [Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage]. *Modern Medical Technology*. 2023;(1):55-61. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.9.
- [43] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. [Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis]. *Innov Biosyst Bioeng*. 2022;6(2):64-7. Ukrainian. doi: 10.20535/ibb.2022.6.2.264774.
- [44] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. [Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022;68(5):25-32. Ukrainian. doi: 10.15407/fz68.05.025.
- [45] Koshurba IV. [Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl4-induced liver damage]. *Modern Medical Technology*. 2022;(3):46-54. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.3(54).2022.9.
- [46] Hu C, Wu Z, Li L. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells. *Int J Biol Sci*. 2020;16(5):893-903. doi: 10.7150/ijbs.39725.
- [47] Lou G, Chen Z, Zheng M, Liu Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Exp Mol Med*. 2017;49(6):e346. doi: 10.1038/emm.2017.63.
- [48] Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):845-54. doi: 10.1089/scd.2012.0395.
- [49] Hu C, Wu Z, Li L. Pre-treatments enhance the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):40-9. doi: 10.1111/jcmm.14788.
- [50] Berardis S, Dwivshi Sattwika P, Najimi M, Sokal EM. Use of mesenchymal stem cells to treat liver fibrosis: current situation and future prospects. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):742-58. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.742.
- [51] Liu F, Endo Y, Romantseva T, Wu WW, Akue A, Shen RF, et al. T cell-derived soluble glycoprotein GPIba mediates PGE2 production in human monocytes activated with the vaccine adjuvant MDP. *Sci Signal*. 2019;12(602):eaat6023. doi: 10.1126/scisignal.aat6023.
- [52] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*. 2012;61(12):1754-64. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301073.

- [53] Moscoso CG, Steer CJ. The Evolution of Gene Therapy in the Treatment of Metabolic Liver Diseases. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):915. doi: 10.3390/genes11080915.
- [54] Torres JL, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, Alvela-Suárez L, Macías R, Laso FJ, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(36):4104-18. doi: 10.3748/wjg.v24.i36.4104.
- [55] Weber M, Mera P, Casas J, Salvador J, Rodríguez A, Alonso S, et al. Liver CPT1A gene therapy reduces diet-induced hepatic steatosis in mice and highlights potential lipid biomarkers for human NAFLD. *FASEB J*. 2020;34(9):11816-37. doi: 10.1096/fj.202000678R.
- [56] Logan GJ, de Alencastro G, Alexander IE, Yeoh GC. Exploiting the unique regenerative capacity of the liver to underpin cell and gene therapy strategies for genetic and acquired liver disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;56:141-52. doi: 10.1016/j.biocel.2014.10.023.
- [57] Wan T, Zhong J, Pan Q, Zhou T, Ping Y, Liu X. Exosome-mediated delivery of Cas9 ribonucleoprotein complexes for tissue-specific gene therapy of liver diseases. *Sci Adv*. 2022;8(37):eabp9435. doi: 10.1126/sciadv.abp9435.
- [58] Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Ringnald F, Pogliano CB, Al-legri G, et al. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. *Nat Med*. 2018;24(10):1519-25. doi: 10.1038/s41591-018-0209-1.

Problems of healing chronic wounds

N. M. Babenko  *1.A,B,D,E, O. B. Litvinova  1.B,C,D, S. B. Pavlov  1.A,C,F, M. V. Kumechko  1.B,C,D,
V. V. Komarchuk  2,B,C,E

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine, ²Medical Center for Surgery and Diagnostics “Da-Vinci Clinic”, Kharkiv, 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

Ключові слова:

рани, загоєння ран,
супутні захворювання,
методи стимуляції
репаративного процесу.

Key words:

wounds, wound healing,
comorbidity, methods
of stimulation of the
reparative process.

Надійшла до редакції /
Received: 07.06.2023

Після доопрацювання /
Revised: 12.06.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 04.07.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

*E-mail:

cndi@med.edu.ua

Aim. The work aimed to analyze and highlight the problems of chronic wound healing and modern methods of stimulation of reparative processes according to literature sources.

An analysis of the scientific literature was carried out, in which views on the problems of wound healing are presented, taking into account the factors affecting the formation and healing of chronic wounds, and modern methods that stimulate reparation processes. Identifying the problems of wound healing will allow a comprehensive approach to the assessment of the wound process, taking into account the factors affecting the healing of injuries.

Modern scientists are actively discussing the problems of wound healing, researching factors influencing the reparative process, including the high prevalence of chronic wounds, diagnosis and treatment of wound infections, age of patients, and state of immunity. In the case of systemic diseases, such as diabetes, cardiovascular pathology, etc., there is a violation of microcirculation, and as a result, there are violations of the phasing of reparative processes at the cellular level. As a result, the alteration process does not end and the process becomes chronic.

In case of a mechanical injury, when adaptation reserves are reduced, primarily of the neurohumoral system, a key role is played by the disruption of regulatory mechanisms at the cellular level. Wound treatment requires surgical treatment, stimulation of angiogenesis, and other reparative processes at the systemic and local levels.

In recent years, various methods of stimulating reparative processes have been used in clinical practice to treat wounds: local administration of recombinant growth factors, use of platelet-rich plasma, biotechnological wound dressings, and artificial skin substitutes. One of the most promising areas of wound treatment is the development of methods for targeted activation of stem cells. However, there are still insufficient data for the practical application of this method. Clinically effective and safe methods are still being developed. Physical methods are promising for improving the healing of chronic wounds. However, the selection of optimal parameters for physical action continues to be an urgent task. Despite the positive results obtained using the methods described above, there is a need for additional experimental studies and randomized controlled trials.

Conclusions. Chronic wounds develop as a result of severe systemic diseases, and major mechanical injuries against the background of a decrease in physiological reserves due to emotional and psychological stress, obesity, etc. Choosing the right method of influencing the reparative process, taking into account the leading mechanism of damage repair, becomes very important to ensure the best chance for optimal wound healing.

Modern medical technology. 2023;(3):66-70

Проблеми загоєння хронічних ран

Н. М. Бабенко, О. Б. Літвінова, С. Б. Павлов, М. В. Кумечко, В. В. Комарчук

Мета роботи – за даними фахової літератури проаналізувати та висвітлити проблеми загоєння хронічних ран і сучасні методи стимуляції репаративних процесів.

Здійснили аналіз наукової літератури, в якій викладено погляди на проблеми загоєння ран, враховуючи фактори, що впливають на формування та загоєння хронічних ран, а також сучасні методи, що стимулюють процеси репарації. Визначення проблем порушення процесу загоєння ран дасть змогу здійснити комплексне оцінювання ранового процесу, зважаючи на чинники, що впливають на загоєння пошкоджень.

Нині активно обговорюють проблеми загоєння ран, досліджують фактори впливу на репаративний процес, зокрема високу поширеність хронічних ран, діагностику та лікування ранових інфекцій, вік пацієнтів, стан імунітету. У разі системних захворювань (діабет, серцево-судинна патологія тощо) визначають порушення мікроциркуляції, а отже порушується етапність репаративних процесів на клітинному рівні. В результаті не відбувається завершення процесу альтерації, процес стає хронічним.

У разі механічної травми при зниженні резервів адаптації, насамперед нервово-гуморальної системи, ключову роль відіграють порушення механізмів регуляції на клітинному рівні. Для лікування ран потрібна хірургічна обробка, стимулювання ангиогенезу й інших репаративних процесів на системному та локальному рівнях.

В останні роки для лікування ран у клінічній практиці застосовують різні методи стимуляції репаративних процесів: місцеве введення рекомбінантних факторів росту, застосування тромбоцитарної плазми, біотехнологічних ранових покриттів і штучних замінників шкіри. Один із найперспективніших напрямів лікування ран – розроблення методів спрямованої активації стовбурових клітин. Втім, для практичного застосування цього методу поки що недостатньо даних. Клінічно ефективні та безпечні методи ще на етапі розробки. Перспективними для покращення загоєння хронічних ран є фізичні методи, але визначення оптимальних параметрів фізичної дії залишається актуальним завданням. Незважаючи на позитивні результати, що одержали за допомогою названих методів, необхідні додаткові експериментальні та рандомізовані контрольовані дослідження.

Висновки. Хронічні рани виникають внаслідок тяжких системних захворювань, великих механічних ушкоджень на тлі зниження фізіологічних резервів внаслідок емоційно-психологічних стресів, ожиріння тощо. Визначення правильного методу впливу на репаративний процес, враховуючи провідний механізм репарації пошкоджень, стає дуже важливим для забезпечення найкращих шансів для оптимального загоєння рани.

Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 66-70

Wounds include any violation or damage to the anatomical structure and function due to severe damage to organs, such as the skin. Environmental factors significantly impact the body's ability to respond to injury. And even though the skin has innate reparative abilities, as in any biological process, sufficient perturbation of the system leads to aberrations, which in the case of wounds are manifested by excessive scarring on the one hand or incomplete healing on the other [1].

The prevalence of chronic wounds due to various causes is approximately 2.2 per 1000 population [2]. The 5-year mortality rate for diabetic foot ulcers is 30.5 %, which is comparable to cancer-related mortality (31 %) [3]. Wounds are also an economic burden for healthcare systems worldwide [4].

Aim

The aim is to analyze and highlight the problems of chronic wound healing and modern methods of stimulation of reparative processes according to literature sources.

A review and analysis of scientific literature were conducted based on publications included in Scopus, Web of Science, and PubMed databases. For the analysis, it was decided to include mainly articles published in English. An analysis of the scientific literature was carried out, presenting views on the problems of wound healing, taking into account the factors affecting healing and modern methods that stimulate the reparation process.

Modern ideas about the problems of healing chronic wounds. Wound healing requires a complex interaction between the immune, circulatory, nervous, and other systems. When the skin is injured, complex interactions occur involving various types of skin cells, peripheral nerve cells, and immune and vascular cells.

The main cells involved in the wound healing process are platelets, neutrophils, monocytes, macrophages, fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells, epithelial cells, and myofibroblasts. Rare subsets of stem cells in the skin have also been found that are unipotent in the intact state but become multipotent after skin injury [5]. The epidermis contains various stem cells such as bulge stem cells, interfollicular stem cells, and sebaceous stem cells. On the other hand, the dermis contains two types of stem cell populations, namely, hair follicle stem cells in the dermal papilla and perivascular stem cells [6].

Skin regeneration cannot be achieved without the influence of a neurogenic factor [7]. Thus, in the skin, there is a dense network of sensory nerve afferents and modulators of nervous origin, which interact with epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in two directions to ensure normal wound healing after injury [8].

Wound healing is regulated by numerous cytokines and growth factors. Growth factors such as platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta and alpha (TGF- β , TGF- α), fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and others are of great importance for the regulation inflammatory reaction, stimulation of angiogenesis, formation of granulation tissue and tissue repair [9,10]. Disruption of healing occurs in case of violation of the complex mechanism of interaction between molecules and cells [11]. Understanding the causes of altered expression of molecular factors leading to altered cellular function will provide insight into potential targets for intervention.

So, the proper functioning of the skin, as a neuro-immune-endocrine organ, depends on its ability to repair damage. The immune system plays a central role in wound healing. The state of cellular and humoral immunity can significantly affect overall health [12]. Dysregulation of the immune response during wound healing leads to severe tissue injury.

Elevated levels of pro-inflammatory cytokines, proteases, reactive oxygen species (ROS), or infections caused by various pathogens are observed, leading to aberrations in immune cell recruitment, changes in proteolytic balance, and increased oxidative stress [13]. Chronic inflammation may be associated with low immune activity, for example, as a result of incomplete phagocytosis, or with the characteristics of the pathogen.

The occurrence of biofilm colonization, which is one of the main problems during the treatment of chronic wound infections, can lead to delayed wound healing [14]. Bacterial biofilms interact with the host immune system by activating neutrophils and pro-inflammatory macrophages, resulting in the accumulation of inflammatory cytokines. On the other hand, the unregulated immune environment of chronic wounds encourages bacteria to proliferate, leading to a vicious cycle of biofilm growth and ongoing inflammation [15]. The lack of objective clinical diagnostic criteria for wound infection often leads to the inappropriate use of antibiotics, which puts patients at risk of developing polyresistance of the microbiome to antibiotics [16].

But in most cases, ongoing chronic inflammation, which causes chronicity of the process, is associated with the impossibility of removing the altering factor [17]. Severe pathologies and concomitant diseases, including cardiovascular diseases, diabetes, and diseases of the lungs, kidneys, and peripheral vessels, can significantly alter or inhibit normal wound healing [3,18]. Treatment of trophic ulcers, for example, is associated primarily with the treatment of the underlying systemic disease. So, diabetes is characterized by hyperglycemia, which is a significant cause of the development of inflammation [19]. Circulatory dysfunction at the micro- and macrovascular level is also a leading factor that slows down or prevents wound healing [19]. It has been demonstrated that the correction of arterial hypertension accompanying contributes to healing injuries [20]. However, the treatment of trophic wounds is not always successful due to the formation of pathological feedback.

Old age is another major factor influencing wound healing. In the United States, for example, 3 % of the population over 65 have open wounds [21]. In the cohort of gerontological patients, there is usually a slow metabolism, a violation of hormonal reactions, and a deficiency of nutrients [22]. As people age, the immune system naturally weakens. It is for this reason older people are more susceptible to infections. Some medications work synergistically with age to increase the incidence of chronic wounds. Treating patients receiving chemotherapy, radiation, steroids, methotrexate, and a variety of other drugs can slow down wound healing [23].

Obesity has a detrimental effect on wound healing [24]. In conditions of excessive body weight, blood flow is disturbed. Poor vascularization leads to poor oxygenation, which can further delay normal wound healing. Another factor contributing to poor wound healing in obesity is an immune imbalance. Chronic diseases caused by obesity can create a vicious cycle of inflammation and damage [25]. Separate factors in the deterioration of the treatment results of a chronic wound are a sedentary lifestyle [26], smoking status [27], and experiencing psychological stress [28], nutrient deficiency [29].

Modern methods of stimulation of reparative processes.

Diagnosis and treatment of chronic wounds is difficult due to the complexity of wound healing mechanisms and the duration of treatment. Therefore, the development and improvement of innovative methods of skin wound healing are relevant for medicine all over the world.

Factors contributing to the delayed healing of chronic wounds are key components of a comprehensive approach to wound care. Limiting or eliminating aggravating factors will also promote better wound healing. For better wound healing, the treatment of comorbidities is necessary: targeted glycemic control is necessary to accelerate wound healing in diabetes; treatment of venous ulcers requires lifelong compression therapy. Adequate perfusion, or improved perfusion, is key to the potential for wound healing in the treatment of patients with arterial ulcers.

Given that the immune system is the leading one involved in the processes of chronic wound healing, the use of immunomodulation to accelerate the healing of chronic wounds is justified. At the same time, stimulating the immune system when it cannot effectively eliminate the infection can worsen chronic inflamma-

tion [30]. Immune system deficiency can be caused by genetics, chemotherapy, radiation, malnutrition, and the like.

Conventional wound care includes various surgical procedures, non-surgical therapies, and skin wound treatment regimens based on pharmacological agents [31]. Surgical processing remains the gold standard for wound care. Non-surgical wound care includes various types of wound dressings and topical formulations. To improve skin regeneration, biotechnological wound coverings, artificial skin substitutes, and 3D printed acellular scaffolds or bioprinted cellular scaffolds are used [32]. But there is the problem of choosing the appropriate treatment for practitioners, for example, the huge market for wound dressings is diverse, but there are no publicly available quantitative data to support the claims of manufacturers [33]. Also, to accelerate the healing of wounds with various types of wounds, preparations of xenogenic origin [34] and biological preparations of placental origin [35] are used.

A promising direction of wound healing stimulation is the local administration of recombinant growth factors such as EGF, FGF, VEGF, GM-CSF, and others that stimulate migration, proliferation, and differentiation of cells in vivo, which allows external modulation of the healing process [36]. Autologous platelet-rich plasma is also effective for wound healing. Its use enhances re-epithelialization, induces angiogenesis, and promotes wound reduction and collagen deposition. However, there are insufficient data on its use in patients with acute and chronic wounds [37].

The latest developments in the field of advanced wound care technologies include nanotherapy and stem cell therapy [6]. For example, stem cell-derived exosomes have been proposed as a desirable source for regenerative medicine due to their role in promoting anti-inflammatory cell phenotypes, cell migration, and angiogenesis [38]. However, currently, available treatments face many limitations, such as short exposure time, low efficacy, high toxicity, high cost, and high risk of infection [39].

To stimulate reparative processes, physical methods are widely used, such as electrical stimulation [40], photobiomodulation therapy [41], hyperbaric oxygen therapy [42], negative pressure wound therapy [43], the use of magnetic fields [44] and magnetic tools [45], the use of ultrasound [46] and others. However, despite the positive results, the problem is the lack of optimal parameters as a standard treatment. Any long-term complications should also be monitored. Differences in wound characteristics, patient demographics, and technique parameters require additional experimental research and randomized controlled trials.

Identifying the problems of wound healing will allow a comprehensive approach to the evaluation of the wound process, taking into account the factors that affect the healing of injuries, which will reduce the risks of complications and improve the treatment of patients with chronic wounds.

Conclusions

1. Chronic wounds develop as a result of severe systemic diseases, and extensive mechanical damage against the background of a decrease in physiological reserves due to emotional and psychological stress, obesity, etc.

2. In the case of severe systemic diseases, such as diabetes, cardiovascular pathology, etc., as a rule, microcirculation disorder

ders are observed, and as a result, violations of the phasing of reparative processes at the cellular level are occurred. This leads to the fact that the completion of the alteration process does not occur, the pathological positive feedback closes and the process becomes self-sustaining with the formation of a non-healing trophic ulcer.

3. In the case of extensive mechanical injury, with a decrease in adaptation reserves, primarily of the neurohumoral system, the key role is played by violations of regulatory mechanisms at the cellular level, both systemic and local.

4. Treatment of wounds requires surgical debridement, stimulation of angiogenesis, and other reparative processes at the systemic and mainly local levels.

5. Platelet-rich plasma, recombinant growth factors, biotechnological wound dressings, etc. are used to stimulate reparative processes. However, despite a large number of studies, clinically effective and safe techniques are still being developed.

6. Physical methods of influencing the wound, such as vacuum dressings, photobiomodulation therapy, etc., have shown high efficiency and safety. However, the selection of optimal parameters of physical impact continues to be an urgent task.

7. One of the most promising areas of wound treatment is the development of methods for targeted activation of stem cells. Their role in the course of reparative processes is being studied. However, there are not enough data for the practical application of such methods.

Prospects for further research. In the future, it is planned to study the mechanisms of reparative processes of injuries, which will allow a scientifically based approach to the choice of methods and ways of treating chronic wounds. It is advisable to conduct a meta-analysis to quantify the importance of each factor affecting wound healing.

Funding

The study is a fragment of scientific research work of Kharkiv National Medical University on the topic “Optimizing the treatment of combat trauma in conditions of purulent complications and further rehabilitation due to the improvement of connective tissue repair”, state registration No. 0123U100381 (2023–2025). This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

Information about the authors:

Babenko N. M., PhD, Senior Researcher of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology, and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3117-8146

Litvinova O. B., PhD, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4558-6979

Pavlov S. B., PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Urology, Nephrology and Andrology named after prof. A. G. Podrez, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3952-1511

Kumetchko M. V., Junior Researcher of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9153-2461

Komarchuk V. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Surgeon, Medical Center for Surgery and Diagnostics “Da-Vinci Clinic”, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1831-0325

Відомості про авторів:

Бабенко Н. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

Літвінова О. Б., канд. біол. наук, асистент каф. клінічної лабораторної діагностики № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

Павлов С. Б., д-р біол. наук, професор, головний науковий співробітник каф. урології, нефрології та андрології імені А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кумечко М. В., молодший науковий співробітник каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

Комарчук В. В., д-р мед. наук, доцент, лікар-хірург, Медичний центр хірургії та діагностики «Da-Vinci Clinic», м. Харків, Україна.

References

- [1] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020;10(9):200223. doi: 10.1098/rsob.200223.
- [2] Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019;29:8-15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
- [3] Sen CK. Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates. *Adv Wound Care.* 2021;10(5):281-92. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
- [4] Lo ZJ, Lim X, Eng D, Car J, Hong Q, Yong E, et al. Clinical and economic burden of wound care in the tropics: a 5-year institutional population health review. *Int Wound J.* 2020;17(3):790-803. doi: 10.1111/iwj.13333.
- [5] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
- [6] Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells.* 2022;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.
- [7] Song R, Wu Z, Ma J, Yin S, Liu C, Sun R, et al. Research status and hot topics of the effects of skin innervation on wound healing from 1959 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Surg.* 2022;9:966375. doi: 10.3389/fsurg.2022.966375.
- [8] Nowak NC, Menichella DM, Miller R, Paller AS. Cutaneous innervation in impaired diabetic wound healing. *Transl Res.* 2021;236:87-108. doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.003.
- [9] Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:97-125. doi: 10.1016/j.addr.2018.09.010.
- [10] Farooq M, Khan AW, Kim MS, Choi S. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells.* 2021;10(11):3242. doi: 10.3390/cells10113242.
- [11] Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Mikhaylov R. Experimental Study of the Effect of Photobiomodulation Therapy on the Regulation of the Healing Process of Chronic Wounds. *Int J Photoenergy.* 2021;2021:1-10. doi: 10.1155/2021/3947895.
- [12] Kolesnyk Y, Sheiko V, Dereka T. Comparison of indicators of cellular and humoral immunity in acquired myopia mild and high degree. *Zdravotnicke listy.* 2020;8(4): 36-42.
- [13] Schillreff P, Alexiev U. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4928. doi: 10.3390/ijms23094928.
- [14] Ding X, Tang Q, Xu Z, Xu Y, Zhang H, Zheng D, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma.* 2022;10:tkac014. doi: 10.1093/burnst/tkac014.

- [15] Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11(5):700. doi: 10.3390/biom11050700.
- [16] Sartelli M, C Hardcastle T, Catena F, Chichom-Mefire A, Coccolini F, Dhingra S, et al. Antibiotic Use in Low and Middle-Income Countries and the Challenges of Antimicrobial Resistance in Surgery. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(8):497. doi: 10.3390/antibiotics9080497.
- [17] Pavlov SB, Tamm TI, Komisova TY, Babenko NM, Kumechko MV, Litvinova OB. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023;(2):34-9. doi: 10.34287/MMT.2(57).2023.6.
- [18] Pavlov SB, Litvinova OB, Babenko NM. Features of skin wound healing in rats with experimental chronic kidney disease. *Regul Mech Biosyst*. 2021;12(4):594-8. doi: 10.15421/022181.
- [19] Mieczkowski M, Mrozikiewicz-Rakowska B, Kowara M, Kleibert M, Czupryniak L. The Problem of Wound Healing in Diabetes-From Molecular Pathways to the Design of an Animal Model. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7930. doi: 10.3390/ijms23147930.
- [20] Pavlov SB, Babalyan VO, Valilshchikov MV, Babenko NM, Kumetchko MV, Litvinova OB, et al. The role of cytokines in the mechanisms of regulation of reparative processes in modeling fractures of the proximal femur secondary to the correction of concomitant arterial hypertension. *Minerva Orthop* 2022;73(3):287-93. doi: 10.23736/S0394-3410.21.04126-6.
- [21] U.S. Census Bureau. Older People Projected to Outnumber Children [Internet]. *Census. Gov*; 2018 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.census.gov/newsroom/press-releases/2018/cb18-41-population-projections.html>
- [22] Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K. Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. *Int Wound J*. 2020;17(5):1246-54. doi: 10.1111/iwj.13378.
- [23] Beyene RT, Derryberry SL Jr, Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin North Am*. 2020;100(4):695-705. doi: 10.1016/j.suc.2020.05.002.
- [24] Frasca D, Strbo N. Effects of Obesity on Infections with Emphasis on Skin Infections and Wound Healing. *J Dermatol Skin Sci*. 2022;4(3):5-10. doi: 10.29245/2767-5092/2022/3.1157.
- [25] Thomas AL, Alarcon PC, Divanovic S, Chougnet CA, Hildeman DA, Moreno-Fernandez ME. Implications of Inflammatory States on Dysfunctional Immune Responses in Aging and Obesity. *Front Aging*. 2021;2:732414. doi: 10.3389/fragi.2021.732414.
- [26] Gethin G, van Netten JJ, Probst S, Touriany E, Sobotka L. The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing. Part 2: Physical activity and nutrition. *J Wound Management*. 2022;23:S1-24. doi: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.02.
- [27] Jenkins DA, Mohamed S, Taylor JK, Peek N, van der Veer SN. Potential prognostic factors for delayed healing of common, non-traumatic skin ulcers: A scoping review. *Int Wound J*. 2019;16(3):800-12. doi: 10.1111/iwj.13100.
- [28] Wynn M, Holloway S. The impact of psychological stress on wound healing: a theoretical and clinical perspective. *Wounds UK*. 2019;15(3):20-7.
- [29] Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2022;40(2):103-13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.002.
- [30] Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care*. 2008;17(8):333-41. doi: 10.12968/jowc.2008.17.8.30796.
- [31] Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel)*. 2021;11(7):665. doi: 10.3390/life11070665.
- [32] Tan SH, Ngo ZH, Sci DB, Leavesley D, Liang K. Recent Advances in the Design of Three-Dimensional and Bioprinted Scaffolds for Full-Thickness Wound Healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(1):160-81. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0339.
- [33] Verdolino DV, Thomason HA, Fotticchia A, Cartmell S. Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. *Emerg Top Life Sci*. 2021;5(4):523-37. doi: 10.1042/ETLS20200346.
- [34] Vlasov OO, Kovalov GO, Myroshnychenko MS. Morphological features of a cold skin wound under the influence of an extract of cryopreserved skin fragments of piglets (experimental study). *Wiad Lek*. 2020;73(2):306-11. doi: 10.36740/WLek202002119.
- [35] Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4837930. doi: 10.1155/2018/4837930.
- [36] Vaidyanathan L. Growth Factors in Wound Healing – A Review. *Biomed Pharmacol J*. 2021;14(3). doi: 10.13005/bpj/2249.
- [37] Xu P, Wu Y, Zhou L, Yang Z, Zhang X, Hu X, et al. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns Trauma*. 2020;8:tkaa028. doi: 10.1093/burnst/tkaa028.
- [38] Zhou C, Zhang B, Yang Y, Jiang Q, Li T, Gong J, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):107. doi: 10.1186/s13287-023-03345-0.
- [39] Monika P, Chandrababha MN, Rangarajan A, Waiker PV, Chidambara Murthy KN. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. *Front Nutr*. 2022;8:791899. doi: 10.3389/fnut.2021.791899.
- [40] Rajendran SB, Challen K, Wright KL, Hardy JG. Electrical Stimulation to Enhance Wound Healing. *J Funct Biomater*. 2021;12(2):40. doi: 10.3390/jfb12020040.
- [41] Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Valilshchikov M. Features of cellular and molecular mechanisms of regulation of reparative processes in chronic wounds using photobiomodulation therapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022;64(2):260-6. doi: 10.3897/foimed.64.e61539.
- [42] Pasek J, Szajkowski S, Oleś P, Cieślak G. Local Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10548. doi: 10.3390/ijerph191710548.
- [43] Kirsner R, Dove C, Reyzelman A, Vayser D, Jaimes H. A prospective, randomized, controlled clinical trial on the efficacy of a single-use negative pressure wound therapy system, compared to traditional negative pressure wound therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities. *Wound Repair Regen*. 2019;27(5):519-29. doi: 10.1111/wrr.12727.
- [44] Lv H, Liu J, Zhen C, Wang Y, Wei Y, Ren W, et al. Magnetic fields as a potential therapy for diabetic wounds based on animal experiments and clinical trials. *Cell Prolif*. 2021;54(3):e12982. doi: 10.1111/cpr.12982.
- [45] Michaylusov RN, Negodyuko VV. [Results of surgical magnetic instruments application for survey of wounds and removal of ferromagnetic foreign bodies]. *Klin Khir*. 2016;(7):58-60. Ukrainian.
- [46] Myronov P, Bugaiov V, Holubnycha V, Sikora V, Deineka V, Lyndin M, et al. Low-frequency ultrasound increase effectiveness of silver nanoparticles in a purulent wound model. *Biomed Eng Lett*. 2020;10(4):621-31. doi: 10.1007/s13534-020-00174-5.