



The Ministry of Education and Science of Ukraine  
Міністерство освіти і науки України

**EASTERN UKRAINIAN  
MEDICAL JOURNAL**

**СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ  
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**Vol. 11 Iss. 3' 2023**

**Том 11 № 3' 2023**

Founded in 1994  
Заснований у 1994 році

Sumy, Sumy State University  
Суми, Сумський державний університет

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.


Рекомендовано до друку вченою  
радою Сумського державного  
університету протокол № 3 від  
19.10.2023 р.

Editorial Board address:


2 M. Sumtsova st., Sumy,  
Ukraine, 40007

Адреса редакційної колегії:

вул. М. Сумцова, 2, м. Суми,  
Україна, 40007

 (0542) 662-318

 eumj@med.sumdu.edu.ua

 <http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455  
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано  
як наукове видання з медичних наук

## EDITORIAL BOARD

### **Editor-in-Chief**

Oleksandr Smiyan – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

### **Scientific Consultant**

Olena Zimba – PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

---

### **Research Integrity Editor**

Olena Vasyliyeva – PhD, Assistant Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

### **Managing Editor**

Tetiana Riabenko – PhD, Assistant Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

### **Social Media Editor**

Yuliia Chudaieva – Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

### **English Language Editor**

Tetiana Aleksakhina – PhD, Senior Lecturer, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

### **Statistics Editor**

Yuriy Vasyliyev – PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

## EDITORIAL BOARD MEMBERS

**Oleksandra Berhilevych** – PhD, Professor, University of Veterinary Medicine, Hannover, Germany;

---

**Yuriy Slyvka** – PhD, Associate Professor, Heritage College of Osteopathic Medicine, Ohio University, Athens, USA;

---

**Bohdan Luhovyy** – PhD, Associate Professor at Mount Saint Vincent University, Halifax, Canada; Adjunct Professor at Dalhousie University, Halifax, Canada;

---

**Vyacheslav Yurchenko** – PhD, Professor, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic;

---

**Vitaliy Gargin** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

---

**Lorenz Leitner** – Doctor of Medical Sciences (Dr. med.), Balgrist University Hospital, Zürich, Switzerland;

---

**Olaf Ahlers** – Doctor of Medical Sciences (Dr. med.), Charité – Berlin University of Medicine, Berlin, Germany;

---

**Andrzej Fal** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Department of Allergy, Lung Diseases and Internal Medicine, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior, Warszawa, Poland;

**Kateryna Karhina** – PhD in Public Health, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umea University, Sweden;

---

**Andrii Loboda** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

**Oleksandr Moshchych** – D.M.Sc., Prof., Department of Pediatric Otolaryngology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

---

**Pawel Płudowski** – Assoc. Prof., Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland;

---

**Maksym Pogorelov** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Associate Professor, Sumy State University, Ukraine;

---

**Yurii Reznychenko** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine;

---

**Anatolii Romaniuk** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

**Bernhard Singer** – PhD in Medical Sciences, University Duisburg-Essen, Institute of Anatomy, Essen, Germany;

**Vladyslav Smiyanov** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

---

**Svitlana Smiyan** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Ternopil Medical University, Ternopil, Ukraine;

---

**Mariya Sredkova** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Pleven Medical University, Pleven, Bulgaria;

---

**Štefan Polák** – PhD, Professor, Head of Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Slovakia;

---

**Vytautas Usonis** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Clinic of Children Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

---

**Oleksandr Volosovets** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

---

**Ihor Vynnychenko** – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy Regional Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

### **Головний редактор**

Сміян О. І. – д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

### **Науковий консультант**

Зімба О. О. – канд. мед. наук, доцент, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна;

---

### **Редактор з питань наукової сумлінності**

Васильєва О. Г. – канд. мед. наук, асистент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

### **Відповідальний редактор**

Рябенко Т. В. – д-р філософії, асистент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

### **Редактор з питань розповсюдження в соціальних мережах**

Чудаєва Ю. С. – Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

### **Редактор англomовного контенту**

Алексахіна Т. О. – канд. філол. наук., старший викладач, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

### **Редактор з питань статистики**

Васильєв Ю. К. – канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

## ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

**Ахлерс О.** – д-р мед. наук, Університетська клініка "Шаріте", Берлін, Німеччина;

---

**Бергілевич О. М.** – д-р філософії, професор, Університет ветеринарної медицини Ганновера, Ганновер, Німеччина;

---

**Винниченко І. О.** – канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

**Волосовець О. П.** – д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна;

---

**Гаргін В. В.** – д-р мед. наук, професор, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна;

---

**Каргіна К.** – кандидат наук, кафедра громадського здоров'я та клінічної медицини, Університет Умео, Швеція;

---

**Лобода А. М.** – д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

**Луговий Богдан** – д-р філософії, доцент університету Маунт Сент-Вінсент, Галіфакс, Канада; ад'юнкт-професор Університету Далхаузі, Галіфакс, Канада;

---

**Ляйтнер Л.** – д-р мед. наук, Університетська клініка «Балгріст», Цюрих, Швейцарія;

---

**Мощич О. П.** – д-р мед. наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна;

---

**Плудовський П.** – канд. мед. наук, доцент, відділ біохімії, радіоімунології та експериментальної медицини Дитячого меморіального інституту здоров'я, Варшава, Польща;

---

**Погорєлов М. В.** – д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

**Резніченко Ю. Г.** – д-р мед. наук, професор, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна;

---

**Романюк А. М.** – д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

**Сінгер Б. Б.** – канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

---

**Сливка Ю. І.** – д-р філософії, доцент, Університет Огайо, Афіни, США;

---

**Сміянов В. А.** – д-р мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна;

---

**Сміян С. І.** – д-р мед. наук, професор, Тернопільський медичний університет, Тернопіль, Україна;

---

**Средкова М. П.** – д-р мед. наук, професор, Медичний університет, м. Плевен, Болгарія;

---

**Стефан П.** – д-р філософії, професор, директор інституту гістології та ембріології, медичний факультет, Університет ім. Коменського, м. Братислава, Словачія;

---

**Усоніс В.** – д-р мед. наук, професор, Медичний інститут, Вільнюс, Латвія;

---

**Фал А. М.** – д-р мед. наук, професор, відділ алергії, легеневих захворювань та внутрішньої медицини Центральної клінічної лікарні МВС, Варшава, Польща;

---

**Юрченко В.** – д-р філософії, професор, Остравський університет, Острава, Чеська Республіка

**LITERATURE REVIEW. GENERAL SURGERY**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ**

<b>Yuliia Moskalenko, Oleksandr Vynnychenko, Oksana Sulaieva, Roman Moskalenko</b>	<b>214</b>	<b>Юлія Москаленко, Олександр Винниченко, Оксана Суласва, Роман Москаленко</b>
THE ROLE OF NEXT-GENERATION SEQUENCING IN LUNG CANCER DIAGNOSIS		РОЛЬ СЕКВЕНУВАННЯ НАСТУПНОГО ПОКОЛІННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ЛЕГЕНЬ
<b>Dmitrii Sumtsov</b>	<b>224</b>	<b>Дмитро Сумцов</b>
PRIMARY FALLOPIAN TUBE CANCER: A LITERATURE REVIEW		ПЕРВИННИЙ РАК МАТКОВИХ ТРУБ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
<b>Olena Lytvak, Vasyl Shaprynskyi, Marianna Markova, Yuriy Zasieda</b>	<b>232</b>	<b>Олена Литвак, Василь Шапринський, Маріанна Маркова, Юрій Засєда</b>
COMPLICATIONS AFTER PENIS ENHANCEMENT WITH HYALURONIC ACID: A LITERATURE REVIEW		УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ КОНТУРНОЇ ПЛАСТИКИ СТАТЕВОГО ЧЛЕНА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**LITERATURE REVIEW. DENTISTRY**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СТОМАТОЛОГІЯ**

<b>Marjan Domysche, Iurii Mochalov</b>	<b>241</b>	<b>Мар'ян Домище, Юрій Мочалов</b>
CONTEMPORARY OPINIONS ON THE PECULIARITIES OF ORAL MUCOSA WOUNDS HEALING: A LITERATURE REVIEW		СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**EXPERT OPINION**

**ДУМКА ЕКСПЕРТА**

<b>Mihailo Protsaylo, Volodymyr Dzhyvak, Vira Synytska, Ihor Krytskyi, Pavlo Hoshchynskyi, Iryna Chornomydz</b>	<b>260</b>	<b>Михайло Процайло, Володимир Дживак, Віра Синицька, Ігор Крицький, Павло Гощинський, Ірина Черноמידз</b>
THE KNEE JOINT IS THE ACHILLES' HEEL OF A CHILD'S BODY		КОЛІННИЙ СУГЛОБ – «АХІЛЛЕСОВА П'ЯТА» ДИТЯЧОГО ОРГАНІЗМУ

**ORIGINAL RESEARCH. PEDIATRICS**

**ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. ПЕДІАТРІЯ**

<b>Maksym Khorosh</b>	<b>271</b>	<b>Максим Хорош</b>
ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF DISABILITY IN THE CHILDREN POPULATION IN POLTAVA OBLAST IN 2018–2022		АНАЛІЗ СИТУАЦІЇ ЩОДО ПОШИРЕНOSTІ ІНВАЛІДНОСТІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2018–2022 РОКИ



**ORIGINAL RESEARCH. INFECTIOUS DISEASES**

**ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

<b>S. Sreedevi, Gudikandula Krishna</b> CO-INFECTION OF DENGUE AND CHIKUNGUNYA VIRUSES: A SEROLOGICAL STUDY IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN WARANGAL, TELANGANA, INDIA	<b>282</b>	<b>С. Срідеві, Гудікандула Крішна</b> КОІНФЕКЦІЯ ВІРУСІВ ДЕНГЕ ТА ЧІКУНГУНЬЯ: СЕРОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ЛІКАРНІ ТРЕТИННОГО РІВНЯ У ВАРАНГАЛІ, ШТАТ ТЕЛАНГАНА, ІНДІЯ
--	------------	--

**ORIGINAL RESEARCH. DENTISTRY**

**ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. СТОМАТОЛОГІЯ**

<b>Olena Sluchevska, Oleksiy Pavlenko, Iurii Mochalov, Nazariy Heley</b> ANALYSIS OF PERIODONTAL TISSUE STATUS OVER TIME DURING THE LOCAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS	<b>291</b>	<b>Олена Случевська, Олексій Павленко, Юрій Мочалов, Назарій Гелей</b> АНАЛІЗ СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТУ В ДИНАМІЦІ ПІД ЧАС МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ
---	------------	---

**ORIGINAL RESEARCH. INTERNAL MEDICINE**

**ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА**

<b>Anna Ovchar, Valerii Levchenko, Halyna Sytnytska, Mykhailo Lesitskyi, Serhii Bublyk</b> THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE CONDITIONS OF A STRESS TEST IN JUNIOR FEMALE STUDENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHO-EMOTIONAL IMBALANCE	<b>302</b>	<b>Анна Овчар, Валерій Левченко, Галина Ситницька, Михайло Лесіцький, Сергій Бублик</b> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВОСУДИННОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ СТРЕС-ТЕСТУ У СТУДЕНТОК МОЛОДШИХ КУРСІВ ІЗ ПРОЯВАМИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ДИСБАЛАНСУ
<b>Aedunutala SreeVeena Kashyap, Swarna Deepak Kuragayala, Krishna Prabhakar Kasam</b> ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATION OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS OF HYPOTHYROIDISM	<b>314</b>	<b>Айдунутала Срівіна Каш'яп, Сварна Діпак Курагаяла, Крішна Прабхакар Касам</b> КОРЕЛЯЦІЯ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЕВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):214-223

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):214-223](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223)

## ABSTRACT

**Yuliia V. Moskalenko**

<https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>

*Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine;*

**Oleksandr I. Vynnychenko**

<https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

*Sumy Regional Council Municipal Non-Profit Enterprise «Sumy Regional Clinical Oncology Center», Sumy, Ukraine;*

**Oksana M. Sulaieva**

<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

*CSD Medical Laboratory, Kyiv, Ukraine;*

**Roman A. Moskalenko**

<https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

*Department of Pathological Anatomy, Sumy State University, Sumy, Ukraine*

## THE ROLE OF NEXT-GENERATION SEQUENCING IN LUNG CANCER DIAGNOSIS

Among all malignant neoplasms, lung cancer is the cause of death in approximately every fifth patient. Next-generation sequencing can solve the issue of not only diagnosis but also the further treatment of lung cancer.

**Aim.** The work aims to search, process, generalize and bibliometrically analyze the scientific literature to study the main trends in next-generation sequencing in diagnosing non-small cell lung cancer.

**Materials and methods.** One thousand nine hundred thirty-one literature sources, including information about next-generation sequencing, were published between 2010 and 2023. The data search was carried out in electronic databases Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar using keywords: "lung cancer," "next-generation sequencing," "targeted therapy," "genetic mutations," "circulating tumor DNA," and "liquid biopsy." The authors used the bibliometric tools of the Scopus and SciVal databases to analyze the year, source, type of study, subject area, and country of publication.

**Results and discussion.** Next-generation sequencing is gradually becoming the new diagnostic standard. This technology allows to detect biological markers with high accuracy and specificity. Many studies have confirmed the effectiveness of next-generation sequencing for diagnosing lung cancer, assessing response to treatment and sensitivity to drug therapy, and predicting the prognosis of the disease. Lung cancer is one of the most common tumors with a high mutational load. Unique diagnostic panels allow for a short period to examine tumor tissue for a wide range of biological markers. The article aims to investigate the main areas of application of next-generation sequencing in patients with lung cancer and current clinical trials in this field. The bibliometric analysis of the scientific literature consisted of the study of publication activity from 2010 to 2023, the geography of publications, and the identification of scientific journals

where the articles about the role of next-generation sequencing were publicized.

**Conclusions.** Next-generation sequencing is widely used in medicine. This method can become one of the leading methods for diagnosing lung cancer because it can accurately identify specific biological markers. Tumor tissue embedded in paraffin blocks and various biological fluids can be used for diagnosis. Next-generation sequencing is effective even in cases where the amount of tumor tissue is limited and other methods cannot identify it. The advantages of the method are confirmed in clinical trials and described in many scientific publications of the leading countries of the world. As a result, next-generation sequencing appears to be an effective method for diagnosing lung cancer and selecting the most appropriate regimen of targeted or immunotherapy. Disadvantages of the method include the high cost in developing countries and the need for appropriate software.

**Keywords:** lung cancer, next-generation sequencing, targeted therapy, genetic mutations, circulating tumor DNA, liquid biopsy.

**Corresponding author:** Yuliia V. Moskalenko Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine  
e-mail: [yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

## РЕЗЮМЕ

**Юлія В. Москаленко**

<https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>

Сумський державний університет,  
кафедра онкології та радіології,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми,  
40007, Україна;

**Олександр І. Винниченко**

<https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

КНП СОР Сумський обласний  
клінічний онкологічний центр,  
вул. Привокзальна 31, м. Суми, 40022,  
Україна;

**Оксана М. Сулаєва**

<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Медична лабораторія CSD,  
вул. Васильківська 45, м. Київ, 21000,  
Україна;

**Роман А. Москаленко**

<https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

Сумський державний університет,  
кафедра патологічної анатомії,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми,  
40007, Україна

## РОЛЬ СЕКВЕНУВАННЯ НАСТУПНОГО ПОКОЛІННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Серед усіх злоякісних новоутворень рак легень є причиною смерті приблизно кожного п'ятого пацієнта. Єдиним методом, здатним вирішити питання не лише діагностики, але і подальшого лікування раку легень є генетичне тестування з використанням секвенування наступного покоління.

**Мета.** Метою роботи є пошук, обробка, узагальнення та бібліометричний аналіз наукової літератури для вивчення основних тенденцій застосування секвенування наступного покоління у діагностиці недрібноклітинного раку легень.

**Матеріали та методи.** Було досліджено 1931 літературне джерело, опубліковане за період з 2010 по 2023 роки, що містило інформацію про використання секвенування наступного покоління. Пошук даних проводився у електронних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science та Google Scholar за ключовими термінами: «рак легень», «секвенування наступного покоління», «таргетна терапія», «генетичні мутації», «циркулююча пухлинна ДНК», «рідина біопсія». Автори використовували бібліометричні інструменти бази даних Scopus та SciVal для аналізу року, джерела, типу дослідження, предметної галузі та країни видання.

**Результати та їх обговорення.** Секвенування наступного покоління поступово стає новим діагностичним стандартом. Дана технологія дозволяє з високою точністю та специфічністю виявляти біологічні маркери. У багатьох дослідженнях була підтверджена ефективність секвенування наступного покоління для діагностики раку легень, оцінці відповіді на лікування та чутливості до медикаментозної терапії, прогнозуванні перебігу захворювання. Рак легень є однією із найбільш поширених пухлин з

високим мутаційним навантаженням. Спеціальні діагностичні панелі дозволяють за короткий проміжок часу дослідити пухлинну тканину на широкий спектр біологічних маркерів. Стаття спрямована на ознайомлення з основними напрямками застосування секвенування наступного покоління у пацієнтів з раком легень та актуальними клінічними дослідженнями у цій галузі. Бібліометричний аналіз наукової літератури полягав у дослідженні публікаційної активності за період з 2010 по 2023 роки, вивченні географії публікацій та встановленні наукових журналів, у яких найчастіше зустрічаються статті про роль секвенування наступного покоління для діагностики раку легень.

**Висновки.** Секвенування наступного покоління все ширше використовують у медицині. Цей метод може стати одним із провідних для діагностики раку легень, адже здатен з високою точністю ідентифікувати специфічні біологічні маркери. Для дослідження може використовуватися не лише пухлинна тканина залита у парафінові блоки, але і різноманітні біологічні рідини. Секвенування наступного покоління ефективно навіть у випадках, коли кількість пухлинної тканини обмежена і інші методи не здатні її ідентифікувати. Переваги методу підтверджені у клінічних дослідженнях та описані у багатьох наукових публікаціях провідних країн світу. Як наслідок, секвенування наступного покоління виглядає як особливо привабливий метод для діагностики раку легень і вибору найбільш відповідної схеми таргетної чи імунотерапії. Недоліками методу можна вважати високу ціну в країнах, що розвиваються та необхідність обробки великої кількості даних з використанням відповідного програмного забезпечення.

**Ключові слова:** рак легень, секвенування наступного покоління, таргетна терапія, генетичні мутації, циркулююча пухлинна ДНК, рідинна біопсія.

**Автор, відповідальний за листування:** Юлія В. Москаленко, Сумський державний університет, кафедра онкології та радіології  
e-mail: [yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

## INTRODUCTION / ВСТУП

Among all malignant neoplasms, lung cancer is the cause of death in approximately every fifth patient. According to Global cancer statistics, 1796144 people died from this disease in 2020 [1]. One of the essential factors in the low survival rate of patients is the diagnosis of the disease in the advanced stages. Lung cancer does not have specific symptoms in the early stages. Only persistent cough, chest pain, shortness of breath, and hemoptysis prompt patients to seek medical attention. That is why great efforts of scientists are directed at developing new diagnostic methods that would allow lung cancer to be detected as early as possible.

Low-dose computed tomography (LDCT) was one of the promising areas that allowed for a 20% reduction in mortality rates. However, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

recommends this method for patients over 50 who are current or former smokers. Another significant limitation is the difficulty in determining the origin of pulmonary nodules [2, 3].

In recent years, combining radiomic and qualitative semantic variable imaging with molecular blood biomarkers has become a popular direction of lung cancer screening [4]. This set of measures is promising. However, next-generation sequencing (NGS) can solve the issue of not only diagnosis but also the further treatment of lung cancer.

Targeted and immune checkpoint inhibitor therapies are widely used to treat locally advanced and metastatic lung cancer. NCCN guidelines recommend mandatory testing for the most common genetic mutations, such as EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET, RET, and PD-L1

expression [5]. Therefore, NGS may be the key to early diagnosis and effective lung cancer treatment.

NGS is a complex technology used to analyze the sequence (DNA) and gene expression (RNA species) [6]. The advantages of this method are low cost, quick results, wide application both for research purposes and in the clinic, and many commercially available laboratory panels. Disadvantages include the need for special computer programs, the lack of standardization for clinical use, and the high cost of diagnosis in developing countries [7]. The data obtained by the NGS method are used to improve diagnosis, prognosis, and effective treatment of many diseases, including lung cancer [8, 9].

**Aim.** The work aims to search, process, generalize and bibliometrically analyze the scientific literature to study the main trends in next-generation sequencing in diagnosing non-small cell lung cancer.

#### **Materials and methods**

We examined 1,931 literature sources published between 2010 and 2023 that contained information on using NGS for lung cancer diagnosis and treatment selection. The data search was carried out in electronic databases Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar using key terms: "lung cancer," "next-generation sequencing," "targeted therapy," "genetic mutations," "circulating tumor DNA," and "liquid biopsy."

The authors used Scopus database bibliometric tools and SciVal to analyze the year, source, type of study, subject area, and country of the publication. The VOSviewer system from the University of Leiden (<http://www.vosviewer.com/>) was used to generate and visualize the bibliometric network.

A bibliometric analysis was performed using online platforms for monitoring and analyzing international scientific research, visualization tools, and modern citation metrics SciVal (Scopus). Bibliometric networks were constructed and visualized using the VOSviewer program.

#### **Results and discussion**

##### ***NGS for lung cancer diagnosis***

NGS has high specificity and sensitivity, which allows to perform a wide range of studies even with a small amount of material. This method has a low rate of false negative results. It can identify specific mutations in paraffin-embedded tumor tissue samples [10] and in circulating tumor DNA obtained by liquid biopsy [11, 12, 13].

The promise of the NGS method for diagnosing lung cancer led to the appearance of specific commercial kits and panels. Representatives of panels based on RNA fusion are AccuFusion,

OmniFusion, Ion AmpliSeq™ RNA Fusion Lung Cancer Panel, and QuantideX® NGS RNA Lung Cancer Kit. TruSight RNA fusion panel or Archer fusion plex Comprehensive Thyroid and Lung are recommended if the method is based on RNA sequencing. DNA sequencing requires using Lung Cancer-Targeted Gene Panel, Ion AmpliSeq™ Colon and Lung Research Panel v2, or AmpliSeq for Illumina Colon and Lung Research Panel [7].

One of the most common is the NextDaySeq-Lung panel, which contains primers for amplification of exons 18, 19, 20, 21 of EGFR, exons 9, 20 and PIK3CA, exons 2, 3 of KRAS, and exons 11, 15 of BRAF. The identification of a specific genetic mutation allows the use of targeted therapy drugs. For example, lung cancer associated with a BRAF mutation usually responds well to treatment with BRAF/MEK inhibitors [14]. Patients with a PIK3CA mutation can use alpelisib, which is usually effective in treating breast cancer [15, 16].

Another variant of the gene panel used to diagnose lung cancer is the Ion Ampliseq RNA fusion. The method focused on the identification of splicing changes based on RNA sequencing. This panel from ThermoFisher Scientific can evaluate translocations, interstitial deletions, and chromosomal inversions. It can examine 70 known ALK, RET, ROS1, and NTRK fusion transcripts. This panel can be used parallel with DNA sequencing, although the RNA fusion method is considered more sensitive [17, 18].

The ability of cells to avoid apoptosis and excessive proliferation is considered the primary pathogenetic mechanism of the development of malignant tumors. The number of somatic mutations is constantly increasing [19]. One of the most common tumors with a high mutational load is lung cancer. Therefore, NGS can be an extremely effective method with numerous advantages, allowing to evaluate of changes in genes involved in the development of lung cancer (EGFR, BRAF, KRAS, HER2, ROS, ALK, PIK3CA, NTRK, RET, and MET) [20].

An example of the practical application of NGS compared to standard mutation testing is the work of Judd et al. [21]. Scientists conducted DNA sequencing of tumor tissue samples of 17,095 non-small cell lung cancer patients. It was found that 37.2% of people with adenocarcinomas and 4.4% with squamous cell carcinomas had a KRAS mutation. As a result, such patients are candidates for targeted therapy. Clinical studies on the efficacy and safety of sotorasib [22] and adagrasib [23] are

ongoing so that effective targeted drugs may soon appear on the pharmaceutical market.

DNA methylation method is used for early lung cancer diagnosis using NGS based on liquid biopsy. Liang et al. [24] found that its sensitivity is 75% for stage 1A and 85.7% for stage 1B non-small cell lung cancer. Compared with FISH or IHC, NGS is more sensitive and specific when analyzing fusion changes in lung cancer.

Lin et al. [25] compared the efficiency of different methods for detecting ALK rearrangements. So, when using NGS, the detection rate was 92.7%, FISH - 82.4%, IHC - 94.5%. In addition, 87.3% of NGS results were concordant with IHC results. The researchers concluded that IHC fusion testing is better for screening, while NGS fusion testing is more appropriate for selecting targeted therapies, particularly crizotinib.

One of the following examples of the use of NGS is the study of circulating non-coding RNA, which allows the prediction of drug resistance and adverse reactions to immunotherapy, chemotherapy, targeted, and radiation therapy. Li et al. [26] believe that circulating non-coding RNA may be a promising biomarker for developing targeted drugs.

To solve the problem of the lack of tumor tissue samples available for testing, non-invasive methods of biomarker research are increasingly being implemented. In recent years, the idea that NGS based on liquid biopsy should be the diagnostic standard for patients with metastatic non-small cell lung cancer has become increasingly popular [27]. Leighl et al. indicate that this method is sensitive [28]. The similarity was observed when comparing

NGS for circulating tumor DNA and tissue DNA in non-small cell lung cancer patients. Similar results were obtained by Mack et al. [29] while performing NGS on more than 8,000 patients with lung cancer.

Many conducted studies and obtained favorable results confirm the effectiveness of NGS for diagnosing lung cancer. As a result, ESMO and various groups of scientists recommend the broader use of this technique [30, 31]. A successful example is the NGS method analysis of circulating tumor DNA, which allows detecting the EGFR T790M mutation and establishing the feasibility of using osimertinib [32].

According to data from Clinical.Trials.gov, 149 clinical studies are associated with NGS [33]. Active patient recruitment is ongoing in 48 clinical trials, with ten more to begin soon. This indicates the growing interest of scientists in this topic. The results obtained in clinical studies, scientific and medical institutions are actively covered in publications. As a result, we decided to conduct a bibliometric analysis of scientific literature.

#### ***Bibliometric analysis of scientific literature***

NGS is a very modern diagnostic field. The first publications devoted to this topic appeared only in 2010. Until 2014, interest in NGS grew slowly, but then a rapid rise in popularity began. The most significant number of scientific publications (almost 600) was in 2019. The COVID-19 pandemic has made adjustments and somewhat reduced interest in this topic. Already in 2021, the number of scientific sources grew again and peaked in 2022. The decline in publishing activity in 2023 is because the year is now in progress (Fig. 1).

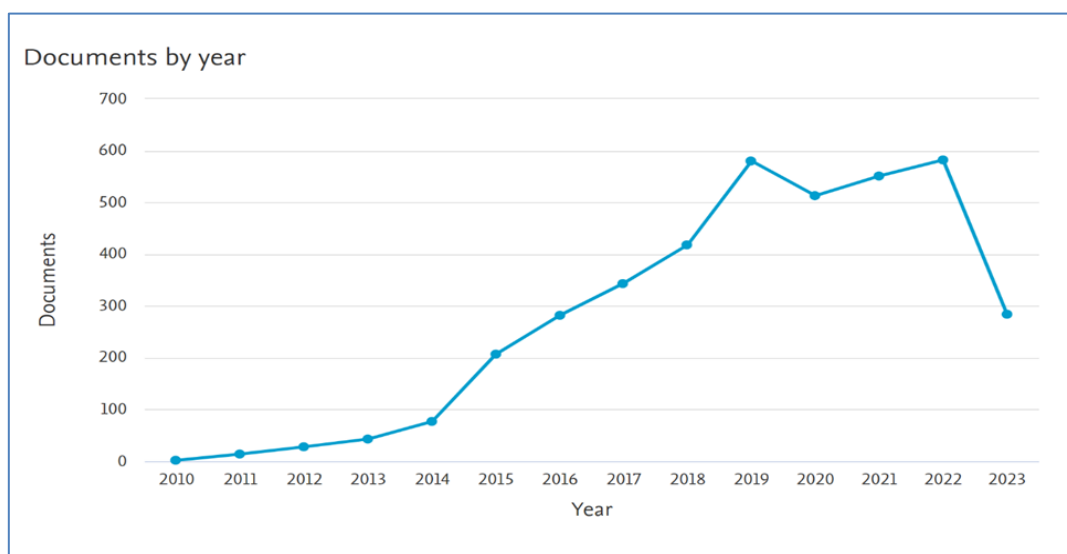


Figure 1 – Chronology of publications on NGS for lung cancer diagnosis from 2010 to 2023 according to the bibliometric analysis of the Scopus database

Scientists from the USA and China were most actively studying NGS for the diagnosis of lung cancer. The publication activity of scientists from Italy, Japan, France, Germany, Great Britain, Spain, Canada, and South Korea was significantly lower (Fig. 2).

The most significant number of research results

is covered in such scientific journals as the Journal of Thoracic Oncology, Lung Cancer, Frontiers in Oncology, Cancers, and Thoracic Cancer. It is worth noting that in the journal Frontiers in Oncology, about 60 articles were devoted to the value of NGS for diagnosing and treating lung cancer (Fig. 3).

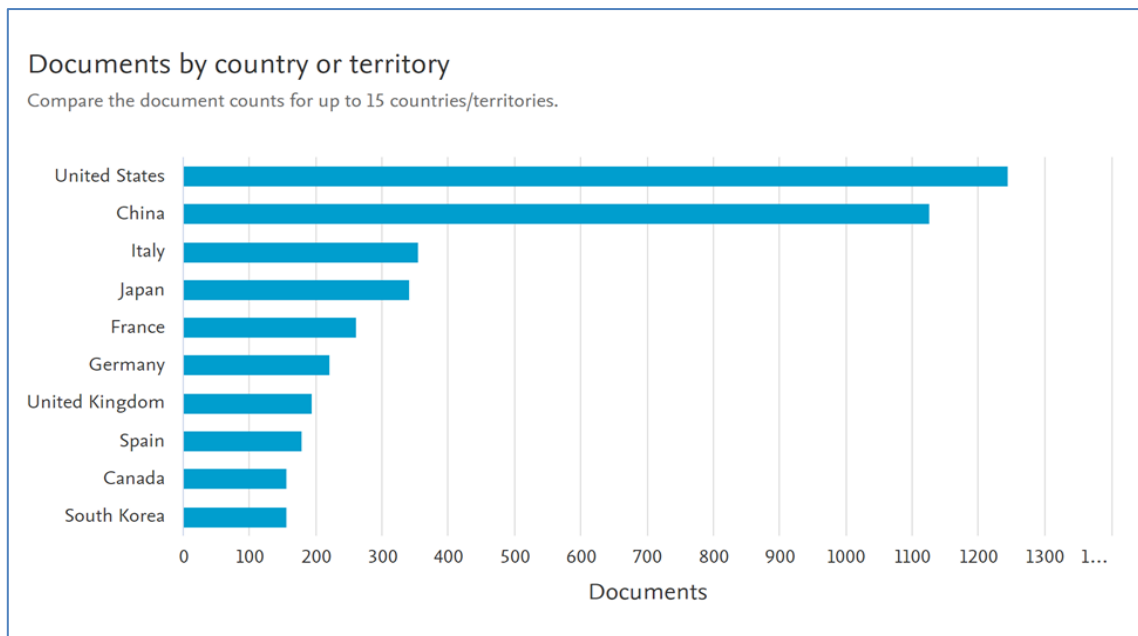


Figure 2 – The number of publications in different countries about NGS for lung cancer diagnosis from 2010 to 2023 according to the bibliometric analysis of the Scopus database

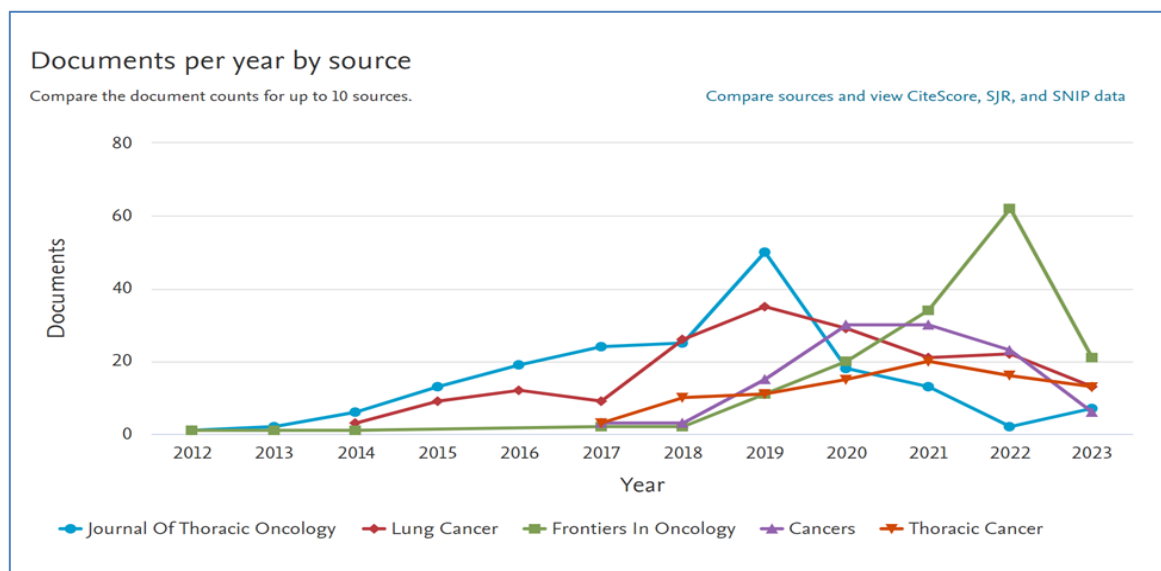


Figure 3 – The number of publications on NGS for lung cancer diagnosis in scientific journals from 2012 to 2023 according to the bibliometric analysis of the Scopus database

With the help of the VOSviewer program, which allows the visualization of bibliometric networks, the publication activity from 2010 to 2023 was investigated and graphically depicted. Keywords

"lung cancer," "next generation sequencing," "targeted therapy," "genetic mutations," "circulating tumor DNA," and "liquid biopsy" were used. With the help of the SciVal service and the bibliometric

analysis tool VOSviewer, it was possible to highlight and display 612 keywords that appear most often in articles about NGS. All of them were divided into five thematic clusters (Fig. 4).

The first thematic cluster (in red) is represented by 256 keywords that reflect the value of NGS for selecting targeted therapy in patients with lung cancer.

The second thematic cluster (in green), with 177 words, reflects research on NGS's role in predicting complications of chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy.

The third cluster (in blue) is devoted to biomarkers used for diagnosing lung cancer by the NGS method. A total of 94 keywords are focused on this topic.

The fourth cluster (in yellow) reflects publications comparing the performance of NGS with other diagnostic methods, such as immunohistochemistry and polymerase chain reaction. Fifty-three keywords indicate this direction.

The fifth (purple) thematic cluster is represented by 32 keywords and is devoted to NGS analysis by the liquid biopsy method.

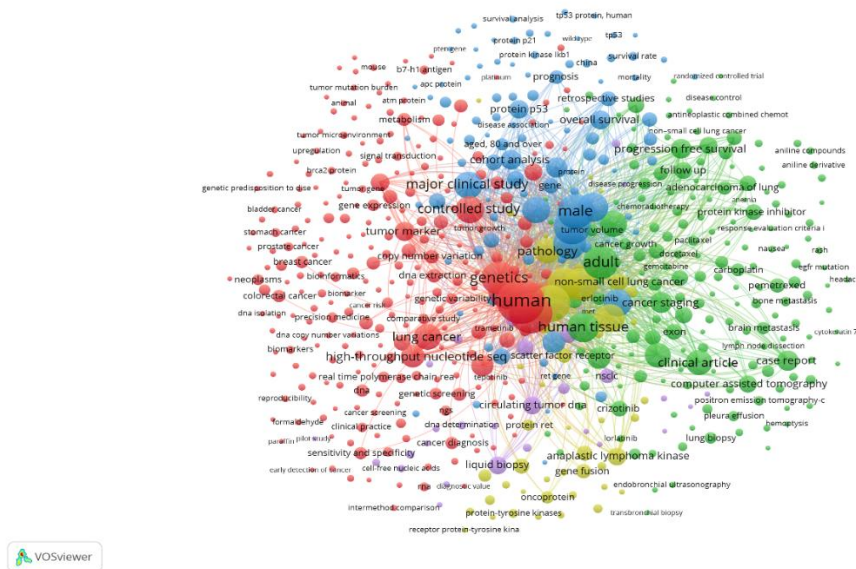


Figure 4 – Distribution of thematic clusters related to NGS for lung cancer diagnosis and treatment

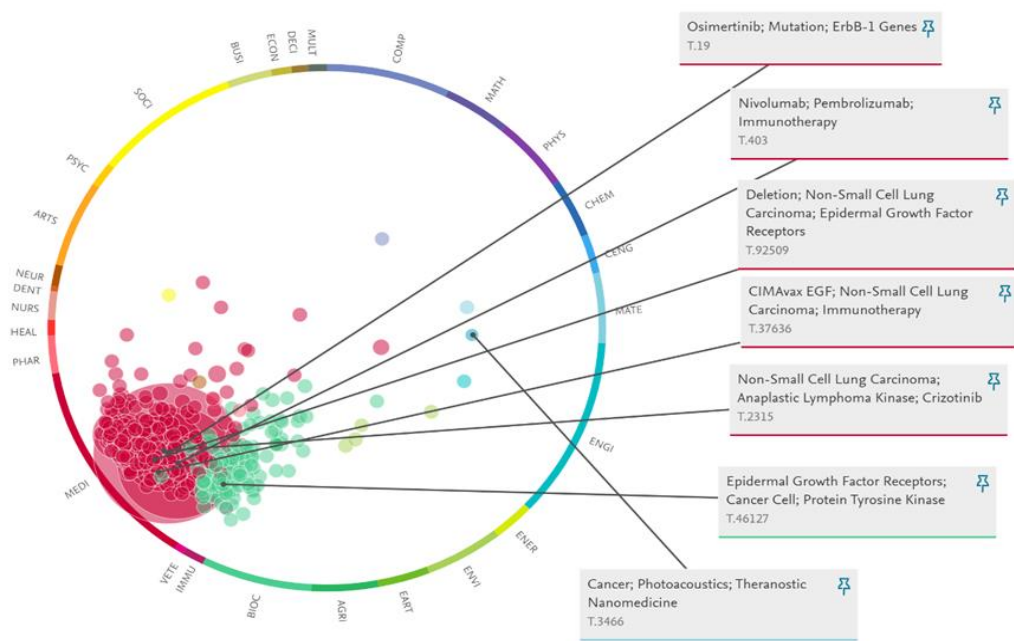


Figure 5 – Interdisciplinary interaction of scientific fields using NGS



It is worth noting that NGS is used not only in medicine. With the help of the SciVal service, an interdisciplinary interaction between scientific fields in which this method is actively used was discovered:

### CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

NGS is increasingly used in medicine. This method can become one of the leading methods for diagnosing lung cancer because it can accurately identify specific biological markers. Tumor tissue embedded in paraffin blocks and various biological fluids can be used for diagnosis. NGS is effective even in cases where the amount of tumor tissue is

pharmacology, biochemistry, immunology, and veterinary medicine (Fig. 5).

*Limitations.* This research includes publications only in the Scopus database from 2010 to 01.08.2023.

limited, and other methods cannot identify it. The technique's advantages are confirmed in clinical trials and described in many leading countries' scientific publications. As a result, NGS appears to be an effective method for diagnosing lung cancer and selecting the most appropriate regimen of targeted or immunotherapy. Disadvantages of the method include the high cost in developing countries and the need to appropriate software.

### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

The authors declare no conflict of interest.

### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

This research has been performed with the financial support of grants of the external aid instrument of the European Union for the fulfillment of Ukraine's obligations in the Framework Program

of the European Union for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/ 11 – 2023 "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer."

### AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

All authors substantively contributed to the drafting of the initial and revised versions of this paper. They take full responsibility for the integrity of all aspects of the work.

### REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers J.-WJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:503–513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>.
3. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Kauczor HU, Maldonado SG, Miller AB, Kaaks R, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int. J. Cancer.* 2020;146:1503–1513. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>.
4. Lastwika KJ, Wu W, Zhang Y, Ma N, Zečević M, Pipavath SNJ, Randolph TW, Houghton AM, Nair VS, Lampe PD, Kinahan PE. Multi-Omic Biomarkers Improve Indeterminate Pulmonary Nodule Malignancy Risk Assessment. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 29;15(13):3418. <https://doi.org/10.3390/cancers15133418>.
5. Consortium N. NCCN Guidelines-Non Small Cell Lung Cancer. NCCN; Plymouth Meeting, PA, USA: 2021.
6. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2018;122:e59. <https://doi.org/10.1002/cpmb.59>.
7. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel).* 2021 Sep 3;10(9):864. <https://doi.org/10.3390/biology10090864>.
8. Wakai T, Prasoon P, Hirose Y, Shimada Y, Ichikawa H, Nagahashi M. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors. *Int J Clin Oncol.* 2019 Feb;24(2):115-122. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1375-3>.
9. Zhang Y, Li J, Hua P, Liu N, Li Q, Zhu X, Jiang L, Zheng K, Su X. Targeted next-generation sequencing in cytology specimens for molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018;11:3647–3655.
10. Shen F, Guo W, Song X, Wang B. Molecular profiling and prognostic biomarkers in chinese non-small cell lung cancer cohort. *Diagn Pathol.* 2023 Jun

- 10;18(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01349>
11. Suk G. Liquid Biopsy for Guiding Treatment Decisions in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2022 Nov;13(8):790-795. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.8.5>.
  12. Li H, Xie Y, Lin Y, Yu T, Yin Z. Different Gene Mutation Spectrum of the Paired CSF and Plasma Samples in Lung Adenocarcinoma with Leptomeningeal Metastases: The Liquid Biopsy Based on Circulating Tumor DNA. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi = Chin. J. Lung Cancer.* 2020;23:646-654. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.14>.
  13. Taylor C, Chacko S, Davey M, Lacroix J, MacPherson A, Finn N, Wajnberg G, Ghosh A, Crapoulet N, Lewis SM, et al. Peptide-Affinity Precipitation of Extracellular Vesicles and Cell-Free DNA Improves Sequencing Performance for the Detection of Pathogenic Mutations in Lung Cancer Patient Plasma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9083. <https://doi.org/10.3390/ijms21239083>.
  14. Facchinetti F, Lacroix L, Mezquita L, Scoazec JY, Lorient Y, Tselikas L, Gazzah A, Rouleau E, Adam J, Michiels S, et al. Molecular mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer.* 2020;132:211-223. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.025>.
  15. Daher S, Zer A, Tschernichovsky R, Yacobi R, Barshack I, Tsabari S, Rottenberg Y, Zick A, Gottfried T, Lobachov A, Marom EM, Urban D, Saad A, Gantz-Sorotsky H, Onn A, Bar J. Driver mutation characteristics of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Apr;178:229-236. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.02.023>.
  16. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med Oncol.* 2021;32:208-217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.
  17. Benayed R, Offin M, Mullaney K, Sukhadia P, Rios K, Desmeules P, Ptashkin R, Won H, Chang J, Halpenny D, et al. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019;25:4712-4722. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0225>.
  18. Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J, Morais de Oliveira CM, Rempel E, Buchhalter I, Brandt R, et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3000 Heidelberg cases. *Int. J. Cancer.* 2019;145:649-661. <https://doi.org/10.1002/ijc.32133>.
  19. Peña-Díaz J, Bregenhorn S, Ghodgaonkar M, Follonier C, Artola-Borán M, Castor D, Lopes M, Sartori AA, Jiricny J. Noncanonical Mismatch Repair as a Source of Genomic Instability in Human Cells. *Mol. Cell.* 2017;67:162. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.026>.
  20. Zhao J, Xiong J. [Advances on driver oncogenes of non-small cell lung cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2015 Jan;18(1):42-7. Chinese. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2015.01.07>.
  21. Judd J, Abdel Karim N, Khan H, Naqash AR, Baca Y, Xiu J, VanderWalde AM, Mamdani H, Raez LE, Nagasaka M, Pai SG, Socinski MA, Nieva JJ, Kim C, Wozniak AJ, Ikpeazu C, de Lima Lopes G Jr, Spira AI, Korn WM, Kim ES, Liu SV, Borghaei H. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2021 Dec;20(12):2577-2584. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0201>.
  22. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2371-2381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
  23. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou S-H, Pacheco JM, Johnson ML, Sabari JK, Leventakos K, Yau E, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS<sup>G12C</sup> Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:120-131.
  24. Liang W, Zhao Y, Huang W, Gao Y, Xu W, Tao J, Yang M, Li L, Ping W, Shen H, et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA) *Theranostics.* 2019;9:2056-2070. <https://doi.org/10.7150/thno.28119>.
  25. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, Yu X. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;131:62-68. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.018>.
  26. Li Y, Ye J, Xu S, Wang J. Circulating noncoding RNAs: promising biomarkers in liquid biopsy for the diagnosis, prognosis, and therapy of NSCLC. *Discov Oncol.* 2023 Aug 1;14(1):142. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00686-3>.
  27. Gray J, Thompson JC, Carpenter EL, Elkhouly E, Aggarwal C. Plasma Cell-Free DNA Genotyping: From an Emerging Concept to a Standard-of-Care Tool in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2021 <https://doi.org/10.1002/onco.13889>

28. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, Villalona-Calero MA, Dix D, Odegaard JI, Lanman RB, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019;25:4691–4700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0624>.
29. Mack PC, Banks KC, Espenschied CR, Burich RA, Zill OA, Lee CE, Riess JW, Mortimer SA, Talasz A, Lanman RB, et al. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: Analysis of over 8000 cases. *Cancer.* 2020;126:3219–3228. <https://doi.org/10.1002/cncr.32876>.
30. Cheema PK, Gomes M, Banerji S, Joubert P, Leighl NB, Melosky B, Sheffield BS, Stockley T, Ionescu DN. Consensus Recommendations for Optimizing Biomarker Testing to Identify and Treat Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr. Oncol.* 2020;27:321–329. <https://doi.org/10.3747/co.27.7297>.
31. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema P, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med Oncol.* 2020;31:1491–1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.
32. Sueoka-Aragane N, Nakashima C, Yoshida H, Matsumoto N, Iwanaga K, Ebi N, Nishiyama A, Yatera K, Kuyama S, Fukuda M, et al. The role of comprehensive analysis with circulating tumor DNA in advanced non-small cell lung cancer patients considered for osimertinib treatment. *Cancer Med.* 2021;10:3873–3885. <https://doi.org/10.1002/cam4.3929>.
33. US National Library of Medicine. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Lung+Cancer&term=next+generation+sequencing&cntry&state=&city=&dist=>

Received 16.08.2023

Accepted 21.08.2021

Одержано 16.08.2023

Затверджено до друку 21.08.2021

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Yuliia Moskalenko**, Ph.D., Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology of Sumy State University;

Rymskoho-Korsakova Str., 2, Sumy, Ukraine, 40007,

e-mail: [yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

phone: 097-615-73-96

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>

**Oleksandr Vynnychenko**, Ph.D., Sumy Regional Council Municipal Non-Profit Enterprise «Sumy Regional Clinical Oncology Center».

Pryvokzalna str., 31, Sumy, Ukraine, 40022,

e-mail: [vynnychenkool@ukr.net](mailto:vynnychenkool@ukr.net)

phone: 050-926-42-34

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

**Oksana Sulaieva**, DM, Medical Laboratory CSD.

Vasylkivska Str., 45, Kyiv, Ukraine, 21000;

e-mail: [o.sulaieva@csd.com.ua](mailto:o.sulaieva@csd.com.ua)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

**Roman Moskalenko**, DM, Professor of the Department of Pathology of Sumy State University;

Rymskoho-Korsakova Str., 2, Sumy, Ukraine, 40007,

e-mail: [r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

phone: 097-980-27-31

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite/ Як цитувати статтю:** Sumtsov D. Primary fallopian tube cancer: a literature review. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):224-231

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):224-231](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):224-231)

## ABSTRACT

**Dmitrii Sumtsov**

<https://orcid.org/0000-0001-5143-6902>

*Sumy Regional Clinical Oncological  
Dispensary, Sumy, Ukraine*

## PRIMARY FALLOPIAN TUBE CANCER: A LITERATURE REVIEW

**Introduction.** This literature review presents an analysis of diagnostic methods and treatment of a relatively rare and highly malignant tumor – primary fallopian tube cancer, which is poorly studied and difficult to diagnose. The study of the fallopian tube disorder is very relevant, as the fallopian tube mucosa can be a source of "serous carcinogenesis" for serous ovarian and peritoneal cancer.

**Methods.** The author selected more than 50 scientific works from the world literature on the problems of incidence, diagnosis, and treatment of primary fallopian tube cancer and conducted a detailed analysis of them.

**Results and Discussion.** The author draws attention to the risk group for primary fallopian tube cancer. Women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations are more likely to develop FTC, especially in families with a history of breast and (or) ovarian cancer. Approximately 30% of women with FTC have a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. All patients with a burdened history and pathologic mutations should be considered candidates for routine rehabilitation. The author analyzes options for improving preoperative diagnosis using modern methods of additional examination, such as tumor markers, vacuum suction biopsy, transvaginal ultrasound, CT and MRI, and diagnostic laparoscopy. The author emphasizes that it is possible to avoid diagnostic errors during operations using a detailed examination of the affected fallopian tube mucosa on a longitudinal section and suboperative methods of morphological diagnosis. In addition, the author points out the prognostic importance of adequate staging and complete courses of adjuvant polychemotherapy according to modern clinical protocols. The author also draws attention to the interdependence of prevention methods, diagnosis, and treatment of FTC and ovarian cancer.

**Keywords:** primary fallopian tube cancer, incidence, clinical features, diagnosis, treatment.

**Corresponding author:** Dmitrii Sumtsov, Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary, Sumy, Ukraine  
e-mail: [sumdg1977@gmail.com](mailto:sumdg1977@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Дмитро Сумцов

<https://orcid.org/0000-0001-5143-6902>

Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Суми, Україна

## ПЕРВИННИЙ РАК МАТКОВИХ ТРУБ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Вступ.** У даному огляді літератури представлено аналіз стану діагностики та лікування порівняно рідкої, недостатньо вивченої, трудно діагностованої та дуже злоякісної пухлини – первинного раку маткових труб. Вивчення патології маткових труб є дуже актуальним, так як їх слизова оболонка може бути джерелом «серозного канцерогенезу» для виникнення серозного раку яєчників та очеревини.

**Методи.** Зі світової літератури автором вибрані більше 50 наукових праць з проблем захворюваності, діагностики та лікування первинного раку маткових труб та проведений їх детальний аналіз.

**Результати аналізу та їх обговорення.** Автор звертає увагу на групу ризику первинного раку маткових труб. Велика ймовірність виникнення даної патології у жінок з мутаціями BRCA -1 та BRCA-2, особливо в тих родинах, де були хворі на рак молочної залози та (або) яєчників. Приблизно 30% жінок хворих РМТ мають мутацію BRCA-1 або BRCA-2. Усі пацієнтки з обтяженим анамнезом та патологічними мутаціями повинні розглядатися як кандидати на планове оздоровлення. Автор аналізує можливості покращення доопераційної діагностики за допомогою сучасних додаткових методів обстеження, таких як онкомаркери, пайпель біопсія, трансвагінальна сонографія, КТ і МРТ та діагностична лапароскопія. Він також підкреслює, що можна не припуститися діагностичних помилок під час операцій шляхом детального вивчення на повздожньому розрізі слизової оболонки ураженої маткової труби і застосуванням субопераційних методів морфологічної діагностики. Крім того, автор указує на прогностичну важливість адекватного стадіювання та повноцінних курсів ад'ювантної поліхіміотерапії згідно сучасних клінічних протоколів. Також звертає увагу на взаємозалежність методів профілактики, діагностики та лікування РМТ та яєчників.

**Ключові слова:** первинний рак маткових труб, захворюваність, особливості клініки, діагностика, лікування.

**Автор, відповідальний за листування:** Дмитро Сумцов, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Суми, Україна  
e-mail: [sumdg1977@gmail.com](mailto:sumdg1977@gmail.com)

### Abbreviations:

PCT – polychemotherapy;

FTC – fallopian tube cancer

## INTRODUCTION / ВСТУП

For a long time, gynecologists and pathologists considered fallopian tube cancer a non-existent thing. In 1888, K. Orthman was the first to describe

in detail and confirm a case of primary fallopian tube cancer (FTC) by histological findings. He analyzed the literature sources of that time and proved that the cases of fallopian tube cancer previously described

by Raymond (1847), Rokitanski (1861), Renault (1861), and other authors were secondary to uterine or ovarian tumors. In the same 1888 year, at a meeting of the Kharkiv doctors' union, doctor N. P. Fedorov made a report on the fallopian tube tumor that developed in the hydrosalpinx [1]. Nowadays, no doubts arise concerning the FTC, which is known to have an incidence of at least 1.8% among malignant tumors of the female genital tract and 4 to 6% – among uterine adnexa cancers [2, 3]. According to the reports of a number of authors, the incidence of FTC is increasing. For example, in North America, this indicator increased from 0.22 per 1 million women in 1999–2001 to 0.62 per 1 million in 2011–2012, while from 2001 to 2014, according to the reports of other authors, the incidence of FTC increased up to 4 times [4, 5]. The issues of FTC diagnosis and the features of fallopian tube pathology associated with its role in the occurrence of serous ovarian and peritoneal cancers remain relevant.

Based on world literature data and our own experience, we conducted a concise analysis of the up-to-date methods of FTC diagnosis and treatment and the possibilities for their improvement.

#### **Causes of FTC**

The etiology of FTC remains unclear, but a number of diseases and conditions were documented that often precede FTC. The age of patients with FTC ranges mainly from 40 to 60 years, but several cases were described in patients between 17 and 89 [6, 7]. Up to 35–70% of patients with FTC suffer from infertility and have a history of inflammatory diseases of the uterine adnexa [8, 9, 10]. The role of inflammation in the development of FTC was proved by the unique observation of H. I. Thompson (1904) on the development of FTC in the hydrosalpinx 8 years after the operation. During the first operation, they could not remove hydrosalpinx, and thus, it was sutured into the colpotomy wound for drainage and possible atresia [1]. Women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations are more likely to develop FTC, especially in families with a history of breast and (or) ovarian cancer [1, 11, 12]. Approximately 30% of women with FTC have a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. The highest frequency of BRCA mutations was observed in women with FTC diagnosed before the age of 60, as well as in Jewish women, women with a family history of cancer, and women with a personal history of breast cancer. All patients with a burdened history and an FTC diagnosis should be considered candidates for

genetic testing and adequate routine rehabilitation [13].

After the discovery of "serous carcinogenesis" of the fallopian tube mucosa and its role in the occurrence of serous ovarian and peritoneal cancers, the study of the causes, features of diagnosis, and treatment of FTC became even more relevant [14, 15, 16, 17]. This discovery provided a practical opportunity to effectively prevent ovarian and peritoneal cancer by opportunistic salpingectomy in post-reproductive age. It is now known that timely tubal ligations or tube removal reduces the incidence of serous ovarian cancer by 30 to 90% [17, 18, 19].

#### **Clinical features of FTC**

Clinical manifestations of FTC are not always specific, but at a doctor's appointment, they are found in more than 90% of patients. Discomfort or pain, sometimes paroxysmal, in the lower abdomen, is registered in 70% of women; pathological vaginal discharge – in 65 to 75% of patients. The most characteristic symptom is watery or chyliform discharge, often with opalescence or blood impurities. Bleeding of varying intensity or yellowish purulent discharge is less common. A typical feature of FTC is the correlation between pain and discharge: increased pathological discharge after an episode of pain. Bimanually, at the time of consulting a gynecologist, 70 to 76% of patients already present with anatomical changes in the internal genital organs, mainly the uterine adnexa, which is often a sign of an old disease [1, 20].

The most characteristic signs of FTC are the Latzko's triad, when all three symptoms are present (pain, discharge, neoplasms in the uterine adnexa), and hydrops tubae profluens. In hydrops, tubae profluens (hydrosalpinx), along with paroxysmal pain syndrome, a large amount of watery discharge appears, the pain decreases, and the previously observed cyst-like mass in the uterine adnexa decreases or completely disappears. Such clinical picture is reported in 15 to 20% of cases; in the remaining cases, FTC disguises as hydro- or hematosalpinx, cysts or ovarian cancer, endometrial cancer, uterine leiomyoma, inflammatory process, acute abdomen, and other diseases that greatly complicate FTC diagnosis [1, 3, 19]. To date, even in specialized oncology hospitals, reliable preoperative diagnoses range from 0 to 10–15% [21, 22, 23], and errors during laparotomies and laparoscopies reach 50% [24, 25].

#### **Problems and capabilities of FTC diagnosis**

It is almost impossible to establish a reliable FTC diagnosis before surgery without additional

diagnostic methods. For the first time, E. Antonowitch used hysterosalpingography to diagnose FTC in 1950 and made the correct diagnoses before surgery in two patients [1]. In the following years, this technique, especially bicontrast methods of examination, made it possible to recognize FTC before surgery in  $\geq 50\%$  of cases [1, 3]. Nowadays, sonography and magnetic resonance imaging (MRI) are successfully replacing radiocontrast diagnostic methods in gynecologic oncology [25, 27, 28]. Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography allow to detect not only the anatomical changes characteristic of FTC (sausage-shaped mass, thickening of the walls, papillary projections, infiltrates), but also the changes in the vascular geometry characteristic of cancer. In a tumor lesion, the chaotic vascular pattern, disproportionate calibration of vessels, arteriovenous shunts, microaneurysms, tumoral lakes, blind ends, and even the signs characteristic of borderline tumors are revealed [29, 30].

In contrast to sonography, MRI, in addition to anatomical features, allows recognition of fine details of contrast, hydrophilicity, and chemical features of the tumor and detection of metastases in the lymph nodes. Some authors consider it necessary to include MRI in FIGO clinical protocols as a mandatory method of examination when FTC is suspected [31].

In some cases, cytological analysis of pathological uterine discharge, which is observed in 60–75% of patients, plays a decisive role in diagnosing FTC. According to the reports of some authors, tumor cell findings range from 0 to 40%, but a lot depends on the amount and quality of the collected material. For example, smears from the vagina and cervical canal present no more than 6–11% of reliable results, while vacuum suction biopsy brings about 65% of reliable results [3, 32, 33].

Ca125 and HE4 tumor markers are important in FTC diagnosis, treatment, and prognosis, although their diagnostic capabilities are contradictory [1, 9]. Before the operation, Ca125 antigen is positive in 60 to 80% of cases, mainly with a pronounced tumor process. In the early stages, Ca125 is within the normal range or questionable, especially in accompanying inflammatory processes, endometriosis, and early pregnancy. The prognosis for patients with FTC largely depends on the initial level of Ca125. Almost always, after radical operations and chemotherapy, the level of Ca125 normalizes; when the tumor process is activated, the Ca125 level increases rapidly. Ca125 level

monitoring makes it possible to recognize the activation of the disease and start treatment on average 3 months earlier than with other methods of diagnosis [22, 34].

In the diagnosis of FTC, laparoscopy is considered very promising, but, unfortunately, the results are not encouraging yet. For example, over the past 4 years, 3 laparoscopic operations for FTC were performed in the hospitals of the Sumy region. In all the cases, the operations were non-radical, and the diagnosis of FTC was made only after a routine histological examination. In addition, in the available literature, we found 21 cases of the use of diagnostic laparoscopy in FTC. The analysis of their results revealed that out of 24 patients with early stages of FTC who underwent diagnostic laparoscopy, 17 (70.8%) patients were misdiagnosed with benign cystic masses of the uterine adnexa [21, 35, 36]. The diagnosis of FTC in these patients was established only by routine histological postoperative examination. The errors were probably caused by the lack of the following: developed laparoscopic semiotics of FTC, proper examination of the longitudinal section of the removed fallopian tube in the operating room, and suboperative morphological diagnosis. Despite the complexity of preoperative diagnosis of FTC, clinical manifestations and comprehensive use of additional modern examination methods make it possible to avoid mistakes in most cases [20, 21, 32, 37].

Due to errors in preoperative diagnosis, patients with FTC are often operated on by other surgeons rather than oncologists. It is recommended to remember that fallopian tube tumors are associated with various sactosalpinges, and thus, a thorough examination of the removed tube on a longitudinal section in the operating room is necessary. Suboperative morphological analysis is often required to confirm suspected cancer. In cases of significant lesions when the ovaries or uterus are involved, it is necessary to follow the criteria for FTC diagnosis, proposed by S. Hu et al. (1950) and modified by A. Sedlis (1951) and M. Yoonessi (1979), in order to determine the primary site [9, 21, 38]. The final diagnosis of FTC is made only after a routine histological analysis.

Morphological studies have shown that over 80–85% of fallopian tube neoplasias are serous adenocarcinomas of various malignancy level. Among them, up to 90% of tumors are moderately and poorly differentiated, which characterizes FTC as a very aggressive tumor [38, 39, 40]. In fallopian

tubes, along with serous masses, tumors of the endometrioid structure, carcinosarcomas, and other rare neoplasms of an equally malignant nature can be found [42, 43]. Progression of FTC occurs by lymphogenous, hematogenous, and implantation metastasis or invasion into the neighboring organs [34, 42, 46]. FTC is characterized by significant lymphotropicity. Lymph node metastases are found in almost a third of operated patients, even at the very early clinical and surgical stages, while in severe tumor processes, this value reaches more than 40% [40, 46, 47, 48].

#### **FTC treatment features and outcomes**

Treatment of FTC has evolved from purely surgical to combined with the use of various types of radiation therapy in the early days, then chemotherapy, and currently – adjuvant PCT with modern medications according to clinical protocols [49]. Most authors are unanimous that the results of treatment primarily depend on optimal cytoreduction [50, 51]. Surgical intervention with tumor remnants of more than 1 cm is considered suboptimal [8, 22]. Even accidental entry of tumor cells into the abdominal cavity during puncture or biopsy of “hydrosalpinges” can reduce the survival rate of patients by up to 8 times [52]. In FTC, it is recommended to perform panhysterectomy with resection of the omentum and removal of pelvic and para-aortic lymph nodes [49]. Organ-preserving operations in the early stages of FTC (stage 1A according to FIGO) may be permitted only in certain cases, namely, for well-differentiated forms

of tumors and on the responsibility of the patient and the doctor [22, 23]. Adjuvant polychemotherapy in patients with FTC largely complies with the standards of treatment of ovarian cancer with the use of platinum and taxane medications. Three to six courses of polychemotherapy are recommended for stage 1A to 1C FTC, and six to eight courses – for stage II to IV FTC. The calculation of chemotherapeutic agent dosage is based on the Calvert formula. The maximum dose is determined based on the maximum glomerular filtration rate [49].

Currently, with the relatively effective use of polychemotherapy, radiation therapy can be used in the treatment of FTC only as an auxiliary method for local recurrences and individual metastases. The possibility of using hormone therapy in FTC is based on the fact that the tube epithelium changes due to hormone fluctuations during the menstrual cycle. Since the vast majority of patients with FTC are postmenopausal women and there have been no randomized studies on this problem, hormone therapy is not recommended [49].

A comparative analysis of FTC treatment results published in the world literature reveals a tendency towards their improvement. For example, before 2000, the overall five-year survival rate of patients with FTC ranged from 22% to 57%, while in 2015–2021, this value reached 57–80% (for the early stages, the overall five-year survival rate was more than 80–90%) [50, 51, 53, 54].

#### **CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ**

Based on the above, we currently have real opportunities to improve FTC detection and preoperative diagnosis, prevent diagnostic errors during operations, and save many women from life-threatening diseases – primary cancers of fallopian tubes and ovaries. It is necessary to remember that methods of prevention, diagnosis, and treatment of FTC and ovarian cancer are closely interconnected.

We consider it necessary to give the following recommendations to medical practitioners:

- pay special attention to patients from the FTC risk group;
- consider women as high-risk patients if suspected of familial breast or ovarian cancer; they should be offered an examination for BRCA-1 and BRCA-2 mutations in order to provide timely treatment and rehabilitation.

#### **CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

The authors declare no conflict of interest.

#### **FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

None.

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ**

The author confirms sole responsibility for the following: study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, and manuscript preparation.



## REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Sumtsov G, Sumtsov D. Primary fallopian tube cancer: Monograph. Sumy: Sumy State University, 2015. 229 p.
- Stasenko M, Fillipova O, Tew More S. Fallopian Tube Carcinoma. *J. Oncol. Pract.* 2019;15(7): 375-382. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00662>.
- Sumtsov GA, Hyriavenko NI, Starkiv MP, Timakova EA, Sumtsov D. Primary fallopian tubes cancer: incidence, problems of diagnosis and treatment. *Azerbaijan Med. J.* 2019;3:123-9.
- Trabert B, Coburn SB, Mariani A, Yang P et al. Reported Incidence and Survival of Fallopian Tube Carcinomas: A Population-Based Analysis from the North American Association of Central Cancer Registries. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018;110(7):750-757.
- Liao CI, Chow S, Chen LM et al. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US. *J. Gynecologic oncology.* 2018 May;149(2): 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.030>.
- Ajithkumar TV, Minimole A, John MM et al. Primary fallopian tube carcinoma. *J. Obstet. Gynecol. Surv.* 2005;60:247-252. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000158506.23663.79>.
- Kontomanolis EN, Kout ras A, Ntounis T, Diakosavvas M et al. Primary Fallopian Tube Cancer in an 89-Year-Old Patient. *Case Reports Obstet. Gynecol.* 2021; ArticleID 2870057. <https://DOI.org/10.1155/2021/2870057>.
- Tounsi N, Bouazize H, Margheli I, Boujelbene N, Monia H, Slimane M, Rahel K. Primary Fallopian Tube Carcinoma: Results of a Single-Institutional Retrospective Analysis of 17 Patients with Evaluation of Staging and Prognostic Factors. *J. Gynecol Obstet Reprod Med.* 2021;27(3):279-82. Retrieved from: <https://gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/1075.pdf>.
- Eken M, Temizkan O, Kaygusuz EI, Herkiloğlu D et al. Primary carcinoma of the fallopian tubes: Analysis of sixteen patients. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2015 Jun; 12(2): 83-88. Published online 2015 Jun 15. <https://doi.org/10.4274/tjod.67355>.
- Bagul K, Rajanbabu A, Ranganathan V, Vijaykumar DK et al. Primary fallopian tube carcinoma. Evaluation of clinicopathological prognostic factors in 21 cases. *EUR. J. ONCOL.* 2017; 22(1):21-30. Retrieved from: [https://www.mattioli1885journals.com/index.php/EJ\\_OEH/article/view/4398.pdf](https://www.mattioli1885journals.com/index.php/EJ_OEH/article/view/4398.pdf)
- Min Chul Choi, Jin Sik Bae, Sang Geun Jung, Hyun Park et al. Prevalence of germline BRCA mutations among women with carcinoma of the peritonor fallopian tube. *J. Gynecol. Oncol.* 2018;29(4):43. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.43>.
- Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW et al. Primary Fallopian Tube Malignancies in BRCA-Positive Women Undergoing Surgery for Ovarian Cancer Risk Reduction. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(25):3985-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2622>.
- Vicus D, Finch A, Cass II Rosen B et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germ line mutations among women with carcinoma of the fallopian tube. *J. Gynecol Oncol.* 2010;118(3):299-302. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.011>.
- Kar T, Kar A, Dhal I, Panda S et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. *J. Obstet Gynaecol India.* 2017;67(6):432-441. <https://doi.org/1007/s13224-017-1009-0>.
- Nakamura K, Nakayama K, Ishikawa Ishikawa M et al. Reconstitution of high-grade serous ovarian carcinoma from primary fallopian tube secretory epithelial cells. *J. Oncotarget.* 2018;9(16):12609-12619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23035> PMID: 29560094.
- Wang Yu, Hong S, Mu J, Wang Y et al. Tubal Origin of "Ovarian" Low-Grade Serous Carcinoma: A Gene Expression Profile Study. *J. Oncol.* 2019;(14):1-9. <https://DOI.org/10.1155/2019/8659754>.
- Sumtsov DG, Kusyomenska ML, Sumtsov GA. Fallopian tubes and ovarian cancer (Literature review). *J. Women's health.* 2019;4(140):92-95.
- George Sophia H, Garcia Ruslan and Slomovitz Brian M. Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention. *J. Front Oncol.* 2016;6:108. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00108>.
- Chen Y, Du H, Bao L, Liu WJ. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review. *J. Cancer.* 2018;9(1):141-147. <https://doi.org/10.7150/jca.21187>.
- Sumtsov D, Gladchuk I, Kashtalian N, Sumtsov G. Practical means of preoperative diagnostics of primary fallopian tube cancer. *J. Wiadomości Lekarskie.* 2021;74(2):282-287. <https://doi.org/10.36740/WLek202102120>.
- Sun M, Bao L, Shen H et al. Unexpected primary fallopian tube carcinoma during gynecological operations: Clinicopathological and prognostic factors analyses of 67 cases. *Taiwanese J Obstetr Gynecol.* 2019 Sep;58(5):626-632. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.07.008>.
- Akkaya E, Sanci M, Nur Kulhan G et al. Prognostic factors of primary fallopian tube carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018;22(2):99-104. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.69590>.
- Zhordania KI, Zakharova TI, Panichenko IV, Barinov VV et al. Primary cancer tube uterine (clinic, diagnostics, treatment). *J. Probl. Reproduk.* 2006;5:87-90.

24. Hei-Yu Lau, Yi-Jen Chen, Ming-Shyen Yen et al. Primary fallopian tube carcinoma: A clinicopathologic analysis and literature reviewer. *J. Chin Med Assoc.* 2013 Oct;76(10):583-7. <https://DOI.org/10.1016/j.jcma.2013.06.010>.
25. Gayam S, Babu C, VVS L Maddali S. Case report of primary serous adenocarcinoma of fallopian tube- a diagnostic dilemma. *Obg Rev: J Obstet Gynecol.* 2018;4(4):7376. <https://doi.org/10.17511/jobg.2018.i4.01>.
26. Balaya V, Metzger U, Lecuru F. Ultrasonographic features in the preoperative diagnosis of primitive fallopian tube carcinoma. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 Jan; 45(1):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.023>.
27. Ludovisi M, De Blasis I, Virgilio B et al. Imaging of gynecological disease (9): clinical and ultrasound characteristics of tubal cancer. *J. Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2014 Mar; 43(3):328-35. <https://doi.org/10.1002/uog.12570>.
28. Gomes FV, Dias J, Lucas R and Cunha TM Primary fallopian tube carcinoma: review of MR imaging findings. *Insights Imaging.* 2015Aug; 6(4):431-439. <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0416-y>.
29. Hata T, Mori N et al. HDlive Flow Silhouette with Glass-body Rendering Mode for Diagnosis of Tubal Serous Borderline Tumor. *Donald School. J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;13(3):153-154.
30. Kurjak A, Kupesic S et al. Preoperative diagnosis of the primary Fallopian tube carcinoma by three dimensional static and power Doppler sonography. *J. Ultrasound Obstet.-Gynecol.* 2000;15: 1-7. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00080.x>
31. Ma X, Huang X, Chen C, Ding YA. Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit.* 2018; 24:5301-5308 [PubMed].
32. Otsuka I, Kameda S, Hoshi K. Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *British Journal of Cancer.*2013; 109:603-609. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.402>.
33. Honda T, Hiraku Y, Aoki R, Niwaet K et al. Primary fallopian tube adenocarcinoma discovered with the vaginal cytology: a case report with pathological and immunohistochemical investigation. *Open J. Pathology.* 2018;8:85-93. <https://doi.org/10.4236/ogpathology.218.83010>.
34. Gungorduk K, Ertas IE, Ozdemir A et al. Prognostic Significance of Retroperitoneal Lymphadenectomy, Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio in Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Multicenter Study. *J. Cancer Res Treat.* 2015;47(3):480-8. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.058>.
35. Takano M, Kagawa Y, Murata S, Fujiwara M et al. Fallopian tube cancer incidentally diagnosed during laparoscopy for metastatic adenocarcinoma of unknown primary lesion. *J. Gynecol Minimal Invasiv Therapy.* 2016; 5(4) :166-169.
36. Duraisamy K, Balasubramaniam D, Ravi K & Balasubramaniam A (&nbsp;). Laparoscopic management of early stage primary fallopian tube carcinoma. *Indian J. Case Reports.* 2019:5(2), 148-150. <https://doi.org/https://doi.org/10.32677/IJCR.2019.v05.i02.01810.pdf>.
37. Sumtsov DG, Gladchuk IZ, Sumtsov GO et al. Problems of primary fallopian tube cancer diagnostics during and after surgery. *Reproductive Endocrinology.* 2021;3(59):66-71. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.66-71>
38. Lau HY, Chen YJ, Yen M et al. Primary fallopian tube carcinoma: a clinicopathologic analysis and literature review. *J. Chinese Medical Association : JCMA.* 2013;76(10):583-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.06.010>.
39. De la Torre FJ, Rojo F, García A. Clear cells carcinoma of fallopian tubes associated with tubal endometriosis. Case report and review. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(3):172-174. <https://doi.org/10.1007/s004040100223>.
40. Takemoto Y, Ota T, Aoki Y, Ogura K et al. Carcinosarcoma of the fallopian tube with disappearance of carcinoma cells by neoadjuvant chemotherapy: case study. *Eur J. Gynaecol Oncol.* 2015;36(5):618-22.
41. Ying Ma, Wei Duan. Clinical and survival analysis of 36 cases of primary fallopian tube carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014; 12(2):311. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-311>
42. Romaniuk A, Gyryavenko N, Lyndin M et al. Primary cancer of the fallopian tubes: histological and immunohistochemical features. *Folia medica Cracoviensia.* 2016;56(4): 71-80.
43. Sumtsov DG, Sumtsov GA, Gyryavenko NI. PROBLEMS OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS OF PRIMARY CANCER OF THE FALLOPIAN TUBES. *J. Clin. Exp. Med. Res.,* 2015;3(3): 486-490.
44. Koo YJ, Kwon YS, Lim KT et al. Para-aortic lymphadenectomy for primary fallopian tube cancer. *J. Gynaecol. Obstet.* 2011;112(1):18-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.07.025>.
45. Sumtsov DG, Hyriavenko NI, Sikora VV et al. Ways of spread and metastasis of primary fallopian tube cancer: retrospective analysis from 1967 to 2019. *Azerbaijan Medic J.* 2020;3: 70-78. <https://doi.org/10.34921/amj.2020.3.009>.
46. Jewell EL. Fallopian Tube Cancer Treatment Protocols Updated: Jan 30, 2017. Updated: Apr 08, 2022. Author: from Memorial Sloan-Kettering -

- Elizabeth L Jewell, MD, MHSc; Chief Editor: from Memorial Sloan-Kettering - Yukio Sonoda, MD.
47. Ma Z, Li G, Li H, Li J et al. Clinical characteristics of primary Fallopian tube carcinoma: A single-institution retrospective study of 57 cases. *Int J. Gynaecol. Obstet.* 2021 Jun;153(3):405-411. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13497>.
48. Liu L, Xu X, Jia L, Wei M et al. Primary fallopian tube carcinoma--a retrospective analysis of 66 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(2):161-7. PMID: 2605035.
49. Timmins P, Kanbour A, Price F Predictors for survival in fallopian tube carcinoma. *Priory Medical Journals.* 2020 Mar 05. Retrieved from: <http://www.priory.com/med/fallopian.htm>.
50. Shanji Li, Minhua Yu, Bai W et al. Long-term follow-up of 46 cases of primary fallopian tube carcinoma: a single institute study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(8):9122-9135. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2083>.
51. Schneider C, Wight E, Perucchini D et al. Primary carcinoma of the fallopian tube. A report of 19 cases with literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(6):578-82. PMID: 11214613.

**Received 20.06.2023**

**Accepted 29.06.2023**

**Одержано 20.06.2023**

**Затверджено до друку 29.06.2023**

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Дмитро Георгійович СУМЦОВ**, к. мед. н., зав. онкогінекологічного відділення Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Електронна адреса: [sumdg1977@gmail.com](mailto:sumdg1977@gmail.com).

Телефон: + 38 050 9158586.

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Lytvak O, Shaprynskyi V, Markova M, Zasieda Yu. [Complications after penis enhancement with hyaluronic acid: a literature review]. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):232-240

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):232-240](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):232-240)

## ABSTRACT

**Olena Lytvak**

<https://orcid.org/0000-0001-5362-670X>

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Vasyl Shaprynskyi**

<https://orcid.org/0000-0002-1437-7410>

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Marianna Markova**

<https://orcid.org/0000-0003-0726-4925>

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**Yuriy Zasieda**

<https://orcid.org/0000-0001-7307-3591>

Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, Ukraine

## COMPLICATIONS AFTER PENIS ENHANCEMENT WITH HYALURONIC ACID: A LITERATURE REVIEW

**Introduction.** The penis is a symbol of the primal sense of male fertility and sexual activity, which affects the sense of male personality and the ability to satisfy a partner. Some patients experience discomfort, even if their penis is within the normal size range from an anatomical point of view. The reason for the spread of penis enlargement procedures is related to the feeling of masculinity that the appearance of the genitals can give a man, as well as a changed perception of his body. Penis enlargement procedures are becoming more and more common among men who seek to achieve a more desirable aesthetic of their male organ. In addition, penis enlargement methods remain a controversial issue, as they do not have clear indications and can cause complications.

**Materials and methods.** This study reviewed the literature on complications after penile enhancement with hyaluronic acid (HA). To achieve this goal, we conducted a systematic search for scientific medical information in English-language databases such as MEDLINE, Embase, AMED (Allied and Complementary Medicine), and HMIC (Health Management Information Consortium). We analyzed all articles that met the specified search parameters. In addition, we manually searched for relevant references in the found texts.

**Results.** The use of HA injections for penis enlargement in men shows a low rate of complications both in the early- and long-term period after the procedure. In a small percentage of patients, early and expected side effects included swelling, bruising, subcutaneous nodules, and infections. In this work, radical ways of their correction are proposed for all types of complications, which makes the use of HA safe and effective for penis enlargement.

**Conclusions.** Nowadays, there is a lack of high-level evidence-based information on complications after HA injections. Due to the growing demand for these procedures, the issue of their safety is

relevant. According to the available statistics, the overall incidence of complications after HA injections is spontaneous without further side effects. If complications are detected, the prognosis after treatment is satisfactory. As a result, there are no standardized surgical protocols and recommendations for penile enhancement with hyaluronic acid in the world.

**Keywords:** hyaluronic acid, girth enlargement, filler, penis, phalloplasty.

**Corresponding author:** Olena Lytvak, State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine  
e-mail: [0506902242@ukr.net](mailto:0506902242@ukr.net)

## РЕЗЮМЕ

**Олена Литвак**

<https://orcid.org/0000-0001-5362-670X>

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

**Василь Шапринський**

<https://orcid.org/0000-0002-1437-7410>

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

**Маріанна Маркова**

<https://orcid.org/0000-0003-0726-4925>

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

**Юрій Засєда**

<https://orcid.org/0000-0001-7307-3591>

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ КОНТУРНОЇ ПЛАСТИКИ СТАТЕВОГО ЧЛЕНА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Вступ.** Статевий член є символом первісного почуття чоловічої родючості та сексуальної активності, що впливає на відчуття чоловічої особистості та здатності задовольняти партнерку. Але деякі пацієнти відчують дискомфорт, навіть якщо з анатомічного погляду їх статевий орган за розміром входить у межі норми. Причина поширення процедур зі збільшення статевого члена пов'язана із відчуттям мужності, яку може додати чоловікові зовнішній вигляд його статевих органів, а також змінене сприйняття свого тіла. Процедури збільшення статевого члена стають все більш поширеними серед чоловіків, які прагнуть досягти бажанішої естетики цього чоловічого органа. Крім того, методи збільшення статевого члена залишаються суперечливим питанням, оскільки не мають чітких показань та можуть викликати ускладнення.

**Матеріали та методи.** У науковому дослідженні проведений огляд літературних джерел щодо ускладнень після контурної пластики статевого члена гіалуроновою кислотою (ГК). Для досягнення цієї мети, ми здійснили системний пошук наукової медичної інформації в англомовних базах даних, таких як MEDLINE, Embase, AMED (Allied and Complementary Medicine) і HMIC (Health Management Information Consortium). Ми аналізували всі статті, що відповідали заданим пошуковим параметрам. Крім того, був проведений ручний пошук відповідних посилань у знайдених текстах.

**Результати.** Застосування ін'єкцій ГК для збільшення статевого органу в чоловіків показує низький відсоток ускладнень як на ранніх, так і віддалених термінах після процедури. У незначного відсотка пацієнтів ранні та очікувані побічні ефекти включали набряк, синці, підшкірні вузлики та інфекції. У роботі для всіх видів ускладнень запропоновані радикальні шляхи їх корекції, що робить застосування ГК безпечним та ефективним для збільшення розмірів статевого члена.

**Висновки.** На сьогоднішній день є нестача інформації з високим рівнем доказовості стосовно ускладнень після ін'єкцій ГК. У зв'язку зі зростаючим попитом на дані процедури, питання їх безпечності є актуальним. Згідно з існуючою

статистикою, загальна частота ускладнень після ін'єкцій ГК є спонтанною без подальших побічних ефектів. При виявленні ускладнень прогноз після лікування задовільний. Зважаючи на це, стандартизовані хірургічні протоколи та рекомендації щодо контурної пластики статевого члена гіалуроновою кислотою у світі відсутні.

**Ключові слова:** гіалуронова кислота, збільшення товщини, наповнювач, статевий член, фалопластика.

**Автор, відповідальний за листування:** Олена Литвак, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна  
e-mail: [0506902242@ukr.net](mailto:0506902242@ukr.net)

## INTRODUCTION / ВСТУП

Статевий член є символом первісного почуття чоловічої родючості та сексуальної активності, що впливає на відчуття чоловічої особистості та здатності задовольняти партнерку [1, 2]. Але деякі пацієнти відчують дискомфорт, навіть якщо з анатомічного погляду їх статевий орган за розміром входить у межі норми [3]. Причина поширення процедур зі збільшення статевого члена пов'язана із відчуттям мужності, яку може додати чоловікові зовнішній вигляд його статевих органів, а також змінене сприйняття свого тіла [1].

Велике дослідження у 25 594 здорових чоловіків показало, що 45% хотіли б мати більший пеніс [4]. Іноді, за бажанням збільшення пеніса, ховається бажання доставити більше задоволення партнерці, хоча власне для самих чоловіків розмір пеніса має більше значення, ніж для жінок [5]. Насправді, сексуальне задоволення жінки може фізично створюватися достатнім розширенням слизової оболонки піхви, особливо дистальної третини передньої стінки піхви, де знаходиться значна густина нервів і судин [6]. Тому, косметична хірургія статевого члена повинна враховувати потреби пацієнтів та бути безпечною.

Процедури збільшення статевого члена стають все більш поширеними серед чоловіків, які прагнуть досягти бажанішої естетики цього чоловічого органу [7]. Розмір пеніса є важливим показником для вимірювання статевого розвитку в чоловіків. Окрім того, розміри статевого члена сприймаються як символ здоров'я, сексуальної активності та мужності. Деякі дослідження [8,9] вказують, що розмір чоловічого статевого органу пов'язаний із самооцінкою. Так, чоловіки, які недооцінюють свій розмір, можуть перебільшувати фізіологічні дефекти, що буде виражено психологічним стресом. Такі чоловіки більше схильні до депресії, що викликає занепокоєння та сексуальне незадоволення [9]. Багато досліджень вказують,

що обхват статевого члена вважається важливішим за довжину [10,11]. У зв'язку із вище зазначеними причинами все більше чоловіків консультуються щодо збільшення статевого члена і шукають способи підвищити сексуальний потяг і задоволення.

Найчастіше пацієнти чоловічої статі звертаються за медичною допомогою з питань збільшення обхвату статевого члена, передчасної еякуляції, причому кількість таких звернень останнім часом зростає [12, 13].

Сьогодні все більше звертають увагу на використання у процедурах збільшення розмірів статевого члена мінімально інвазивних процедур. Серед таких процедур зросла популярність використання наповнювачів м'яких тканин із відновленням інтересу до їх андрологічного застосування [14].

Хоча всебічно досліджуються різні наповнювачі для використання в інших частинах тіла, проте їхнє застосування шляхом ін'єкції в пеніс відрізняється через іншу анатомію та у зв'язку із застосуванням більшої кількості наповнювача для пеніса, що вимагає спеціальних клінічних досліджень [15]. Для збільшення розмірів статевого члена сьогодні використовують різні наповнювачі, серед яких на особливу увагу заслуговує гіалуронова кислота [16]. Проте, високоякісні докази ефективності ГК та безпеки є обмеженими, оскільки бракує доказів та рекомендацій щодо її використання в клінічній практиці.

У деяких дослідженнях [8, 16, 17] оцінено суб'єктивне задоволення під час сексуальної активності після збільшення пеніса з використанням ін'єкційних наповнювачів, проте детальна інформація щодо еякуляції досі невідома. Окрім того, необхідно визначити, чи наповнювачі ГК з різними властивостями (концентрація ГК і ступінь зшивання) виявляють подібні ефекти. Невідомими залишаються питання безпеки раніше

досліджених наповнювачів ГК. Тому, одним із завдань залишається оцінка ефективності та безпеки збільшення пеніса з використанням наповнювача ГК та його клінічний вплив на еякуляцію.

Незважаючи на те, що ін'єкційне лікування ГК в андрології зростає, поточна критика його андрологічного застосування є другорядною щодо відсутності встановлених процедур, погано визначених показань і занепокоєння щодо надійності існуючої наукової літератури в цій галузі. На даний момент у літературі відсутні рекомендації та стандарти щодо проведення подібних процедур [1, 18]. У цій оглядовій статті ми проаналізували літературні джерела щодо використання ГК в андрології, що у подальшому допоможе скерувати клініциста до відповідального консультування пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою з приводу збільшення статевого члена.

Мета роботи – огляд наукової інформації стосовно можливих ускладнень після збільшення розмірів статевого члена за допомогою наповнювача гіалуронової кислоти, оцінити безпеку процедури.

#### **Стани, при яких виконується збільшення члена**

Враховуючи вищесказане, слід пам'ятати, що не всім потрібно збільшувати статевий орган. Тому назвемо категорії чоловіків, для яких це має значення.

Синдром малого статевого члена (СМСЧ). Багато чоловіків, які хочуть збільшити статевого члена, мають нормальний розмір, який достатньо функціональний для належної сексуальної діяльності [19, 20]. Зазвичай таким пацієнтам здається, що їх фалос менший за середньостатистичний [21]. Особливим у цьому стані є те, що таким чоловікам розмір статевого члена не заважає в повсякденному житті та сексуальних стосунках. Але, слід зазначити, що при нормальному лібідо вони отримують менше задоволення від інтимної близькості [20]. Прагнення збільшити свій статевий орган базується на бажанні покращити зовнішній вигляд та досягти пропорційності. Наразі не існує єдиного підходу до лікування чоловіків зі СМСЧ. Деякі дослідники вважають, що такі чоловіки мають спочатку пройти психологічне консультування [20, 22]. Дослідження також показали, що збільшення довжини статевого члена допомагає полегшити стан та підвищує психосеміотичне задоволення у чоловіків зі СМСЧ [23, 24].

Пенільна дисморфобія. На думку провідних вчених, лікарі мають відрізнити пенільну дисморфобію та СМСЧ [23, 25], оскільки вони дуже схожі між собою: при обох цих розладах чоловіки,

маючи нормальний розмір статевого члена, недооцінюють розмір власного члена і перебільшують середній розмір інших чоловіків [19, 21].

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та Діагностичним і статистичним керівництвом з психічних розладів 5-го перегляду (Diagnostic and Statistics Manual of mental disorders, DSM-5), пенільна дисморфобія є одним з дисморфічних розладів тіла. Цей розлад є соматоформним і характеризується станом тривоги через уявний або незначний дефект у фізичному вигляді, який викликає проблеми у різних сферах життя [21]. Основним симптомом є поведінка перед дзеркалом, коли пацієнт довго дивиться на свій орган з різних ракурсів. Якщо людина занепокоєна розміром свого члена і приділяє цій проблемі принаймні 1 годину на день, що призводить до повторюваної поведінки і видимих незручностей, це можна вважати пенільною дисморфобією [18, 26, 27]. Люди з цим розладом намагаються приховувати свій член, уникають загальних роздягалень, бояться фотографуватися і хочуть відволікти від себе увагу. Чоловіки з цим розладом можуть зазнавати депресію та відчувати розлади у соціальній, професійній та сексуальній сферах, викликані занепокоєнням розміром пеніса. На відміну від чоловіків із СМСЧ, пацієнти з пенільною дисморфобією зазвичай не отримують полегшення стану від збільшення розміру, і можуть навіть спостерігатися випадки погіршення симптомів [23, 24]. На даний час існує кілька клінічних досліджень, які показали позитивний ефект консервативної терапії дисморфічного розладу тіла [28–31]. Однак, наразі не проводилось жодного дослідження, яке б вивчало ефективність консервативної терапії для пенільної дисморфобії. Крім того, було запропоновано опитувальник для ідентифікації чоловіків із пенільною дисморфобією, який може стати корисним інструментом для хірургів [32].

**Вкорочення статевого члена.** Зменшення розміру чоловічого статевого члена може бути спричинене різними медичними та хірургічними станами, такими як рак передміхурової залози з виконаною радикальною простатектомією, хвороба Пейроні та вроджені аномалії. Крім того, еректильна дисфункція може спричинити вкорочення статевого члена.

#### **Матеріали та методи**

У науковому дослідженні проведений огляд літературних джерел щодо ускладнень після контурної пластики статевого члена гіалуроновою кислотою (ГК). Для досягнення цієї мети, ми

здійснили системний пошук наукової медичної інформації в англомовних базах даних, таких як MEDLINE, Embase, AMED (Allied and Complementary Medicine) і HMIC (Health Management Information Consortium). Ми аналізували всі статті, що відповідали заданим пошуковим параметрам. Крім того, був проведений ручний пошук відповідних посилань у знайдених текстах.

#### **Ускладнення після ін'єкцій гіалуроновою кислотою**

Незважаючи на те, що побічні ефекти від ін'єкції ГК зазвичай легкі та рідкісні, вони все одно можуть викликати значне незадоволення у постраждалих пацієнтів. Ahn S.T. та ін. [33] виконали систематичний огляд літератури з метою опису можливих ризиків використання ГК для збільшення розмірів статевого члена. Було виявлено, що наповнювачі ГК потенційно викликають побічні ефекти відразу після процедури або навіть через роки. Найпоширенішими побічними наслідками були незадоволення косметичним виглядом органа, надмірна корекція, нерівності поверхні статевого члена, утворення гранулом і можливі некротичні зміни внаслідок судинного ураження. У дослідженні Lee W.K. et al. [34], протягом усього 6-місячного спостереження 14,3% пацієнтів мали ускладнення, такі як підшкірна кровотеча (4,3%), підшкірні вузлики (5,4%) та інфекція (2,4%), тоді як набряк статевого члена був виявлений у 21 (9,1%) з 230 пацієнтів, усі з яких не були обрізані до процедури. Автори визначили можливий причинно-наслідковий зв'язок між післяопераційним набряком статевого члена та надлишковою передопераційною крайньою плоттю, оскільки це, за гіпотезою, спричиняє дистальне накопичення введеного гелю ГК, що призводить до лімфатичної компресії. Цікаво, що в дослідженнях Abdallah H. та ін. [35], де всі пацієнти були обрізані перед ін'єкцією гелю ГК, не повідомлялося про набряк статевого члена. Боротися з деформаціями статевого члена, що залишилися після операції або після ін'єкцій речовин, що не всмоктуються, є проблемою. Незважаючи на те, що доказів у цьому відношенні небагато, наповнювачі ГК також можна використовувати із задовільними та відтворюваними результатами для корекції залишкових деформацій обхвату статевого члена після операції по збільшенню пеніса. У дослідженні Kim J. та ін. [36], ін'єкції ГК проводили шляхом канюляції голками 27G і 30G в голівку, що дозволяло спонтанно закрити місця входу голки без накладання швів. Повідомлялося, що використання

канюлі 18G полегшує розподіл наповнювача ГК, але місця ін'єкцій можуть не заживати спонтанно, і може знадобитися накладання швів на місце ін'єкції, щоб запобігти можливому зараженню імплантату бактеріальною флорою статевих органів [37]. Інфекція є рідкісним наслідком після ін'єкції ГК при збільшенні статевого члена, але може призвести до шкідливих наслідків. У звіті про випадок [37], у хворого віком 35 років виникла інфекція статевого члена з вираженим набряком та еритемою. Протягом 24 год у хворого розвинувся септичний шок з анурією, що потребувало переведення у відділення інтенсивної терапії. Через місяць після госпіталізації спостерігалася значна поверхнева втрата шкіри як на центральній, так і на бічній частинах пеніса.

Найпоширенішим ускладненням ін'єкції ГК серед пацієнтів є підшкірний вузлик статевого члена (загальна частота 2,2%), який зазвичай виникає через 2 тижні після операції. Описані вузлики пов'язані з накопиченням ГК в одній ділянці [38, 39]. Оскільки ГК вимагає певного періоду часу для перерозподілу та формування, то для рівномірного розподілу ГК можна використовувати еластичні стрічки та масаж статевого члена. Однак, коли ГК вводять занадто швидко, вона може не розподілятися рівномірно. Це може призвести до розвитку вузликів, стійких до терапії масажем статевого члена через 1–2 тижні. Хоча ці вузлики, як правило, безболісні, вони можуть зберігатися протягом тривалого часу, якщо їх не лікувати [38]. Крім того, через тонку шкіру статевого члена підшкірні вузлики розміром більше 1 см зазвичай стають помітними і прощупуються. В результаті пацієнти можуть відчувати дискомфорт і депресію під час сексу. Крім того, ці вузлики не можуть розсмоктуватися спонтанно. Варіантами лікування цих ускладнень є операція і терапія гіалуронідазою [40, 41]. Терапія гіалуронідазою здійснюється шляхом ін'єкції тонкою голкою відповідної кількості (зазвичай 30 одиниць) гіалуронідази залежно від розміру вузлика.

Іншим ускладненням можуть бути підшкірні кровотечі, які виникають у 1,3% усіх пацієнтів. В основному це може відбуватися через 2–5 днів після операції і досягає максимуму в перший тиждень. Основна причина підшкірної кровотечі при ін'єкції ГК – пряма пункція судини. Хоча ін'єкція ГК є мікроінвазивною хірургією, використання антитромботичних препаратів перед лікуванням має бути припинено, щоб зменшити ризик кровотечі. Крім того, було показано, що використання канюль замість голки допомагає знизити ризик



захворювання [33]. Використання товстіших голкових трубок для встановлення канюлі може зменшити частоту підшкірної кровотечі. Тому, доречно використовувати канюлю 18G для створення шкірного тунелю для ін'єкції ГК. Підшкірна кровотеча, якщо така є, може спонтанно зникнути в перехідний період.

Інфікування при ін'єкціях ГК в м'які тканини пеніса низька, оскільки спостерігається у 1,5 % пацієнтів [42]. У дослідженні [43] інфекційний процес розвивався лише у двох пацієнтів, причому обидва пацієнти були хворі на цукровий діабет і мали статевий акт через 1–2 місяці після операції.

Існує чотири основні елементи, які можуть сприяти зараженню: 1) особливості пацієнта; 2) статевий акт; 3) фактори ін'єкції та 4) характеристики гелю ГК. Такі особливості пацієнта, як діабет та імунodefіцит, збільшують ризик розвитку інфекцій, особливо в області статевих органів. Статевий акт також може сприяти зараженню. Бактерії, які у великій кількості присутні у піхві та волосся на лобку, можуть потрапити в незагоєну рану під час статевого акту та спричинити інфекцію [42].

Фактори ін'єкції, такі як розмір канюлі та місце ін'єкції, відіграють вирішальну роль в інфікуванні. На відміну від результатів Jeong H.G. та ін. [44] та Kwak T.I. та ін. [45], такі ускладнення, як підшкірні вузлики та інфекції, частіше зустрічалися у дослідженнях [43]. У дослідженні Kim J.J. et al. [38], початкову та додаткову ін'єкції ГК через 2 тижні робили через канюляцію з розмірами 27G та 30G

відповідно, залежно від використовуваного гелю ГК. Крім того, ін'єкцію гелю ГК проводили в голівку статевого члена без накладання швів. За даними [43] показано, що ін'єкція кореня пеніса за допомогою канюлі 18G забезпечує легкість рівномірного розподілу ГК. Однак недоліком є те, що у деяких пацієнтів місця ін'єкцій не загоюються спонтанно, а це може бути місцем інфікування флорою лобкового волосся за відсутності підготовки шкіри. У результаті було зроблено ушивання місця ін'єкції. Щоб зменшити ймовірність інфікування, використовують монофазну та синтетичну ГК.

Набряк статевого члена характеризується набряком шкіри статевого члена. Набряк статевого члена після ін'єкції ГК супроводжувався проблемами надлишкової крайньої плоті, що може спричинити дистальне накопичення введеного гелю ГК і призвести до стиснення лімфи [46]. Набряк статевого члена можна зняти за допомогою еластичного бинта протягом 2 тижнів без серйозних побічних ефектів.

Як показують літературні джерела найчастішими ускладненнями після ін'єкцій ГК є набряк статевого члена – 9,1 % пацієнтів та підшкірні вузлики – 3,8 % пацієнтів (від 2,2 % до 5,4 % за різними джерелами літератури) (рис.1).

Найменшою частотою ускладнень виявляється розвиток інфекції – у 1,9% пацієнтів (від 1,5 % до 2,4 % за різними джерелами літератури) та підшкірні кровотечі – у 2,8 % пацієнтів (від 1,3 % до 4,3 % за різними джерелами літератури) (рис.1).

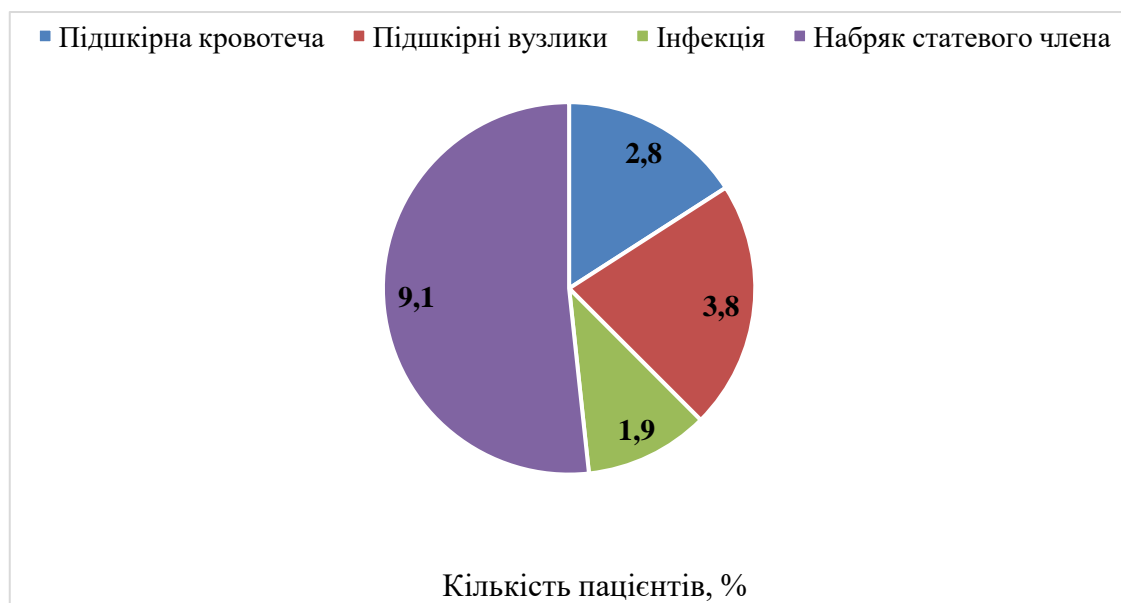


Рисунок 1 – Узагальнення літературних даних щодо частоти виникнення ускладнень після процедури збільшення статевого члена ін'єкціями гіалуронової кислоти

**CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ**

На сьогоднішній день є нестача інформації з високим рівнем доказовості стосовно ускладнень після ін'єкцій ГК. У зв'язку зі зростаючим попитом на дані процедури, питання їх безпечності є актуальним. Згідно з існуючою статистикою, загальна частота

ускладнень після ін'єкцій ГК є спонтанною без подальших побічних ефектів. При виявленні ускладнень прогноз після лікування задовільний. Зважаючи на це, стандартизовані хірургічні протоколи та рекомендації щодо контурної пластики статевого члена гіалуроновою кислотою у світі відсутні.

**CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

Відсутні.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ**

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

**REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Bettocchi C, Checchia AA, Falagario UG, Ricapito A, Busetto GM, Cormio L, et al. Male esthetic genital surgery: recommendations and gaps to be filled. *Int J Impot Res* 2022;34:392. <https://doi.org/10.1038/S41443-022-00556-6>.
2. Boiko MI, Notsek MS. Injection methods of penis enlargement. *Reproductive Endocrinology* 2021;3:110–5. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.110-115>.
3. Hehemann MC, Towe M, Huynh LM, El-Khatib FM, Yafi FA. Penile Girth Enlargement Strategies: What's the Evidence? *Sex Med Rev* 2019;7:535–47. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.11.003>.
4. Lever J, Frederick DA, Peplau LA. Does size matter? Men's and women's views on penis size across the lifespan. *Psychol Men Masc* 2006;7:129–43. <https://doi.org/10.1037/1524-9220.7.3.129>.
5. Veale D, Miles S, Read J, Troglia A, Carmona L, Fiorito C, et al. Phenomenology of men with body dysmorphic disorder concerning penis size compared to men anxious about their penis size and to men without concerns: a cohort study. *Body Image* 2015;13:53–61. <https://doi.org/10.1016/J.BODYIM.2014.09.008>.
6. Li T, Liao Q, Zhang H, Gao X, Li X, Zhang M. Anatomic distribution of nerves and microvascular density in the human anterior vaginal wall: prospective study. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0110239>.
7. Furr J, Hebert K, Gelman J. Complications of Genital Enlargement Surgery. *Journal of Sexual Medicine* 2018;15:1811–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.10.007>.
8. Smith NK, Butler S, Wagner B, Collazo E, Caltabiano L, Herbenick D. Genital Self-Image and Considerations of Elective Genital Surgery. *J Sex Marital Ther* 2017;43:169–84. <https://doi.org/10.1080/0092623X.2016.1141820>.
9. Djordjevic ML, Bumbasirevic U, Stojanovic B, Stevovic T, Martinovic T, Bizic M, et al. Repeated penile girth enhancement with biodegradable scaffolds: microscopic ultrastructural analysis and surgical benefits. *Asian J Androl* 2018;20:488. [https://doi.org/10.4103/AJA.AJA\\_35\\_18](https://doi.org/10.4103/AJA.AJA_35_18).
10. Veale D, Miles S, Bramley S, Muir G, Hodsoll J. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15 521 men. *BJU Int* 2015;115:978–86. <https://doi.org/10.1111/bju.13010>.
11. Greenstein A, Dekalo S, Chen J. Penile size in adult men—recommendations for clinical and research measurements. *Int J Impot Res* 2020;32:153–8. <https://doi.org/10.1038/S41443-019-0157-4>.
12. Egydio PH, Kuehhas FE. The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration. *J Sex Med* 2018;15:261–9. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2017.11.223>.
13. Chang C, Wang R. A Review on Penile Length and Girth Issues in Penile Prosthetic Surgery. *Curr Urol Rep* 2021;22. <https://doi.org/10.1007/S11934-021-01032-2>.
14. Casavantes L, Lemperle G, Morales P. Penile Girth Enhancement With Polymethylmethacrylate-Based Soft Tissue Fillers. *Journal of Sexual Medicine*, vol. 13, Elsevier B.V.; 2016, p. 1414–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.06.008>.
15. Sito G, Marlino S, Santorelli A. Use of Macrolane VRF 30 in emicircumferential penis enlargement. *Aesthetic Surgery Journal*. 2013;33:258–64. <https://doi.org/10.1177/1090820X12472337>.
16. Schifano N, Capogrosso P, Antonini G, Baldini S, Scropo F, Salonia A, et al. The Application of Hyaluronic Acid Injections in Functional and Aesthetic

- Andrology: A Narrative Review. *Gels* 2023;9. <https://doi.org/10.3390/GELS9020118>.
17. Zucchi A, Scropo FI, Capogrosso P, Salonia A, Duante J, Bini V, et al. Clinical use of hyaluronic acid in andrology: A review. *Andrology* 2022;10:42–50. <https://doi.org/10.1111/ANDR.13083>.
  18. Marra G, Drury A, Tran L, Veale D, Muir GH. Systematic Review of Surgical and Nonsurgical Interventions in Normal Men Complaining of Small Penis Size. *Sex Med Rev* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.01.004>.
  19. Mondaini N, Ponchiotti R, Gontero P, Muir GH, Natali A, Di Loro F, et al. Penile length is normal in most men seeking penile lengthening procedures. *Int J Impot Res* 2002;14:283–6. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900887>.
  20. Ghanem H, Glina S, Assalian P, Buvat J. Position Paper: Management of Men Complaining of a Small Penis Despite an Actually Normal Size. *Journal of Sexual Medicine* 2013;10:294–303. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02725.x>.
  21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical mental disorders manual of fifth edition DSM-5. vol. 17. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
  22. Campbell J, Gillis J. A review of penile elongation surgery. vol. 6. AME Publishing Company; 2017. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.11.19>.
  23. Oates J, Sharp G. Nonsurgical Medical Penile Girth Augmentation: Experience-Based Recommendations. *Aesthet Surg J* 2017;37:1032–8. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx068>.
  24. Sarwer DB, Spitzer JC. Body image dysmorphic disorder in persons who undergo aesthetic medical treatments. *Aesthet Surg J* 2012;32:999–1009. <https://doi.org/10.1177/1090820X12462715>.
  25. Wylie KR, Eardley I. Penile size and the ‘small penis syndrome.’ *BJU Int* 2007;99:1449–55. <https://doi.org/10.1111/J.1464-410X.2007.06806.X>.
  26. Veale D, Miles S, Read J, Troglia A, Wylie K, Muir G. Sexual Functioning and Behavior of Men with Body Dysmorphic Disorder Concerning Penis Size Compared with Men Anxious about Penis Size and with Controls: A Cohort Study. *Sex Med* 2015;3:147–55. <https://doi.org/10.1002/sm2.63>.
  27. Katharine A, Phillips M, Meredith E, Coles P, William Menard B, Shirley Yen P, Christina Fay B, Risa B, Weisberg P. Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Body Dysmorphic Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005:717–25.
  28. Veale D, Anson M, Miles S, Pieta M, Costa A, Ellison N. Efficacy of cognitive behaviour therapy versus anxiety management for body dysmorphic disorder: A randomised controlled trial. *Psychother Psychosom* 2014;83:341–53. <https://doi.org/10.1159/000360740>.
  29. Veale D, Gournay K, Dryden W, Boocock A, Shah F, Willson R, et al. Body dysmorphic disorder: A cognitive behavioural model and pilot randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 1996;34:717–29. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(96\)00025-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(96)00025-3).
  30. Wilhelm S, Phillips KA, Didie E, Buhlmann U, Greenberg JL, Fama JM, et al. Modular cognitive-behavioral therapy for body dysmorphic disorder: A randomized controlled trial. *Behav Ther* 2014;45:314–27. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.12.007>.
  31. Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:381–8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.381>.
  32. Veale D, Miles S, Read J, Troglia A, Carmona L, Fiorito C, et al. Penile Dysmorphic Disorder: Development of a Screening Scale. *Arch Sex Behav* 2015;44:2311–21. <https://doi.org/10.1007/s10508-015-0484-6>.
  33. Ahn ST, Il Kwak T, Park KS, Kim JJ, Moon DG. Complications of glans penis augmentation. *Int J Impot Res* 2019;31:245–55. <https://doi.org/10.1038/S41443-018-0097-4>.
  34. Lee WK, Yang DY. Classification of soft tissue filler. *Penile Augmentation* 2016:71–82. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-46753-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46753-4_10).
  35. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, Shamloul R. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: A pilot study. *Andrologia* 2012;44:650–3. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01244.x>.
  36. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel. *Int J Impot Res* 2003;15:439–43. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901044>.
  37. Khor NWM, Dhar A, Cameron-Strange A. The perils of penile enhancement: case report of a fulminant penile infection. *BMC Urol* 2021;21:1–7. <https://doi.org/10.1186/S12894-021-00878-5/TABLES/1>.
  38. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2004;16:547–51. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901226>.
  39. Boiko MI, Notsek MS, Boiko OM. The Efficacy of Injection Penile Girth Enhancement as an Option for Small Penis Syndrome Management. *Aesthet Surg J* 2023;00:1–8. <https://doi.org/10.1093/asj/sjad152>.
  40. Weber GC, Buhren BA, Schrupf H, Wohlrab J, Gerber PA. Clinical Applications of Hyaluronidase. *Adv Exp Med Biol* 2019;1148:255–77. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_12).
  41. Landau M. Hyaluronidase Caveats in Treating Filler Complications. *Dermatol Surg* 2015;41 Suppl 1:S347–53. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000555>.
  42. Ferneini EM, Beauvais D, Aronin SI. An Overview of Infections Associated With Soft Tissue Facial Fillers: Identification, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:160–6. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2016.09.004>.

43. Baird Bryce A, Robertson N, Broderick Gregory A. Penile Girth Injection Complications: A Case Report. *Sex Med* 2021;9. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2021.100445>.
44. Jeong HG, Ahn ST, Kim JJW, Seo KK, Lee DS, Uh HS, et al. Practice Patterns Among Korean Urologists for Glans Penis Augmentation Using Hyaluronic Acid Filler in the Management of Premature Ejaculation. *Sex Med* 2018;6:297–301. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.06.005>.
45. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:425–8. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.26>.
46. Cox SE, Adigun CG. Complications of injectable fillers and neurotoxins. *Dermatol Ther* 2011;24:524–36. <https://doi.org/10.1111/J.1529-8019.2012.01455.X>.

**Received 29.07.2023**

**Accepted 31.08.2023**

**Одержано 29.07.2023**

**Затверджено до друку 31.08.2023**

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Domysche M, Mochalov Yu. [Contemporary opinions on the peculiarities of oral mucosa wounds healing: a literature review]. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):241-259

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):241-259](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):241-259)

## ABSTRACT

**Marjan Domysche**

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

*Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

**Iurii Mochalov**

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

*Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

## CONTEMPORARY OPINIONS ON THE PECULIARITIES OF ORAL MUCOSA WOUNDS HEALING: A LITERATURE REVIEW

**The purpose of the study** is to update data on the features of oral mucosa (OM) wound healing through a systematic assessment of sources of scientific and medical information.

**Materials and Methods.** An analysis of the data obtained during the information search in the online databases “PubMed”, “SciELO”, “Medscape”, and “Science of Ukraine: access to knowledge” was performed using the key words (tags): “mucous membrane of the oral cavity”, “oral mucosa”, “wounds of the mucous membrane”, “healing”, “regeneration”. Publications in periodical scientific issues, methodological recommendations, and reports were included in the list of sources of information.

**Results.** According to the results of clinical observations, experimental studies on laboratory animals and volunteer patients, it was established that the healing of the OM wounds is qualitatively different from a similar process on the skin. This fact was established for both humans and animal models. Wound healing in the human body is a well-defined typical process aimed at restoring tissues after damage. Unlike the skin, OM wounds heal relatively quickly and with little or no scar tissue. And all this happens against the background of constant movement of soft tissues, stress (tension), mechanical abrasion, and contact with a large number of microorganisms in oral fluid. The leading factors of higher-quality regeneration of OM can be considered a moist wound healing environment, direct contact with the protective and regenerative systems of oral fluid which contains a high concentration of commensal microorganisms with immunomodulatory properties and more than 1000 protective and regulatory factors of saliva. There are distinct differences in the properties of the germ layer cells between the skin and OM and the cytokine profile of wound healing is also significantly different. Most reactions that take place in the main

phases of the wound process in the oral cavity are faster and more intense. The processes of accumulation of collagen and elastin fibers, remodeling of the intercellular matrix (amorphous substance) are more qualitative.

**Conclusions:** the data from the literature and the results of a significant number of studies allow us to state that faster wound closure, presence of saliva, faster immune response, increased release of anti-inflammatory cytokines, matrix metalloproteinase-mediated cleavage of chemokines, and remodeling of the extracellular matrix contribute to better wound healing and reduced scar formation on the OM, which, unfortunately, does not relate to the skin.

**Key words:** mucous membrane, oral cavity, wound, healing, special conditions.

**Corresponding author:** Iurii Mochalov, Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: [yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua)

## РЕЗЮМЕ

Мар'ян Домище

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Юрій Мочалов

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Мета дослідження** – шляхом систематичної оцінки джерел науково-медичної інформації актуалізувати дані щодо особливостей загоєння ран слизової оболонки порожнини рота.

### Матеріали та методи дослідження.

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcar» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «слизова оболонка порожнини рота», «рани слизової оболонки», «загоєння», «регенерація». До переліку джерел інформації були включені публікації в періодичних наукових виданнях, методичні рекомендації, звіти.

**Результати.** За результатами клінічних спостережень, експериментальних досліджень на лабораторних тваринах та пацієнтах-добровольцях встановлено, що загоєння ран слизової оболонки порожнини рота (СОПР) якісно відрізняється від подібного процесу на шкірі. Такий факт встановлено як для людини, так і для тваринних моделей. Загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) загоюються відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Провідними факторами більш якісної регенерації СОПР можна вважати вологе середовище загоєння рани, безпосередній контакт із захисними та регенераторними системами ротової рідини, яка містить високу концентрацію мікроорганізмів-коменсалів, що володіють імуномодулювальними властивостями, та понад 1000 захисних

та регуляторних факторів слини. Наявні виразні відмінності у властивостях клітин росткового шару між шкірою та СОПР, цитокіновий профіль загоєння ран також суттєво відрізняється. Переважна більшість реакцій основних фаз ранового процесу в порожнині рота перебігають швидше та інтенсивніше. Процеси накопичення колагенових та еластинових волокон, ремоделювання міжклітинного матриксу (аморфної речовини) проходить більш якісно.

**Висновки:** Дані літератури та результати значного числа досліджень дозволяють твердити, що швидше закриття рани, наявність слини, швидша імунна відповідь, посилене вивільнення протизапальних цитокінів, опосередковане матричними металопротеїназами розщеплення хемокінів і ремоделювання міжклітинної речовини, сприяють кращому загоєнню ран і зменшенню утворення рубців на СОПР, чого, на жаль, не можна сказати про шкіру.

**Ключові слова:** слизова оболонка, порожнина рота, рана, загоєння, особливі умови.

*Автор, відповідальний за листування: Юрій Мочалов, кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна  
e-mail: [yuriv.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriv.mochalov@uzhnu.edu.ua)*

## INTRODUCTION / ВСТУП

Загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. Незалежно від типу пошкодженої тканини, у процесі загоєння рани виділяють чотири основні фази, які без чітких меж переходять одна в одну: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання. Кожен з описаних етапів відрізняється від іншого переважанням в субстраті рани та навколишніх тканинах унікальних типів клітин і сигнальних молекул (чи цитокінів). Порушення каскаду комплексних регуляторних реакцій на будь-якій фазі (наприклад приєднання активної ранової інфекції), може призвести до сповільнення загоєння рани, утворення гіпертрофічного рубця та рубцевих контрактур. Гіпертрофічні рубці та рубцеві контрактури є давно відомою проблемою хірургії та травматології – окрім естетичного дефекту, вони можуть викликати відчутний дискомфорт у пацієнта, а в найскладніших випадках – призводити до обмеження рухомості в суглобах, що потребує багатоетапних корегувальних хірургічних втручань. На сьогодні, до 90% глибоких опікових ран і 30% післяопераційних операційних ран загоюються з утворенням гіпертрофічних рубців [1–4].

На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР)

загоюються відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Порівняльні дослідження регенерації слизових оболонок та шкірних покривів є актуальними для науки й практики з огляду на наявну потребу в створенні технологій безрубцевого загоєння тканин у людини [5–10].

**Мета дослідження** – шляхом систематичної оцінки джерел науково-медичної інформації актуалізувати дані щодо особливостей загоєння ран слизової оболонки порожнини рота.

### Матеріали і методи.

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcare» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «слизова оболонка порожнини рота», «рани слизової оболонки», «загоєння», «регенерація». До переліку джерел інформації були включені публікації в періодичних наукових виданнях, методичні рекомендації, звіти.

### Результати досліджень та їх обговорення Відмінності в умовах перебігу ранового процесу

*Різниця в гістологічній будові між шкірою та слизовою оболонкою порожнини рота.*

Загальні принципи архітекτονіки здорової шкіри та СОПР збігаються, але поряд з тим наявні виражені морфологічні відмінності. Обидві покривні тканини складаються з багатошарового плоского епітелію, що містить кератиноцити, меланоцити, клітини Меркеля–Ранв'є та клітини Лангерганса, які забезпечують захист від втрати рідини організмом, впливу токсинів і протистоять мікробній інвазії. Варто також пам'ятати про відмінності гомеостатичних умов в обох тканинах – що істотно впливає на процеси регенерації. Епітелій СОПР, як правило, товщий порівняно зі шкірою, на піднебінні та СОПР щік базальна пластинка має більше клітинних шарів і вищу швидкість проліферації порівняно зі шкірою (20–30 шарів проти 5–8 у шкірі). Якщо епідерміс є повністю зроговілий, то в ротовій порожнині існує чітка диференціація між зроговілим епітелієм твердого піднебіння та ясен, які пристосовані до вищих механічних навантажень під час жування, та незроговілим епітелієм слизової оболонки щік, який є більш еластичним і пружним, здатним розтягуватися й витримувати стискання. Багатошаровий плоский епітелій шкіри та СОПР підтримується підповерхневим шаром сполучної тканини (дерма для шкіри та власна пластинка для слизової оболонки порожнини рота), яка містить фібробласти, макрофаги, опасисті клітини, кровоносні судини та нервові закінчення, вбудовані в позаклітинний матрикс з волокнами, який забезпечує епітелій як механічною й просторовою структурною підтримкою та забезпечує транспорт поживних речовин, необхідних для постійного оновлення [5, 11–13].

У СОПР спостерігається більша кількість кровоносних судин на 1 мм<sup>3</sup> тканини, порівняно зі шкірою (про це може свідчити більша експресія альфа-гладком'язового актину ( $\alpha$ -SMA) та антигену CD31, зокрема в тканинах мишей та людини). Подібне дослідження, проведене у свиней, не показало вірогідної різниці в будові тканин (досліджували рівень експресії ламініну-1). Міжклітинна речовина дерми та власної пластинки СОПР переважно містить колаген I та III (у співвідношенні приблизно 5:1); але зони, вкриті незроговілим епітелієм у порожнині рота, відрізняються більш пухкою та вищою еластичністю, наприклад СОПР щік та м'якого піднебіння, які містять більший відсоток еластину, порівняно зі шкірою, маргінальним пародонтом та твердим піднебінням. Також СОПР має істотні

відмінності в структурі різних ділянок, наприклад у щічній ділянці в шкірі та СОПР шар сполучної тканини розташований поверх шару жирової тканини, що містить адипоцити, жирові стовбурові клітини та клітини-попередники, тоді як власна пластинка твердого піднебіння та ясен прикріплена безпосередньо до кістки через мукоперіост [5, 14, 15].

#### **Мікрооточення, мікробіом та слина.**

Значна кількість функціональних та структурних відмінностей між шкірою та СОПР пов'язані з факторами навколишнього середовища, які чинять вплив на тканину. Наприклад, поверхня шкіри піддається впливу повітря та постійної зміни температури та вологості, тоді як слизова оболонка порожнини рота є постійно теплим і вологим середовищем, що є чудовим середовищем існування для безлічі мікроорганізмів. Крім того, слизова оболонка порожнини рота має витримувати регулярне періодичне інтенсивне механічне стирання, також вона постійно контактує з чужорідними білками, волокнами та антигенами, які містяться в харчових продуктах. Різні речовини, які в процесі життєдіяльності потрапляють на шкіру чи СОПР (такі як піт, жир, сухе повітря, слиз, вода чи слина) відрізняються за рН, складом і функціями і, отже, по-різному можуть впливати на загоєння ран. Відомий факт, що загоєння ран на шкірі прискорюється у вологому середовищі, такі умови призводять до швидшої реепітелізації, ангіогенезу та дозрівання грануляційної тканини рани [16–18]. Якщо говорити про СОПР, то слина не тільки природним чином забезпечує вологе середовище в ротовій порожнині під час загоєння ран, але й містить значну кількість сполук, пептидів, протеїнів, таких як фактори росту (епідермальний фактор росту або EGF, фактор росту ендотелію судин або VEGF і фактори росту фібробластів або FGF) і білки-гістатини, які стимулюють загоєння ран. Такий вплив слини свого часу було вдало продемонстровано в експерименті на мишах, яким влаштовували гіпосалівацію – у них сповільнювалося загоєння ран, як на шкірі, так і на СОПР [19–22].

Окрім безпосереднього впливу на загоєння ран, у вологому середовищі ротової порожнини також присутні специфічні речовини середовища, які створюють особливі екологічні ніші, що призводить до формування різного мікробного складу та колонізації різних поверхонь. У здорової людини оральний



мікробіом містить більшу кількість мікробних тіл на площу поверхні, порівняно зі шкірою. Сучасні технології визначення мікроорганізмів дозволяють ідентифікувати близько 700 унікальних видів, зазначений мікробіом має більшу різноманітність видів (альфа-різноманітність) порівняно зі шкірою [23–27]. Незважаючи на те, що переважно видовий склад мікроорганізмів на шкірі та СОПР подібний (актинобактерії, фірмикути, протеобактерії та бактероїди складають понад 90,0% ідентифікованих видів), у мікробіомі шкіри домінують актинобактерії (50,0%), тоді як у ротовій порожнині внесок актинобактерій, фірмикутів, протеобактерій і бактероїдів розподілений більш рівномірно. Такі види, як *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium tuberculoearicum* і *Staphylococcus epidermidis* зазвичай зустрічаються на шкірі, незалежно від локалізації та від її стану [25, 28].

Протягом тривалого часу вважали, що ранова інфекція, спричинена колонізацією патогенних мікробів, значно уповільнює загоєння ран як на СОПР, так і на шкірі: було виявлено, що здорова біоплівка в порожнині рота призводить до підвищеної експресії антимікробних пептидів і покращує бар'єрну функцію у відновлених людських яснах (доведено *in vitro*). Мікроорганізми порожнини рота чинять позитивний вплив на загоєння ран через активацію макрофагів, дендритних клітин і Т-лімфоцитів і, як наслідок, зростання пулу ряду про- та протизапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10 та ІЛ-17), які, своєю чергою, стимулюють проліферацію стовбурових клітин [29–32]. Крім того, в літературі наявна інформація, що окремі представники родини стафілококів можуть пригнічувати запалення шкіри, що знижує інтенсивність імунної відповіді під час загоєння ран. Тобто вплив *S. epidermidis* може приносити користь – знизити інтенсивність перебігу запальних реакцій, але це потенційно може створити сприятливі умови для патогенних стафілококів, таких як *Staphylococcus aureus*, у формі пригнічення активації кератиноцитів, що можна розглядати як додатковий механізм вірулентності [33]. Порушення у балансі взаємодії хазяїн-мікроб призводить спочатку до зростання колонізації умовно-патогенними грампозитивними бактеріями зони рани на шкірі пацієнта, а потім також і грамнегативними патогенними, такими як *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* [34].

У ротовій порожнині слина відіграє важливу роль у підтриманні мікробного балансу. Муцин 5B (MUC5B) і слинний аглютинін (SAG) присутні в білкових плівкоподібних утвореннях (пелікули), що покривають емаль і епітеліальні поверхні, та безпосередньо впливають на мікробну колонізацію таких поверхонь. Своєю чергою, SAG і муцин 7 (MUC7) є одними з основних факторів аглютинації бактерій у слині, як показано в кількох дослідженнях, (наприклад, зв'язування з *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. aeruginosa* та *Escherichia coli*). Крім того, людська слина містить багато інших антимікробних пептидів і ферментів, таких як дефензини, гістатини, кателіцидин (LL-37), лізоцим, лактоферин і лактопероксидаза, які формують систему неспецифічного імунітету ротової порожнини, та синергічно знищують мікроорганізми [5, 35–38].

Загалом, маса мікроорганізмів порожнини рота є корисною як для гомеостазу, так і під час загоєння ран, і такий ефект зберігається, доки патогенні види не розростаються та не колонізують тканини, що особливо спостерігається при великих опікових ранах, виразках на СОПР або гінгівіті [39, 40]. На сьогодні тривають дослідження з визначення впливу факторів мікросередовища, таких як слина та мікроби, на різних фазах загоєння ран. Загалом, твердження про тотально негативний вплив бактерій, вірусів та грибків на загоєння ран не можна розглядати як аксіому, також наявний брак інформації по взаємодії макроорганізму з мікробіомом при загоєнні ран на СОПР та шкірі.

#### **Істотні відмінності в процесі загоєння ран на шкірі та слизовій оболонці порожнини рота**

Загоєння рани – це ретельно регульований процес, який заведено поділяти на чотири фази, які частково перекриваються: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання тканин, причому кожна фаза включає різні типи клітин і сигнальні молекули.

**Фаза гемостазу.** Одразу після пошкодження цілісності покривних тканин та розриву кровоносних судин запускаються каскади реакцій гемостазу. Цей сформований в ході еволюції захисний механізм є направленим на запобігання крововтраті та тимчасове ущільнення субстрату рани. Наявні попередні дані щодо впливу слини на реакції гемостазу – доволі давні дослідження показували, що додавання слини до зразків крові слини

призводить до скорочення часу зсідання. Механізм цього явища пояснювали через високий рівень тканинного фактора у сліні. Активовані тромбоцити та віділілі кератиноцити та фібробласти в СОПР виділяють хемокіни (CXCL4, CXCL5 та CXCL8), чим швидко ініціюють фазу запалення шляхом залучення імунних клітин до ураженої ділянки. В експериментах на щурах було показано, що рани СОПР експресують більше тромбоцитарного фактора росту (PDGF) порівняно з ранами шкіри, що може бути непрямим свідченням підвищеної активації тромбоцитів у ротовій порожнині порівняно з ранами шкіри [5, 41–43].

**Фаза запалення.** Зона дефекту тканин з великою кількістю поживних речовин створює додаткову ідеальну нішу для колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, утворення біоплівки, експресії факторів вірулентності та подальшого ураження організму господаря. Фаза запалення під час загоєння рани є типовою пристосувальною фізіологічною реакцією, направленою на очищення рани від залишків зруйнованих власних тканин та чужорідних тіл та запобігання подальшому зараженню патогенами. Ушкодження тканин та проникнення патогенів в середовищі рани запускають стандартні каскади молекулярних взаємодій та ініціюють передачу гуморальних сигналів запалення. Це запускає експресію та вивільнення в міжклітинне середовище цілого каскаду цитокінів та хемокінів, що визначає початок фази запалення вже в перші години після отримання травми. Зростання концентрації та формування градієнтів цитокінів та хемокінів стимулюють хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів-макрофагів, опасистих клітин та Т-лімфоцитів, які активно проникають в простір рани та активують імунну відповідь проти потенційних патогенів. Варто зазначити, що побічним ефектом інтенсивної взаємодії клітин імунітету та медіаторів запалення з резидентними клітинами в рані протягом всього процесу загоєння може бути накопичення колагенових волокон та фіброз тканин. Протягом тривалого часу вважалося, що низький рівень запальної відповіді при загоєнні рани внутрішньоутробно є основним фактором безрубцевого загоєння тканини, тоді як активний перебіг запалення в постнатальний період є ініціатором утворення гіпертрофічних рубців, але ряд досліджень показали, що зниження інтенсивності запалення на ранніх стадіях

загоєння рани може бути біомаркером розвитку гіпертрофічного рубця [5, 44–46]. Доволі цікаві реакції відзначають при взаємодії з сапрофітною мікрофлорою. *S. epidermidis* можуть пригнічувати запальні реакції через порушення передачі сигналу TLR3, тоді як у гіпоксичних середовищах, багатих на ліпіди, коменсал *S. acnes* може порушувати імунну толерантність через вивільнення коротколанцюгових жирних кислот [33, 47, 48]. Тому, взаємодія між господарем та мікроорганізмами може впливати на результат загоєння ран шляхом маніпулювання функцією імунних клітин.

**Фагоцитоз.** Після завершення гемостазу розпочинається процес очищення рани від залишків тканин та чужорідних тіл, що запускають резидентні клітини шляхом фагоцитозу. Вже через 4 години після травми кератиноцити, фібробласти, клітини Лангерганса та резидентні макрофаги починають фагоцитувати фрагменти пошкоджених тканин. Інтенсивність фагоцитозу в СОПР є вищою. У шкірі щурів близько 22,0% резидентних клітин, що оточували пошкодження, містили фагоцитований матеріал, порівняно з 35,0% клітин слизової оболонки ротової порожнини (язика) [49].

**Нейтрофільна інфільтрація.** Нейтрофільні гранулоцити є першими клітинами імунітету, які потрапляють до ураженої ділянки та відіграють вирішальну роль у боротьбі з проникненням патогенної мікрофлори шляхом власної дегрануляції та фагоцитозу. Експериментальні дослідження у мишей показали, що у 2 мм ексцизійних ранах інфільтрація нейтрофілами розпочинається через 4 години та досягає піка через 24 год, як на шкірі, так і на СОПР. І концентрація нейтрофільних гранулоцитів у шкірі була вищою, ніж на СОПР протягом всього часу загоєння рани [50,51]. Протилежні результати були отримані при виконанні подібного експерименту на пацієнтах-добровольцях. У людей при нанесенні рани діаметром в 3 мм не відзначалося статистично вірогідної різниці в рівні інфільтрації шкіри та СОПР протягом перших 6 діб після травми. Але в СОПР міграція нейтрофільних гранулоцитів досягала максимуму через 3 дні після травми, з наступною редукцією. Тоді як у шкірі інфільтрація наростала до 6-го дня, що може свідчити про те, що умови для хемотаксису формених елементів крові та клітин імунітету в СОПР є кращими [27]. Більш інтенсивний таксис

нейтрофільних гранулоцитів у СОПР, порівняно зі шкірою, може бути результатом швидшої та більш масивної активації тромбоцитів та подальшого вивільнення ряду хемокинів (CXCL4). Тромбоцитарний фактор у слині має високу концентрацію, що прискорює зсідання крові, але процеси активації та виділення CXCL4 під час загоєння ран на СОПР та шкірі поки ще не порівнювали в експерименті. Іншим потужним хемоатрактантом для нейтрофільних гранулоцитів під час ранніх фаз загоєння рани є CXCL8 (також відомий як ІЛ-8). Відомо, що кератиноцити та фібробласти в СОПР продукують його значно більше, порівняно з аналогічними клітинами шкіри, особливо після стимуляції ранніми медіаторами запального процесу такими як ФНП- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  або ультрафіолетовим опроміненням. І навпаки, дослідження на мишах показують більшу продукцію хемокинів, які приваблюють нейтрофільні гранулоцити в шкірі, ніж у СОПР, такими факторами є CXCL8, CCL3, CXCL1, CXCL2, CXCL5 і CXCL7. Це може бути зумовлено видовими відмінностями та тривалістю періоду міграції нейтрофільних гранулоцитів до шкірних ран [5, 27, 51, 52–54].

**Макрофагальна інфільтрація.** Зазвичай нейтрофільні гранулоцити (як мікрофаги) не здатні повністю очистити субстрат рани від залишків пошкоджених тканин, чужорідних тіл та мікроорганізмів. Тому вони додатково до фагоцитозу, виділення токсичного вмісту власних гранул в навколишнє середовище також продукують хемокини CCL2 і CCL3, які є атрактантами для клітин моноцитарного ряду [55]. Після прибуття моноцити дозрівають у макрофаги, які сприяють фагоцитозу уламків і поступово замінюють популяцію нейтрофілів у середовищі рани, стаючи переважним типом імунних клітин. Це займає приблизно 2–4 дні після поранення. Макрофаги, окрім поглинання залишків тканин у середовищі рани, також є активними продуцентами цитокінів та факторів росту, які на ранніх стадіях є прозапальними (фенотип M1), а на пізніх стадіях стають протизапальними (фенотип M2). На тваринних моделях (свині) показано, що концентрація макрофагів у рані досягає максимуму через три дні після травми (в ротовій порожнині та шкірі), після чого вона різко знижується у СОПР, тоді як у шкірі вона залишається стабільно високою, що можна спостерігати й через 14–60 днів після нанесення рани. Таке явище корелює з

підвищенням рівня хемокинів CCL2 і CCL3 на пізніх стадіях загоєння ран на шкірі порівняно з СОПР *in vivo* [15, 27, 54]. Кератиноцити шкіри та фібробласти виділяють більші обсяги CCL2 при стимуляції ФНП- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  порівняно з такими ж клітинами в СОПР. Експресія CCL3 зазвичай вища в шкірі та зростає лише через 6 днів після поранення. Варто відзначити, що на сьогодні ще не проводили досліджень відмінностей між підтипами макрофагів у шкірі та СОПР при загоєнні ран [5, 27, 53, 54].

**T-лімфоцити.** Незважаючи на те, що основною функцією T-лімфоцитів є протимікробна активність, загоєння ран може відбуватися також за їх відсутності. Поміж тим, нещодавно було встановлено прямий вплив T-лімфоцитів на загоєння ран. Активовані T-лімфоцити також інфільтрують тканини країв рани, при цьому вони додатково продукують ряд цитокінів і факторів росту, які стимулюють імунну відповідь та загоєння ран. Наявні відомості, що у людей через 3 дні після травми спостерігається приплив T-лімфоцитів у СОПР, які зникають на 6-й день, тоді як в ранах шкіри спостерігається помірний приплив T-лімфоцитів (до 6 днів після поранення), що свідчить про те, що міграція T-лімфоцитів трохи сповільнюється в шкірі, порівняно з СОПР. Відповідно до цієї гіпотези, Szpaderska та ін. виявили більше T-лімфоцитів в ранах шкіри в мишей через 7 днів після поранення [5, 27, 51, 56–58]. Хемокини T-лімфоцитів (CCL5 і CXCL10) були виявлені у вищих концентраціях в ранах СОПР порівняно зі шкірою, що свідчить про більш інтенсивну міграцію Th1 до ран СОПР. CCL27, хемокин, що є атрактантом для популяцій T-лімфоцитів Th22 і Tregs, мав вищі концентрації у шкірі порівняно з СОПР. Дослідження *in vitro* з використанням первинних фібробластів і кератиноцитів показали, що резидентні клітини шкіри виділяють більше CCL20, CCL27 і CXCL12, тоді як кератиноцити й фібробласти СОПР виділяють більше CXCL10 і CCL28. Це узгоджується з тим, що CCL27 і CCL28 є лігандами для того самого рецептора, причому перший є специфічним для шкіри, а інший — для СОПР [5, 27, 52, 53, 54, 59, 60].

На жаль, на сьогодні у фаховій літературі відсутні дані щодо порівняння популяцій T-лімфоцитів і пов'язаних цитокінів, які залучені до загоєння ран шкіри та СОПР. Тому остаточна роль T-лімфоцитарного імунітету в формуванні та якості рубця ще має бути з'ясована. Доволі цікавим є факт щодо участі в формуванні

системи імунітету мікроорганізмами-коменсалами, що може посилювати запальну відповідь при інфікуванні патогеном, а також покращувати якість закриття ран Т-лімфоцитарно-залежним способом [5, 24, 61].

**Опасисті клітини (мастоцити, лаброцити, тучні клітини).** Іншими, менш розпізнаваними імунними клітинами в загоєнні ран є опасисті клітини. Було показано, що мастоцити стимулюють проліферацію, ангиогенез і синтез міжклітинної речовини, а також забезпечують процес ремоделювання регенерату через вивільнення цитокінів і факторів росту. В експериментальних дослідженнях було показано, що у свиней опасисті клітини проникають як у рани шкіри, так і в СОПР приблизно через 14 днів після травми, після чого вони залишаються в середовищі рани шкіри, але поступово зникають в ранах СОПР. Тому можна говорити про виражене зменшення концентрації мастоцитів в зоні рани СОПР через 60 днів після травми [15, 62].

**Цитокіни.** Цитокіновий профіль загоєння рани є складним і багатокомпонентним. Більш того на сьогодні це розділ фізіології не досліджений повною мірою. Загальновідомим є факт, що цитокіни в середовищі рани значною мірою визначають реакцію імунних клітин та й результат загоєння рани. Як імунні клітини, що мігрують до середовища рани, так і резидентні клітини – всі вони виробляють і реагують на цитокіни. Протягом останніх 40–50 років цитокіни були умовно класифіковані на дві великі підгрупи – про- чи протизапальні, або про- чи антифібротні, хоча ці дві «чорно-білі» класифікації навряд чи відображають всю складність системи цитокінів.

Проведений транскрипційний аналіз, описаний у дослідженнях на мишах і людях, вказує на більш виражений прозапальний профіль цитокінів у шкірних ранах із підвищеною експресією ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-23, ІЛ-24, ІFN- $\alpha$ , ІFN- $\beta$  та G-CSF порівняно з ранами СОПР. ІЛ-18, ІЛ-23, ІЛ-24 та інтерферони типу I пов'язані з високим ризиком утворення гіпертрофічних рубців та неякісним загоєнням ран. У СОПР експресія ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  є вищою, ніж у шкірі [5, 27, 53, 54, 63–67].

Загалом, внесок імунних клітин у загоєння ран, здається, є більш тривалим у шкірі порівняно з загоєнням ран СОПР. Подібна тенденція швидшого зникнення медіаторів запалення в ротовій порожнині, порівняно зі шкірою також відображалася й на кількості Т-лімфоцитів і

моноцитів, які частіше у значних кількостях знаходилися в шкірі, порівняно з ротовою порожниною на пізніх стадіях загоєння рани, що може бути пов'язано з різним мікробним кліренсом. З іншої сторони, швидше зникнення запалення в ранах на СОПР може бути просто результатом швидшого закриття рани, оскільки неушкоджений епітелій є головним бар'єром проти мікробної інвазії, яка відповідно є основним тригером запалення. А якщо покривна тканина ціла, то відповідно для організму й нема потреби в підтримці запального процесу та персистенції формених елементів крові й цитокінів в тканинах. Результати перелічених досліджень доволі часто не можна порівнювати з огляду на їх різний дизайн – різні розміри ран та різні їх види, різна тривалість загоєння. Проте всі дослідники приходять до загального висновку, що запальна фаза загоєння рани є більш потужною й довготривалою на шкірі, порівняно з ранами на СОПР [15, 27, 53, 54, 67]. Детальних порівнянь ранньої запальної відповіді, цитокінів, популяцій імунних клітин і взаємодії хазяїн-мікроб у шкірі та при загоєнні ран СОПР наразі немає, але це може дати більш глибоке розуміння цієї критичної фази ранового процесу та її наслідків для результатів загоєння.

**Фаза проліферації.** Під час фази проліферації, яка розпочинається через години або за кілька днів після поранення, ендотеліальні клітини, фібробласти та епітеліальні клітини мігрують у простір рани та створюють умови для регенерації тканини. Високо васкуляризована та щільно організована грануляційна тканина, утворена фібробластами та ендотеліальними клітинами, забезпечує структурну підтримку та живлення всього середовища рани. Тим часом епітеліальні клітини повторно епітелізують поверхню рани в процесі проліферації, міграції та диференціювання [54].

**Ангиогенез.** Хоча ангиогенез визнано ключовим процесом для швидкого загоєння ран, збільшення кількості кровоносних судин на пізніх стадіях загоєння рани частіше пов'язують з формуванням гіпертрофічного рубця [5]. Порушення кровотоку та застійні явища в зоні травми призводять до гіпоксії та запускають ангиогенну відповідь. В умовах гіпоксії клітини ранового середовища виділяють різні проангиогенні фактори, такі як фактор індукції гіпоксії 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) та ендотеліальний фактор росту судин VEGF, для стимуляції проліферації та міграції ендотеліальних клітин, що призводить до

великого утворення порожнистих судин, які забезпечують грануляційну тканину поживними речовинами та сприяють міграції імунних клітин [69]. Хоча слина людини є багатим джерелом VEGF, і містить значно вищу його концентрацію порівняно з плазмою [70,71], і кератиноцити шкіри та СОПР виробляють приблизно однакову кількість VEGF під час гіпоксії *in vitro*, в гомогенатах ран шкіри *in vivo* було визначено вищі рівні VEGF і HIF-1 $\alpha$  порівняно із СОПР [43, 72, 73]. Було показано, що у свиней кількість судин збільшується через 14 днів після поранення як у СОПР, так і в шкірних ранах, але кількість новоутворених кровоносних судин значно вища на шкірі. Подібна ситуація була описана і для мишей. Навіть після нормалізації кількості судин на 1 мм<sup>3</sup> в регенераті СОПР, підвищений розвиток судинної сітки зберігався в регенераті шкіри – до 60 днів після травми у свиней або 7 днів у мишей [5, 15, 72].

Таким чином, можна прийти до висновків, що вищий рівень ангіогенезу є характерним для шкіри (а не СОПР), кількість судин в регенераті шкіри залишається високою протягом тривалого періоду часу, такий стан асоціюється з вищим ризиком утворення гіпертрофічних рубців. Механізмом розвитку такої гіперваскуляризації вважають зниження регресії кровоносних судин при тривалому запаленні, як наслідок, більшої потреби в енергії, зниженні експресії CXCL10 або затримки формування міжклітинної речовини та її дозрівання [5, 27, 74].

**Реепітелізація.** Швидка повторна епітелізація поверхні рани має критичне значення для відновлення бар'єрної функції шкіри та СОПР та запобігання інфекціям, а тривала реепітелізація найчастіше пов'язана з негативними результатами загоєння. Якщо шкірні рани, які піддаються висиханню на повітрі, швидко покриваються кірочками, під якими вже відбувається епітелізація, то рани на СОПР залишаються відкритими протягом усього процесу загоєння рани та постійно піддаються впливу свіжої слини та мікробіому ротової порожнини до повної епітелізації. Макроскопічні та клінічні спостереження на людях та експериментальних тваринах показують, що рани в ротовій порожнині закриваються швидше, ніж рани шкіри. Патоморфологічні дослідження вказують на швидшу реепітелізацію в ранах СОПР розміром 1–3 мм, порівняно зі шкірою як у мишей, так і у людей, тоді як при більших ранах у свиней

вірогідної різниці у швидкості реепітелізації не спостерігалось [5, 15, 27, 43, 51, 54, 68, 75].

Міграція та проліферація кератиноцитів є ключовими подіями процесу реепітелізації. Дослідження *in vitro*, у яких порівнювали первинні кератиноцити людини, виділені зі СОПР та шкіри, показали, що клітини з СОПР мають вищий потенціал до реепітелізації, вони швидше проліферують та мігрують. Це пояснюють внутрішніми властивостями кератиноцитів СОПР, підвищеною експресією міграційних і пов'язаних з проліферацією генів в епітелії порівняно зі шкірою. Крім того, фібробласти порожнини рота виробляють більшу кількість фактору росту гепатоцитів (HGF) і фактору росту кератиноцитів (KGF) порівняно з фібробластами шкіри (обидва цитокіни відомі як потужні індуктори міграції та проліферації кератиноцитів), що може додатково пояснити підвищену швидкість повторної епітелізації ран ротової порожнини порівняно зі шкірою *in vivo* [5, 76, 77].

Додатковим джерелом різних факторів росту може бути слина, яка містить тисячі біоактивних білків і пептидів [22, 70, 71, 78]. Спостереження показали, що нативна слина стимулює повторну епітелізацію відморожених ран у відновлених яснах і шкірі людини [79]. Гістатини, сімейство слинних пептидів, які зустрічаються лише у вищих приматів, були ідентифіковані як одні з найпотужніших ранозагоєвальних пептидів, одержаних зі слини. Було показано, що і гістатин-1 і 2 стимулюють міграцію кератиноцитів СОПР та шкіри *in vitro*. Цікавим фактом також є те, що мікроорганізми-коменсали ротової порожнини, а саме *Streptococcus mitis* і *Streptococcus oralis*, здатні прискорювати закриття рани при подрапинах, тоді як ряд патогенних мікроорганізмів, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, мали пригнічувальний ефект на загоєння ран ротової порожнини [22, 31, 80, 81].

#### **Утворення грануляційної тканини.**

Паралельно з процесами міграції, проліферації кератиноцитів та реепітелізації рани, відбувається утворення грануляційної тканини, яка замінює пошкоджену дерму. Фібробласти та ендотеліальні клітини починають секретувати в навколишнє середовище фібронектин для створення щільної фібрилярної мережі (т.зв. фібронексус), яка забезпечує міграцію клітин до середовища рани. У свиней рівень фібронектину в рані підвищується як у ротовій порожнині, так і в шкірі, досягаючи пікових значень через 7–14 днів після поранення у

свиней. Цікавим також є факт, що експресія фібронектину швидко повертається до норми в ранах СОПР і залишається високою в шкірі до 49 діб після травми. Щільна фібронектинова сітка в просторі рани є важливою для формування зрілого колагенового матриксу (колаген I/III). На початкових стадіях загоєння ран основним типом колагену, що виробляється грануляційною тканиною, є колаген III, після чого зростає продукція колагену I типу для підвищення міцності та еластичності тканин. Кількість клітин, що виробляють проколаген I, прогресивно зростає в шкірі та СОПР через 14 діб після поранення у свиней. Високий рівень продукції колагену I зберігається у шкірі до 60 діб після поранення, тоді як в СОПР він нормалізується протягом 35 діб. Крім того, первинні фібробласти шкіри, культивовані або в тривимірних (3D) субстратах, або в гідрогелях на основі колагену, показали підвищену експресію колагену I, колагену III та еластину-1, порівняно з фібробластами порожнини рота [60, 54, 75, 82, 83].

Поряд з волокнами, які утворюють структурний каркас для фіксації клітин, міжклітинна речовина містить численні матрицелюлярні білки (глікопротеїни та протеоглікани), які сприяють взаємодії матрикс-клітина та модулюють різні клітинні реакції, такі як клітинна адгезія, міграція та проліферація. Експресія матрицелюлярних протеогліканів – тенасцину C, SPARC-1, THBS-2 та остеопонтину – є підвищеною в первинних фібробластах шкіри людини, порівняно з фібробластами, виділеними з тканин ротової порожнини, *in vivo* рівень тенасцину C підвищений у СОПР, порівняно зі шкірою, як у здорових тканинах, так і під час загоєння ран. Ця відмінність може полягати в присутності інших типів клітин, таких як макрофаги та кератиноцити, що сприяє накопиченню фібронектину та тенасцину C *in vivo* [54, 60, 82, 84].

Проведені дослідження *in vitro*, що порівнюють внутрішні властивості первинних фібробластів людини зі шкіри та СОПР, показують контрастні результати. В деяких роботах повідомляли про збільшення проліферації ясенних фібробластів порівняно з фібробластами шкіри на 3–15-й день культивування клітин і збільшення тривалості їх життя, пов'язане зі збільшенням довжини теломер у фібробластах порожнини рота; інші результати не показали значних відмінностей у проліферації між двома популяціями фібробластів. Є дані про

підвищену активність міграції у фібробластів, ізольованих з СОПР, порівняно з фібробластами, ізольованими зі шкіри *in vitro*, і повністю протилежні дані, які вказують на подібні темпи міграції клітин. Крім того, було показано, що фібробласти ротової порожнини мають вищу адгезію до фібронектину та колагену IV, тоді як інше дослідження повідомляє про кращу адгезію дермальних фібробластів до фібронектину, що супроводжується збільшенням темпів міграції клітин. Ця диференціальна адгезія, яка супроводжується різною експресією інтегринів, може бути пов'язана з диференціальною міграцією фібробластів шкіри та порожнини рота в середовищі рани [5, 60, 85–90]

Тим не менш, незважаючи на різні й протилежні висновки, всі ці дослідження *in vitro*, мають тенденцію до опису наявності більшої кількості фібробластів у ранах ротової порожнини, ніж на шкірі. Але при порівнянні рани шкіри та порожнини рота *in vivo* спостерігається більше фібробластів у середовищі рани шкіри, що може свідчити про більш сильний вплив факторів навколишнього середовища, а не внутрішніх відмінностей між фібробластами шкіри та порожнини рота, які визначають міграцію та проліферацію клітин *in vivo*. Виявлено, що слина посилює міграцію фібробластів *in vitro*. Кілька факторів росту, які, як відомо, стимулюють міграцію та проліферацію фібробластів, такі як FGF2 або bFGF та EGF, присутні в слині, і одне дослідження на щурах повідомило про підвищені рівні FGF2 та EGF в ранах СОПР, порівняно зі шкірою. Навпаки, не було виявлено різниці в FGF2 в ранах СОПР та шкіри ранами у мишей, а також встановлено, що первинні фібробласти ротової порожнини та шкіри людини експресують подібні рівні FGF2 [15, 43, 60, 72, 79]. Крім того, очікується, що рівні FGF2 у слині людини будуть занадто низькими, аби мати біологічно значущий ефект. Тоді як інші пептиди в слині, наприклад гістатин-1 і гістатин-2, виявляють багатообіцяльні ефекти в стимуляції міграції фібробластів [22, 70].

Іншим фактором, який відіграє важливу роль у проліферації фібробластів, є родина цитокінів TGF- $\beta$  (трансформувальний фактор росту- $\beta$ ), вони переважно секретуються імунними клітинами, такими як макрофаги та Т-лімфоцити. Протягом останніх 20 років було описано три ізоформи TGF- $\beta$ : TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$  і TGF- $\beta_3$ . Функція їх є різною, у той час, як TGF- $\beta_1$  пов'язаний з утворенням патологічних масивних рубців, TGF- $\beta_3$  більше пов'язаний із безрубцевим

загоєнням ран у плода [66, 91]. На початковому рівні, на старті ранового процесу первинні фібробласти шкіри людини виробляють більше TGF- $\beta_1$  і TGF- $\beta_3$  і менше TGF- $\beta_2$  порівняно з фібробластами порожнини рота. В експерименті під час загоєння ран у мишей у шкірі були виявлені вищі рівні TGF- $\beta_1$  і нижчі або подібні рівні TGF- $\beta_3$ , порівняно з ранами СОПР. Навпаки, жодної різниці в концентраціях TGF- $\beta_1$  не було виявлено в ротовій порожнині свиней, порівняно зі шкірними ранами, тоді як рівні TGF- $\beta_3$  були вищими в шкірі. Щодо функції TGF- $\beta$  в загоєнні ран шкіри та СОПР, то на сьогодні інформація є доволі суперечливою. В одних дослідженнях повідомляють про диференційований вплив цитокіну на фібробласти шкіри та порожнини рота [5, 51, 60, 66, 68, 91].

Тому можна підсумувати наступне: більш швидка повторна епітелізація, відновлення щільності судин і зниження виробництва міжклітинної речовини характерні для загоєння ран ротової порожнини під час фази проліферації. Внутрішні властивості клітин порожнини рота (тобто проліферація та міграція кератиноцитів) і присутність слини (через гістатин 1 і 2) сприяють загоєнню ран.

**Фаза ремоделювання рубця.** Після завершення епітелізації поверхні рани відновлюється бар'єрна функція покриву, інтенсивність запалення зменшується протизапальними цитокінами. Макрофаги перемикаються з прозапального фенотипу M1 на фенотип M2, що сприяє їх збільшенню, починають синтезувати та виділяти фактори росту, матричні металопротеїнази (ММП) і тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП). Метою таких трансформацій є стимуляція міофібробласт-опосередкованого ремоделювання міжклітинної речовини. Ця остаточна фаза ремоделювання в загоєнні рани може тривати від тижнів до місяців, що призводить до утворення рубцевої тканини, яка зрештою може поступово резорбуватися, хоча пошкоджена тканина може ніколи не відновити свою первісну міцність на розтяг. На основі проведених порівняльних досліджень на людях, свинях і мишах стало очевидним, що рани ротової порожнини загоюються з меншим ризиком утворення рубця та з меншим обсягом утворення рубцевої тканини, порівняно з ранами шкіри [15, 54, 91].

Рани ротової порожнини демонструють меншу контракцію та краще відновлення архітектури тканини з точки зору структури

колагену та утворення сітчастих валиків власної пластинки. Ремоделювання позаклітинного матриксу має ключове значення для остаточної якості рубця [44]. У здоровій шкірі колагенові волокна мають більшу товщину, порівняно зі СОПР, а фібробласти шкіри *in vitro* виявляють вищу експресію колагену I та III, порівняно з фібробластами порожнини рота [5,15]. Під час загоєння ран пучки колагену набагато тонші та хаотично організовані як на шкірі, так і на СОПР. У свиней уже через 14 днів після поранення щільність і зрілість колагену в ділянці рани нагадує інтактну тканину слизової оболонки ротової порожнини, тоді як у ран на шкірі колагенові волокна залишаються тонкими, нещільно організованими та орієнтованими перпендикулярно до країв рани – до 49 днів після поранення [15].

Знижені темпи реорганізації структури та волокон колагену в шкірі можуть бути пов'язані зі зниженою нормалізацією васкуляризації в ранах шкіри, оскільки реорганізація колагену призводить до деградації судин. Проте скорочення тканини, секреція ММП, їх пов'язаних інгібіторів і відкладення міжклітинної речовини та матрицелюлярних білків – відіграють важливу роль у ремоделюванні тканини, утворенні рубців, а також в остаточній якості рубцевої тканини регенерату. Початкова контракція рани звуження рани може бути ефективним способом зменшення площі рани та, таким чином, зниження ризику інфекцій. Однак, розглядаючи остаточну якість рубця, надмірна контракція є небажаним явищем, оскільки це призводить до більш жорсткої рубцевої тканини, зниження міцності на розрив і потенційно викликає обмеження рухів внаслідок виникнення контрактури [74, 92].

У багатьох дослідженнях порівнювали фібробласти шкіри та порожнини рота щодо їх здатності індукувати скорочення колагенового гелю або ремоделювання *in vitro*. Як результат, спостерігалось посилене скорочення гідрогелю колагену з фібробластами з порожнини рота [5, 87, 93].

Експресія  $\alpha$ -SMA, як показник конверсії міофібробластів, зазвичай пов'язана зі скороченням колагенового гелю. Дійсно, відсоток  $\alpha$ -SMA+ (міо)фібробластів, виділених з інтактною СОПР, вищий, ніж у шкірі. Крім того, після поранення *in vivo* спостерігалось більше міофібробластів у слизовій оболонці порожнини рота порівняно зі шкірою як на ранніх (1–2 тижні),

так і на пізніх (8 тижнів) періодах після поранення. Навпаки, інші дослідження повідомляли про вищу експресію  $\alpha$ -SMA у фібробластах шкіри порівняно з фібробластами ротової порожнини, незважаючи на посилене скорочення гідрогелю колагену фібробластами порожнини рота. У цих дослідженнях посилене скорочення фібробластами з СОПР пояснювалося підвищеною експресією MMP3, що призвело до збільшення скорочення, спричиненого міграцією клітин, а не опосередкованого  $\alpha$ -SMA [5, 14, 15, 39, 43]. Тому можна твердити, що механізми, за допомогою яких індукується скорочення в ранах шкіри та ротової порожнини *in vivo* та їх подальший вплив на кінцеву якість рубця, залишаються на сьогодні незрозумілими.

Хоча фібробласти є основним типом клітин, які беруть участь у фазі ремоделювання під час загоєння ран, їх функція значною мірою залежить від продукції макрофагами цитокінів. У шкірі високий рівень присутності макрофагів зберігається до 60 днів після поранення, у той час, як в СОПР пік концентрації їх припадає на 14-й день, а після чого їх число поступово зменшується. Макрофаги виділяють низку цитокінів та факторів росту (той же TGF- $\beta$ ), які стимулюють перехід фібробластів у міофібробласти та подальше виробництво ними молекул міжклітинної речовини [131]. Відповідно до збільшення кількості макрофагів у ран шкіри, підвищені рівні TGF- $\beta_1$  і фосфорильованого SMAD<sub>3</sub> (pSMAD<sub>3</sub>; маркер для активації шляху TGF- $\beta$ ) визначаються в ранах шкіри у мишей. Крім того, при порівнянні фібробластів СОПР та шкіри у 3D-культурах фібробласти шкіри виробляють більше TGF- $\beta_1$  і pSMAD<sub>3</sub> [14, 60, 68, 94].

Крім загальної ролі у відновленні міцності тканин за допомогою MMP і тканинних інгібіторів матричних металопротеїназ (TIMMP), ремоделювання міжклітинної речовини безпосередньо впливає на загоєння ран, наприклад, викликаючи регресію судин, стимулюючи міграцію клітин та вивільнення неактивних факторів росту в середовище рани. MMP можуть інактивувати фактори росту, хемокіни та цитокіни шляхом протеолітичного розщеплення і таким чином мати непрямий вплив на запальні та фіброзні реакції. Дійсно, MMP-2, активна форма якої виявилася підвищеною в культурах фібробластів порожнини рота, пригнічує хемотаксис макрофагів і Т-лімфоцитів (через розщеплення CCL7, що призводить до

антагоністичної активності CCR1/2/3), тоді як MMP-9, яка більш експресується в культурах, еквівалентних шкірі, може розщеплювати CXCL8, що призводить до більш потужного продукування та посилення міграції нейтрофілів. Загалом низька експресія MMP або висока експресія TIMMP пов'язана з фіброзом і утворенням рубців, тоді як висока експресія MMP пов'язана з хронічними ранами та пародонтитом. Цікаво, що порівняння MMP і TIMMP у ранах ротової порожнини та шкіри досі не проводилося. У первинних культурах фібробластів людини загальна експресія MMP нижча в шкірі порівняно зі слизовою ротової порожнини. Цікаво, що в той час як надмірна експресія MMP-7 і MMP-9 пов'язана з уповільненим загоєнням ран, MMP-2 та MMP-3 відіграють важливу роль у міграції кератиноцитів, що, отже може додатково пояснити загальне швидше загоєння ран ротової порожнини без масивних рубців [5, 60, 95–99].

#### **Холістичний погляд: взаємодія внутрішніх, зовнішніх, місцевих та системних факторів, комбінація впливів**

Беручи до уваги всі наявні відмінності між шкірою та СОПР в анатомії та фізіології, стає зрозуміло, що в загоєнні ран існує делікатний баланс, і в СОПР загоєння відбувається швидше при формуванні кращої якості рубцевої тканини. Численні дослідження *in vitro* показали суттєві відмінності між клітинами, виділеними зі шкіри та СОПР. Наприклад, кератиноцити СОПР мають підвищену проліферацію та міграцію в рані, а також було показано різницею в експресії цитокінів, хемокінів, фактора росту та MMP для кератиноцитів і фібробластів різного походження.

Незважаючи на те, що ці дослідження надають детальну інформацію та можуть частково пояснити відмінності в загоєнні ран шкіри та СОПР, вони також є спрощеними моделями, і тому навряд чи відображають загоєння ран *in vivo*. Досконаліші моделі органотипічної спільної культури можуть забезпечити виявлення відсутніх ланок між складними процесами загоєння ран *in vivo* та деталями, які забезпечують системи *in vitro*. Дійсно, відмінності в поведінці клітин можуть виникати в співкультурах у більш фізіологічній моделі. Наприклад, у той час, як фібробласти порожнини рота виділяють вищі рівні MMP-9 порівняно з фібробластами шкіри, органотипові співкультури показали, що секреція активного MMP-9 підвищується в шкірі, коли фібробласти культивуються разом з епідермальними кератиноцитами [96].



Крім внутрішніх місцевих і системних факторів, було показано, що зовнішні фактори, такі як вологість, слина, механічний тиск і мікробне навантаження, а також екологічні впливи, сприяють загоєнню ран і впливають на результат загоєння. Цікаво, що як корисні, так і шкідливі ефекти пояснюються взаємодією між макроорганізмом господаря та мікроорганізмами під час загоєння ран. Дослідження з використанням мишей-гнотобіонтів довели, що обробка шкіри коменсальними мікробами перед пораненням покращує закриття рани через Th17-опосередковане вивільнення цитокінів. Згідно з гіпотезою про те, що тканини порожнини рота сприяють більш інтенсивному запаленню через безперервний вплив мікробів, біопсії ясен *ex vivo* виділяють більшу кількість прозапальних цитокінів (наприклад, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-10, і ФНП- $\alpha$ ) порівняно з біопсією шкіри. Навпаки, стерильно культивована реконструйована шкіра та ясна людини без мікробів чи імунних клітин виділяють аналогічні рівні вищезазначених цитокінів. Вплив на стерильну культивовану реконструйовану тканину ясен людини коменсальною біоплівкою знову стимулює вивільнення IL-6 та IL-8 [24, 53, 100, 101].

З позиції мікроорганізмів, перехід від умовно сухого шкірного середовища до вологого та багатого білками середовища рани, ймовірно, викликає широку адаптацію мікробіома шкіри, тоді як мікробіом порожнини рота, який уже піддається впливу вологого та багатого білками середовища під час гомеостазу, можливо, залишається набагато стабільнішим при пораненні. Отже, постійні імунні клітини-господарі можуть бути краще пристосовані до мікробіому рани ротової порожнини, що призводить до більш ефективної та швидкої імунної відповіді в порожнині рота порівняно з ранами шкіри. Однак з наявної на цей час інформації неможливо встановити, чи сприяють відмінності між мікробіомом порожнини рота та шкіри покращеному загоєнню ран на слизовій оболонці порожнини рота, і хоча описано деякі види бактерій, дуже мало інформації про роль

грибів, таких як *Candida* у загоєнні ран доступний. Сучасні досягнення в системі співкультури *in vitro* хазяїн-мікроб, які поєднують складні моделі хазяїна з розширеним впливом багатовидових мікробних спільнот, можуть стати корисним інструментом для вивчення складної взаємодії хазяїн-мікроб під час загоєння ран. Тривала запальна реакція та пов'язаний з нею цитокіновий профіль мають вирішальне значення протягом усього процесу загоєння рани. Особливо на пізніх стадіях загоєння рани, диференціація макрофагів і Т-лімфоцитів залежить від цитокінів всередині середовища рани й обидва впливають на функцію фібробластів, ремоделювання міжклітинної речовини та формування рубця [30, 80, 102–106].

Дійсно, макрофаги розвиваються в фенотип M1 при стимуляції IFN- $\gamma$  та ліпополісахаридами, тоді як TGF- $\beta$ , IL-4 та IL-10 є класичними індукторами протизапального фенотипу M2. Макрофаги M1 сприяють запаленню через секрецію запальних цитокінів (таких як IL-1 $\beta$ , IL-6 і ФНП- $\alpha$ ), тоді як макрофаги M2 виділяють велику кількість факторів росту (таких як TGF- $\beta$ ), які сприяють закриттю рани, ангиогенезу і відкладення міжклітинної речовини. Подібним чином клітини Th1 (і їхній вроджений аналог PLC1) відіграють важливу роль в очищенні рани від патогенів і залишків тканин, тоді як Th2 та PLC2 послаблюють імунні відповіді та ініціюють регенерацію. У той час як деструктивна відповідь типу 1 може завдати шкоди тканинам, якщо вона активна надто довго, надмірне накопичення клітин M2 і Th2 на пізніх стадіях загоєння рани пов'язане з утворенням (гіпертрофічного) рубця. Показано, що клітини Th17 сприяють взаємодії між господарем і мікробіомом, що особливо цікаво порівняти між загоєнням ран ротової порожнини та шкіри, враховуючи різницю в мікробному навантаженні між двома тканинами [44, 58, 105, 107]. Однак всебічне порівняння мережі цитокінів і пов'язаних фенотипів макрофагів і популяцій Т-лімфоцитів при загоєнні ран ротової порожнини та шкіри досі не було описано в літературі.

## CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Отже, загоєння ран в організмі людини – це чітко визначений типовий процес, спрямований на відновлення тканин після пошкодження. На відміну від шкірного покриву, рани на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) загоюються

відносно швидко та з утворенням меншого масиву рубцевої тканини, або зовсім без такого. І все це відбувається на фоні постійного руху м'яких тканин, напруги (натягу), механічного стирання та контакту з великою кількістю мікроорганізмів ротової рідини. Дані літератури та результати значного числа досліджень

дозволяють зазначити, що швидше закриття рани, наявність слини, швидша імунна відповідь, посилене вивільнення протизапальних цитокінів, опосередковане матричними металопротеїназами, розщеплення хемокінів і ремоделювання

екстрацелюлярної речовини сприяють кращому загоєнню ран і зменшенню утворення рубців на слизовій оболонці порожнини рота, чого, на жаль, не можна сказати про шкіру.

### PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження механізмів загоєння ран СОПР є перспективним для розробки технологій швидкої контрольованої регенерації тканин організму людини та технологій безрубцевого загоєння.

### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Marjan Domysche<sup>A,B,C,D</sup>

Iurii Mochalov<sup>A,E,F</sup>

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

### REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hayun Y, Yaacobi DS, Shachar T, Harats M, Grush AE, Olshinka A. Novel Technologies in Chronic Wound Care. *Semin Plast Surg.* 2022;36(2):75-82. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749095>.
- Mochalov IO. Perspektyvy zastosuvannya antyhipertenzynykh preparativ v yakosti modulatoriv rubtsiuvannya ran shkiry shchelepno-lytsevoi dilianky u ditei [Prospects for the use of antihypertensive drugs as modulators of scarring of maxillofacial skin wounds in children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2013; 4(1):36-9 [In Ukrainian]
- Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toranto JD, Paydar KZ, Wirth GA, Evans GR, Widgerow AD. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen.* 2016;24(3):466-77. <https://doi.org/10.1111/wrr.12432>.
- Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet.* 2016;388(10052):1427-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31406-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31406-4).
- Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules.* 2021;11(8):1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>.
- Pavlenko OV, Savytska IM, Boiko MA. Dynamika morfolohichnykh zmin vidnovlennia slyzovoi obolonky porozhnyny rota pislia zastosuvannia metodu vysokochastotnoho elektrozvariuvannia [The dynamics of morphological changes in the recovery of the mucous membrane of the oral cavity after the application of the high-frequency electric welding method]. *Suchasna stomatol.* 2020;2(101):44-8. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-2-9> [In Ukrainian].
- Boiko MA. Porivnialna otsinka zahoiennia slyzovoi obolonky porozhnyny rota pislia vykorystannia riznykh metodiv ziednannia ta hemostazu [Comparative assessment of the healing of the oral mucosa after using different methods of connection and hemostasis]. *Ukr zhurn med biol ta sportu.* 2020;26(4):256-64. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.256> [In Ukrainian].
- Avetikov DS, Talash RV, Starchenko II. Histotopografichna kharakterystyka zahoiennia pisliaoperatsiinykh ran pry zastosuvanni kleiovoi kompozytsii "sulfakrylat" v porivnianni z tradytsiynym ushyvanniam [Histotopographic characteristics of postoperative wound healing when using the "sulfaacrylate" adhesive composition in comparison with traditional suturing]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2015; 15(3(1):149-53. [In Ukrainian].
- Fomina NS, Sukmanska HD, Kordon YuV, Trofimenko YuIu. Do udoskonalennia metodiv likuvannia aftoznykh urazhen slyzovoi obolonky porozhnyny rota [On improving the methods of

- treatment of aphthous lesions of the mucous membrane of the oral cavity]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2020; 24(1): 143-6. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-28](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-28). [In Ukrainian].
10. Helei NI, Kostenko YeYa, Helei VM, Fedorov DYU. Suchasni pohliady na problemu vtorynnykh urazhen slizovoi obolonky rotovoi porozhnyny yak pobichnogo efektu kompleksnogo protypukhlynnoho likuvannia (ohliad literatury) [Modern views on the problem of secondary lesions of the mucous membrane of the oral cavity as a side effect of complex anticancer treatment (literature review)]. *Klinichna stomatohiia*. 2020; 2:4-13. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2.11396> [In Ukrainian].
  11. Evans EW. Treating Scars on the Oral Mucosa. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(1):89-97. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.08.008>
  12. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):477-83. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.005>.
  13. Turabelidze A, Guo S, Chung AY, Chen L, Dai Y, Marucha PT, DiPietro LA. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PLoS One*. 2014;9(9):e101480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101480>.
  14. Glim JE, Beelen RH, Niessen FB, Everts V, Ulrich MM. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring. *Arch Oral Biol*. 2015;60(2):272-81. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.10.008>.
  15. Mak K, Manji A, Gallant-Behm C, Wiebe C, Hart DA, Larjava H, Häkkinen L. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci*. 2009;56(3):168-80. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.09.005>.
  16. Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, Gould LJ, Armstrong DG, Gibbons GW, Wolcott R, Olutoye OO, Kirsner RS, Gurtner GC. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen*. 2022;30(2):156-171. <https://doi.org/10.1111/wrr.12994>.
  17. Junker JP, Kamel RA, Catterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):348-56. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0412>.
  18. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(12):685-698. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1232>.
  19. Lei X, Cheng L, Lin H, Pang M, Yao Z, Chen C, Forouzanfar T, Bikker FJ, Wu G, Cheng B. Human Salivary Histatin-1 Is More Efficacious in Promoting Acute Skin Wound Healing Than Acellular Dermal Matrix Paste. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:999. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00999>.
  20. Ma D, Sun W, Nazmi K, Veerman ECI, Bikker FJ, Jaspers RT, Bolscher JGM, Wu G. Salivary Histatin 1 and 2 Are Targeted to Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Human Cells. *Cells*. 2020;9(4):795. <https://doi.org/10.3390/cells9040795>.
  21. Bodner L, Knyszynski A, Adler-Kunin S, Danon D. The effect of selective desalivation on wound healing in mice. *Exp Gerontol*. 1991;26(4):357-63. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(91\)90047-p](https://doi.org/10.1016/0531-5565(91)90047-p).
  22. Bodner L, Dayan D, Pinto Y, Hammel I. Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. *Arch Oral Biol*. 1993;38(1):17-21. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(93\)90149-g](https://doi.org/10.1016/0003-9969(93)90149-g).
  23. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*. 2018;4(1):42-66. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.42>.
  24. Linehan JL, Harrison OJ, Han SJ, Byrd AL, Vujkovic-Cvijin I, Villarino AV, Sen SK, Shaik J, Smelkinson M, Tamoutounour S, Collins N, Bouladoux N, Dzutsev A, Rosshart SP, Arbuckle JH, Wang CR, Kristie TM, Rehmann B, Trinchieri G, Brenchley JM, O'Shea JJ, Belkaid Y. Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair. *Cell*. 2018;172(4):784-96.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.033>.
  25. Caselli E, Fabbri C, D'Accolti M, Soffritti I, Bassi C, Mazzacane S, Franchi M. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01801-y>.
  26. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_304\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18).
  27. Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, Edwards D, Doci C, Asselin-Labat ML, Onaitis MW, Moutsopoulos NM, Gutkind JS, Morasso MI. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci Transl Med*. 2018;10(451):eaap8798. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8798>.
  28. Smythe P, Wilkinson HN. The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>.
  29. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>.
  30. Shang L, Deng D, Buskermolen JK, Janus MM, Krom BP, Roffel S, Waaijman T, van Loveren C, Crielaard W, Gibbs S. Multi-species oral biofilm promotes

- reconstructed human gingiva epithelial barrier function. *Sci Rep.* 2018;8(1):16061. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34390-y>.
31. Laheij AM, de Soet JJ, Veerman EC, Bolscher JG, van Loveren C. The influence of oral bacteria on epithelial cell migration in vitro. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:154532. <https://doi.org/10.1155/2013/154532>.
  32. Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature.* 2016;529(7586):307-15. <https://doi.org/10.1038/nature17039>.
  33. Van der Krieken DA, Rikken G, Ederveen THA, Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Meesters LD, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Cranenbroek B, van der Molen RG, Schalkwijk J, van den Bogaard EH, Zeeuwen PLJM. Gram-positive anaerobic cocci guard skin homeostasis by regulating host-defense mechanisms. *iScience.* 2023;26(4):106483. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106483>.
  34. Van 't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:40-51. <https://doi.org/10.1159/000358783>.
  35. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008058. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>.
  36. Alharbi AF, Sheng N, Nicol K, Strömberg N, Hollox EJ. Balancing selection at the human salivary agglutinin gene (DMBT1) driven by host-microbe interactions. *iScience.* 2022;25(5):104189. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104189>.
  37. Groenink J, Ligtenberg AJ, Veerman EC, Bolscher JG, Nieuw Amerongen AV. Interaction of the salivary low-molecular-weight mucin (MG2) with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1996;70(1):79-87. <https://doi.org/10.1007/BF00393572>.
  38. Neumann A, Völlger L, Berends ET, Molhoek EM, Stapels DA, Midon M, Friães A, Pingoud A, Rooijackers SH, Gallo RL, Mörgelin M, Nizet V, Naim HY, von Köckritz-Blickwede M. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases. *J Innate Immun.* 2014;6(6):860-8. <https://doi.org/10.1159/000363699>.
  39. Darvishi S, Tavakoli S, Kharaziha M, Girault HH, Kaminski CF, Mela I. Advances in the Sensing and Treatment of Wound Biofilms. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2022;61(13):e202112218. <https://doi.org/10.1002/anie.202112218>.
  40. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2021;86(1):57-78. <https://doi.org/10.1111/prd.12362>.
  41. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The Role of Chemokines in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3217. <https://doi.org/10.3390/ijms19103217>.
  42. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00317>.
  43. Kong X, Fu J, Shao K, Wang L, Lan X, Shi J. Biomimetic hydrogel for rapid and scar-free healing of skin wounds inspired by the healing process of oral mucosa. *Acta Biomater.* 2019;100:255-69. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.10.011>.
  44. Van den Broek LJ, van der Veer WM, de Jong EH, Gibbs S, Niessen FB. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp Dermatol.* 2015(8):623-9. <https://doi.org/10.1111/exd.12739>.
  45. Wilgus TA. Inflammation as an orchestrator of cutaneous scar formation: a review of the literature. *Plast Aesthet Res.* 2020;7:54. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.150>.
  46. Butzelaar L, Schooneman DP, Soykan EA, Talhout W, Ulrich MM, van den Broek LJ, Gibbs S, Beelen RH, Mink van der Molen AB, Niessen FB. Inhibited early immunologic response is associated with hypertrophic scarring. *Exp Dermatol.* 2016;25(10):797-804. <https://doi.org/10.1111/exd.13100>.
  47. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune Regulation of Skin Wound Healing: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018;7(7):209-31. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>.
  48. Sanford JA, Zhang LJ, Williams MR, Gangoiti JA, Huang CM, Gallo RL. Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. *Sci Immunol.* 2016;1(4):eaah4609. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah4609>.
  49. Sciubba JJ, Waterhouse JP, Meyer J. A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin. *J Oral Pathol.* 1978;7(4):214-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1978.tb01596.x>.
  50. Phillipson M, Kubes P. The Healing Power of Neutrophils. *Trends Immunol.* 2019;40(7):635-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.001>.
  51. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res.* 2003;82(8):621-6. <https://doi.org/10.1177/154405910308200810>.
  52. Breger J, Baeva L, Agrawal A, Shindell E, Godar DE. UVB-induced inflammatory cytokine release, DNA damage and apoptosis of human oral compared with skin tissue equivalents. *Photochem Photobiol.* 2013;89(3):665-70. <https://doi.org/10.1111/php.12030>.
  53. Kosten IJ, Buskermolen JK, Spiekstra SW, de Gruijld TD, Gibbs S. Gingiva Equivalents Secrete Negligible Amounts of Key Chemokines Involved in Langerhans

- Cell Migration Compared to Skin Equivalents. *J Immunol Res.* 2015;2015:627125. <https://doi.org/10.1155/2015/627125>.
54. Leonardo TR, Chen L, Schrementi ME, Shi J, Marucha PT, Glass K, DiPietro LA. Transcriptional changes in human palate and skin healing. *Wound Repair Regen.* 2023;31(2):156-170. <https://doi.org/10.1111/wrr.13068>.
55. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Semin Immunol.* 2016;28(2):119-28. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.04.003>.
56. Boothby IC, Cohen JN, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin injury: At the crossroads of tolerance and tissue repair. *Sci Immunol.* 2020;5(47):eaaz9631. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaz9631>.
57. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
58. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):492-501. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0435>.
59. Strazza M, Mor A. Consider the chemokines: a review of the interplay between chemokines and T cell subset function. *Discov Med.* 2017;24(130):31-9. PMID: 28950073.
60. Mah W, Jiang G, Olver D, Cheung G, Kim B, Larjava H, Häkkinen L. Human gingival fibroblasts display a non-fibrotic phenotype distinct from skin fibroblasts in three-dimensional cultures. *PLoS One.* 2014;9(3):e90715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090715>.
61. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, Conlan S, Himmelfarb S, Byrd AL, Deming C, Quinones M, Brenchley JM, Kong HH, Tussiwand R, Murphy KM, Merad M, Segre JA, Belkaid Y. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520(7545):104-8. <https://doi.org/10.1038/nature14052>.
62. Atiakshin D, Soboleva M, Nikityuk D, Alexeeva N, Klochkova S, Kostin A, Shishkina V, Buchwalow I, Tiemann M. Mast Cells in Regeneration of the Skin in Burn Wound with Special Emphasis on Molecular Hydrogen Effect. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(3):348. <https://doi.org/10.3390/ph16030348>.
63. Lee J, Rodero MP, Patel J, Moi D, Mazzieri R, Khosrotehrani K. Interleukin-23 regulates interleukin-17 expression in wounds, and its inhibition accelerates diabetic wound healing through the alteration of macrophage polarization. *FASEB J.* 2018;32(4):2086-94. <https://doi.org/10.1096/fj.201700773R>.
64. Matias MA, Saunus JM, Ivanovski S, Walsh LJ, Farah CS. Accelerated wound healing phenotype in Interleukin 12/23 deficient mice. *J Inflamm (Lond).* 2011;8:39. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-39>.
65. Nakayama W, Jinnin M, Tomizawa Y, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Makino K, Honda N, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Dysregulated interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):145-55. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew336>.
66. Poindexter NJ, Williams RR, Powis G, Jen E, Caudle AS, Chada S, Grimm EA. IL-24 is expressed during wound repair and inhibits TGFalpha-induced migration and proliferation of keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):714-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01077.x>.
67. Rao LZ, Wang Y, Zhang L, Wu G, Zhang L, Wang FX, Chen LM, Sun F, Jia S, Zhang S, Yu Q, Wei JH, Lei HR, Yuan T, Li J, Huang X, Cheng B, Zhao J, Xu Y, Mo BW, Wang CY, Zhang H. Correction: IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages. *Cell Death Differ.* 2021;28(10):2989. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00721-8>.
68. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):445-64. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>.
69. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):979-84. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0316-102R>.
70. Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.* 2021;236:17-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.06.003>.
71. Khan A. Detection and quantitation of forty eight cytokines, chemokines, growth factors and nine acute phase proteins in healthy human plasma, saliva and urine. *J Proteomics.* 2012;75(15):4802-19. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.05.018>.
72. Szpaderska AM, Walsh CG, Steinberg MJ, DiPietro LA. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *J Dent Res.* 2005;84(4):309-14. <https://doi.org/10.1177/154405910508400403>.
73. Chen L, Gajendrareddy PK, DiPietro LA. Differential expression of HIF-1 $\alpha$  in skin and mucosal wounds. *J Dent Res.* 2012;91(9):871-6. <https://doi.org/10.1177/0022034512454435>.
74. Tisch N, Ruiz de Almodóvar C. Contribution of cell death signaling to blood vessel formation. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(7):3247-3264. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03738-x>.
75. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119-36. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>

76. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. *Clin Dermatol*. 2000;18(5):499-511. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(00\)00140-1](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(00)00140-1).
77. Seeger MA, Paller AS. The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(4):213-24. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0540>.
78. Jahovic N, Güzel E, Arbak S, Yeğen BC. The healing-promoting effect of saliva on skin burn is mediated by epidermal growth factor (EGF): role of the neutrophils. *Burns*. 2004;30(6):531-8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.02.007>.
79. Rodrigues Neves C, Buskermolen J, Roffel S, Waaijman T, Thon M, Veerman E, Gibbs S. Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(6):1079-92. <https://doi.org/10.1002/term.2865>.
80. Haverman TM, Laheij AMGA, de Soet JJ, de Lange J, Rozema FR. Candida and Porphyromonas gingivalis: the effect on wound closure in vitro. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1328266. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1328266>.
81. De Ryck T, Vanlancker E, Grootaert C, Roman BI, De Coen LM, Vandenberghe I, Stevens CV, Bracke M, Van de Wiele T, Vanhoecke B. Microbial inhibition of oral epithelial wound recovery: potential role for quorum sensing molecules? *AMB Express*. 2015;5:27. <https://doi.org/10.1186/s13568-015-0116-5>.
82. Diller RB, Tabor AJ. The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics (Basel)*. 2022;7(3):87. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>.
83. Hara-Saito Y, Kato H, Saito N, Shiomi A, Uenoyama A, Takagi R, Izumi K. Distinct differences in hypoxic responses between human oral mucosa and skin fibroblasts in a 3D collagen matrix. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2020;56(6):452-79. <https://doi.org/10.1007/s11626-020-00458-1>.
84. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol*. 2019;75-76:12-26. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.002>.
85. Roh JL, Lee J, Kim EH, Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing. *Oral Oncol*. 2017;75:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.10.024>.
86. Boink MA, van den Broek LJ, Roffel S, Nazmi K, Bolscher JG, Gefen A, Veerman EC, Gibbs S. Different wound healing properties of dermis, adipose, and gingiva mesenchymal stromal cells. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):100-9. <https://doi.org/10.1111/wrr.12380>.
87. Pereira D, Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:682143. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.682143>.
88. Banerjee A, Mampilly MO, Kamath VV, Athreya V, Kotrashetti V, Srivastava KC, Shrivastava D. Phenotypic Expression of Oral Fibroblasts Derived from Oral Submucous Fibrosis: An Assay through Cell Culture. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 2):S1234-S1239. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_408\\_21](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_408_21).
89. Palaiologou AA, Yukna RA, Moses R, Lallier TE. Gingival, dermal, and periodontal ligament fibroblasts express different extracellular matrix receptors. *J Periodontol*. 2001;72(6):798-807. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.798>.
90. Ramalingam R, Jiang G, Larjava H, Häkkinen L. Macromolecular crowding regulates matrix composition and gene expression in human gingival fibroblast cultures. *Sci Rep*. 2023;13(1):2047. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29252-1>.
91. Hu MS, Borrelli MR, Hong WX, Malhotra S, Cheung ATM, Ransom RC, Rennert RC, Morrison SD, Lorenz HP, Longaker MT. Embryonic skin development and repair. *Organogenesis*. 2018;14(1):46-63. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1421882>.
92. Aplin AC, Zhu WH, Fogel E, Nicosia RF. Vascular regression and survival are differentially regulated by MT1-MMP and TIMPs in the aortic ring model of angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(2):C471-80. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00019.2009>.
93. Griffin MF, Fahy EJ, King M, Guardino N, Chen K, Abbas DB, Lavin CV, Diaz Deleon NM, Lorenz HP, Longaker MT, Wan DC. Understanding Scarring in the Oral Mucosa. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(10):537-547. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0038>.
94. Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- $\beta$  Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00461>.
95. Kandhwal M, Behl T, Singh S, Sharma N, Arora S, Bhatia S, Al-Harrasi A, Sachdeva M, Bungau S. Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *Am J Transl Res*. 2022;14(7):4391-4405.
96. Chinnathambi S, Bickenbach JR. Human skin and gingival keratinocytes show differential regulation of matrix metalloproteinases when combined with fibroblasts in 3-dimensional cultures. *J Periodontol*. 2005;76(7):1072-83. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.7.1072>.
97. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(4):225-34. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0581>.
98. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol*

- Cell Res.* 2017; 1864 (11 Pt B): 2220-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.003>.
99. Letra A, Ghaneh G, Zhao M, Ray H Jr, Francisconi CF, Garlet GP, Silva RM. MMP-7 and TIMP-1, new targets in predicting poor wound healing in apical periodontitis. *J Endod.* 2013;39(9):1141-6. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.015>.
100. Kosten IJ, van de Ven R, Thon M, Gibbs S, de Gruijl TD. Comparative phenotypic and functional analysis of migratory dendritic cell subsets from human oral mucosa and skin. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180333>.
101. Buskermolen JK, Janus MM, Roffel S, Krom BP, Gibbs S. Saliva-Derived Commensal and Pathogenic Biofilms in a Human Gingiva Model. *J Dent Res.* 2018;97(2):201-8. <https://doi.org/10.1177/0022034517729998>.
102. Haverman TM, Laheij AMGA, Nie M, Deng DM, Raber-Durlacher JE, de Soet JJ, Rozema FR. Exploring the role of oral microorganisms in the pathogenesis of mucositis by assessing their impact on metabolic activity and reproductive capacity of epithelial cells in vitro. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):4729-35. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05318-y>.
103. Laheij AMGA, Rozema FR, Brennan MT, von Bültzingslöwen I, van Leeuwen SJM, Potting C, Huysmans MDNJM, Hazenberg MD, Brandt BW, Zaura E, Buijs MJ, de Soet JJ, Blijlevens NNM, Raber-Durlacher JE. Long-Term Analysis of Resilience of the Oral Microbiome in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Microorganisms.* 2022;10(4):734. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040734>.
104. Loomis KH, Wu SK, Eriklund A, Zudock K, Reno A, Blount K, Karig DK. A mixed community of skin microbiome representatives influences cutaneous processes more than individual members. *Microbiome.* 2021;9(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00963-1>.
105. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6425-40. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>.
106. Steele H, Cheng J, Willicut A, Dell G, Breckenridge J, Culberson E, Ghastine A, Tardif V, Herro R. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis. *Front Immunol.* 2023;14:1219907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219907>.
107. Vivier E, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell.* 2018;174(5):1054-66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>.

Received 07.08.2023

Accepted 18.08.2023

Одержано 07.08.2023

Затверджено до друку 18.08.2023

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

##### Marjan Domysche

MD, Senior Teacher, Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

##### Домище Мар'ян Юрійович

Лікар-стоматолог, старший викладач кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0009-0001-1560-9615>

e-mail: [marjan.domysche@uzhnu.edu.ua](mailto:marjan.domysche@uzhnu.edu.ua)

##### Iurii Oleksandrovych Mochalov

Dr.Med.Sc., Professor of Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

##### Мочалов Юрій Олександрович

Д.мед.н., професор кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

+380679943773, e-mail: [yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua)



**How to cite / Як цитувати статтю:** Protsaylo MD, Dzhyvak VH, Synytska VO, Krytskyi IO, Hoshchynskyi PV, Chornomydz IB. The knee joint is the Achilles' heel of a child's body. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):260-270  
**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):260-270](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):260-270)

## ABSTRACT

**Mihailo D. Protsaylo**

<https://orcid.org/0000-0003-1710-3172>

**Volodymyr H. Dzhyvak**

<https://orcid.org/0000-0002-4885-7586>

**Vira O. Synytska**

<https://orcid.org/0000-0002-5746-109X>

**Ihor O. Krytskyi**

<https://orcid.org/0000-0003-0469-2684>

**Pavlo V. Hoshchynskyi**

<https://orcid.org/0000-0002-5849-0335>

**Iryna B. Chornomydz**

<https://orcid.org/0000-0002-9797-7891>

*Department of Children's Diseases and  
Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky  
Ternopil National Medical University  
of the Ministry of Health of Ukraine,  
Ternopil, Ukraine*

## THE KNEE JOINT IS THE ACHILLES' HEEL OF A CHILD'S BODY

**The study objective** was to draw practicing physicians' attention to the risk of knee joint disorders in children during intensive growth to ensure timely detection and treatment.

**Materials and Methods.** We analyzed the results of studies on the diseases of the knee joint carried out by modern scientists over the past ten years. We also took into account the clinical observations of children receiving inpatient treatment at the regional children's hospital. The examination methods were radiography, computer tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasound.

**Results and Discussion.** During growth, a child's knee joint is subjected to enormous loads and is sensitive to external and internal factors. The knee joint plays a dominant role in the limb's longitudinal growth; the growth zones grow so intensively that they can be compared to the work of a "bone nuclear reactor." The bones of the skeleton grow unevenly and intermittently. The peak height velocity is observed at 10–14 years in girls and at 13–18 years in boys; then, height velocity slows down, and after 19 years, height growth almost stops.

During the period of intensive growth, bones are very sensitive to internal and external factors of shape formation (growth hormones, physiological loads, radiation, vibration, injuries, hypothermia, metabolic disorders, etc. Therefore, this part is most sensitive to various endogenous and exogenous factors, which is manifested by various dysplastic changes and diseases.

**Conclusions.** During the intensive growth of the child, the knee joint is most vulnerable to various endogenous and exogenous negative factors, which is manifested by various diseases. Osteogenic sarcoma, fibrous cortical defect, and juvenile osteochondromatous exostoses most often affect the weakest place of



the knee joint – the metaphyses of the femur and tibia (Achilles' heel).

**Keywords:** knee joint, osteogenic sarcoma, fibrous cortical defect, juvenile osteochondromatous exostoses.

**Corresponding author:** Volodymyr H. Dzhyvak, Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine  
e-mail: [djyvak@tdmu.edu.ua](mailto:djyvak@tdmu.edu.ua)

## РЕЗЮМЕ

Михайло Д. Процайло

<https://orcid.org/0000-0003-1710-3172>

Володимир Г. Дживак

<https://orcid.org/0000-0002-4885-7586>

Віра О. Синицька

<https://orcid.org/0000-0002-5746-109X>

Ігор О. Крицький

<https://orcid.org/0000-0003-0469-2684>

Павло В. Гощинський

<https://orcid.org/0000-0002-5849-0335>

Ірина Б. Черноמידз

<https://orcid.org/0000-0002-9797-7891>

*Кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені Івана Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна*

## КОЛІННИЙ СУГЛОБ – «АХІЛЛЕСОВА П'ЯТА» ДИТЯЧОГО ОРГАНІЗМУ

**Мета дослідження** – звернути увагу практичних лікарів на ризик захворювань в ділянці колінного суглоба у дітей в період інтенсивного росту з метою їх своєчасного розпізнавання та лікування цих недуг.

**Матеріали та методи.** Здійснено аналіз результатів досліджень сучасних науковців за останні десять років присвячених захворюванням колінного суглоба. Враховані також наші клінічні спостереження дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у обласній дитячій лікарні. Методами обстеження були рентгенографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукова діагностика.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В процесі росту на колінний суглоб дитини припадають величезні навантаження, і тому він реагує на зовнішні та внутрішні фактори. Саме колінний суглоб має домінуючий вплив на ріст кінцівки в довжину, зони росту настільки інтенсивно працюють, що їх можна порівняти з роботою «кісткового атомного реактора». Ріст кісток скелета іде нерівномірно, стрибкувато. Особливо інтенсивний ріст у дівчаток з 10–14 років, а у хлопчиків з 13–18 років, потім відбувається сповільнення росту, і після 19 років ріст у довжину майже припиняється.

В період інтенсивного росту кістки дуже чутливі до внутрішніх та зовнішніх факторів формування (гормонів росту, фізіологічних навантажень, опромінення, вібрації, травм, переохолодження, розладів обміну речовин тощо). Тому ця частина найбільш вразлива до різноманітних ендогенних та екзогенних негативних впливів, що проявляється різноманітними диспластичними змінами та хворобами.

**Висновки.** Колінний суглоб в процесі інтенсивного росту дитини є дуже вразливим до різноманітних ендогенних та екзогенних негативних впливів, що проявляється різноманітними хворобами. Остеогенна саркома, фіброзний кортикальний дефект, юнацькі кістково-хрящові екзостози найчастіше уражають найслабше місце колінного суглоба – метафізи кісток стегна та гомілки (ахіллесова п'ята).

**Ключові слова:** колінний суглоб, остеогенна саркома, фіброзний кортикальний дефект, юнацькі кістково-хрящові екзостози.

**Автор, відповідальний за листування:** Володимир Г. Дживак, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна  
e-mail: [djyvak@tdmu.edu.ua](mailto:djyvak@tdmu.edu.ua)

## INTRODUCTION / ВСТУП

The knee joint is made up of the distal end of the femur, the proximal end of the tibia, and the largest sesamoid bone of the human body, the patella. The distal end of the femur gradually expands into two condyles: medial (larger) and lateral (smaller), with an intercondylar fossa between them. The femoral condyles have articular surfaces for articulation with the tibia and patella. On the lateral surfaces of the femur, there are bony protrusions slightly above the articular surfaces of the condyles: the medial and lateral epicondyles, to which ligaments are attached. The patella is located in front of the distal femoral epiphysis. The shape of the bone resembles a convex lens with a large rounding on top and a slightly pointed end on the bottom. It is the largest sesamoid bone. The patella is located within the tendon of the quadriceps femoris muscle; it increases the strength of the quadriceps muscle and protects the joint from injuries. With the help of a ligament, which is a continuation of the quadriceps femoris tendon, the patella is attached to the tibial tubercle. It is well palpable under the skin. Its front surface is rough, and the back has an articular surface that contacts the femur [1, 2].

To ensure functional activity, bone components are supplemented with muscles, tendons, and cartilage. Supination of the lower leg (as well as pronation) is possible only to the degree of bending in the knee joint. Supinators of the lower leg are located on the lateral side of the joint: biceps femoris; lateral gastrocnemius head. Therefore, the pronator muscles of the lower leg are much stronger than the supinator muscles [3, 4].

A child's knee joint is subjected to enormous loads during growth and is sensitive to external and internal factors [5, 6]. The knee joint plays a dominant role in the limb's longitudinal growth; the growth zones grow so intensively that they can be compared to the work of a "bone nuclear reactor" [7, 8].

The morphogenesis of the knee joint is extremely complex and not fully understood. Most scientists noticed that various diseases most often manifest in this anatomical part of children [9, 10]. The bone growth plates of the knee joint are one of the largest in the child's body. It remains a mystery how exactly bones grow in length. This is a complex and poorly

studied process in which a number of genes participate indirectly via the so-called morphogenetic proteins. The process of osteogenesis is extremely delicate and sensitive to any negative factors, so most scientists are looking for an answer to the question – what role the bone growth plates of the knee joint play in the development of a number of diseases [11, 12, 13].

Knee joint diseases can lead to various morphological changes and destruction in the joint structure [14]. The main morphological changes observed in knee joint diseases include the following [15]:

- Cartilage wear lesions: This is one of the typical signs of arthrosis. Cartilage tissue in the knee joint undergoes degenerative changes, becomes thinner, and loses its smoothness. This causes pain and limitation of movement and creates a risk of further damage to the joint [16].
- Osteophytes: Osteophytes are bony projections that can develop around the knee joint due to cartilage wear lesions. Osteophytes can lead to pain and limitation of movement [17].
- Inflammation of the synovial membranes: Pathological changes can affect the membranes surrounding the knee joint, such as the synovial membrane. Inflammation of these membranes leads to accumulation of fluid in the joint (joint effusion) and irritation of joint tissues [18].
- Tendon injuries: Wear-and-tear degeneration of the joint can cause irritation and damage to the tendons attached to the knee joint. This can cause pain and limitation of movement [19].
- Bone defects: In severe cases of knee joint disorders, bone defects may develop [20].

These morphological changes can be detected on X-ray examination, MRI (magnetic resonance imaging), or other imaging methods, as well as during surgical intervention for the knee joint disorder [21].

**STUDY OBJECTIVE** was to draw practicing physicians' attention to the risk of knee joint disorders in children during intensive growth with the aim of their timely detection and treatment.

Some disorders may develop without noticeable symptoms, while others may only become apparent after a certain period of time. It is important to take this into account during medical monitoring.

**MATERIALS AND METHODS.** We analyzed the results of studies on the diseases of the knee joint carried out by modern scientists over the past ten years. We also took into account the clinical observations of children receiving inpatient treatment at the regional children's hospital. The examination methods were radiography, computer tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasound.

**RESULTS AND DISCUSSION.** The bones of the skeleton grow unevenly and intermittently. The

peak height velocity is observed at 10–14 years in girls and at 13–18 years in boys; then, height velocity slows down, and after 19 years, height growth almost stops [22]. During the period of intensive growth, bones are susceptible to internal and external factors of shape formation (growth hormones, physiological loads, radiation, vibration, injuries, hypothermia, metabolic disorders, etc.) [23].

The distal femoral metaphysis is extremely active during this period, with a branched network of blood vessels ensuring intensive longitudinal bone growth.

Gross specimens of this part of the bone reveal the distal part abundantly covered with pores for blood vessels (Fig. 1, Fig. 2).



Figure 1 – A gross specimen of femur. The proximal and distal surface of the growth zones of the distal femoral metaphysis. Bone "reactor" for longitudinal bone growth. A huge area of blood supply

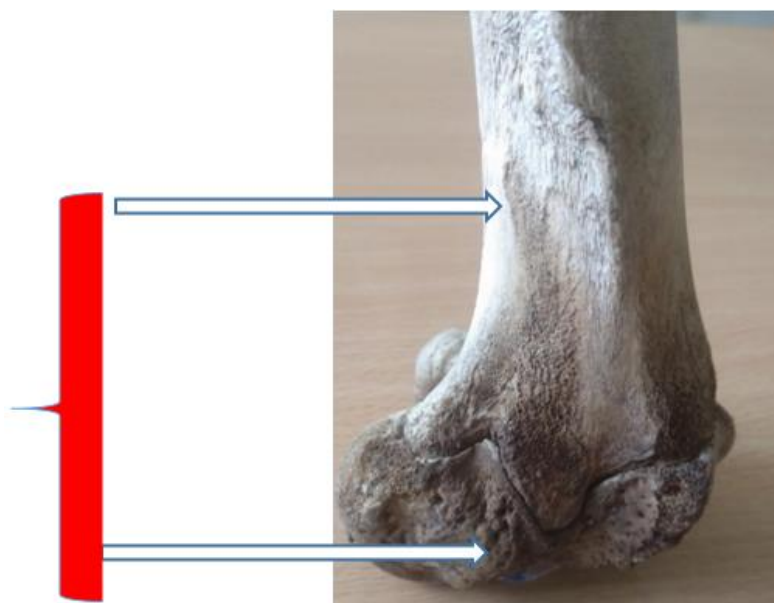


Figure 2 – A gross specimen of femur. Distal femoral portion. The epiphysis, metaepiphysis, and metaphysis are abundantly permeated with a network of holes for intensive blood supply

Therefore, this part is most vulnerable to various endogenous and exogenous negative factors, which is manifested by various dysplastic changes and diseases.

Further, we will consider the three most common diseases that are of great importance for an orthopedic practice in pediatrics.



Figure 3 – A 16-year-old boy P. Lateral knee X-ray. FCD of the distal femoral metaphysis

For the proximal end of the tibia, the following location of the FCD is characteristic: medial part – 19.8% and lateral part – 11%. FCD is believed to be present in 30% of children and have an asymptomatic course (Fig. 4).

Sometimes, FCDs are multiple; they simultaneously affect the distal femoral metaphysis and the proximal tibial metaphysis and are often combined with osteochondropathy of the tibial tuberosity (Fig. 5).

This combination of FCD and osteochondropathy remains a big mystery for scientists. Dysplastic changes in connective tissue (cartilage and bones) may have common causes, but manifest themselves in different ways at different stages of the morphogenesis in the developing organism (Fig. 6).

FCD is not a neoplasm and, according to the definition of WHO, belongs to the group of developmental anomalies. It is poorly understood why foci of embryonic tissue are not replaced by normal bone tissue in time.

X-ray examination showed the variability of FCD, which gave a reason to determine the stages of the disease.

Stage A – a small oval lumen with clear edges adjacent to the growth zone.

*Fibrous cortical defect (FCD)* is located in the cortical layer of the knee bones (90% of cases). According to the published data, FCD is most often localized in the distal metaphysis of the femur (60%): medial condyle – 47.3% and lateral condyle – 12% of cases, respectively (Fig. 3).



Figure 4 – A 15-year-old boy K. Lateral knee X-ray. FCD of the proximal tibial metaphysis

Stage B – in the growth process, the focus of FCD translocates towards the metaphysis, with clear contours resembling grapes.

Stage C – partial calcification in the form of a bone island.

Stage D – complete calcification of the lesion.

FCD resembles a non-ossifying fibroma (NOF); the difference is only in size. FCD: small intracortical foci (average size of 22 mm). NOF: located eccentrically, in the medullary zone, and of large size.

The main method of FCD examination is a two-dimensional X-ray. Including CT, MRI, and biopsy for examination is not advisable. From a medical point of view, this is not justified while a child is exposed to much higher doses of ionizing radiation. The typical location of the lesion, age-related features of the bone structure, past history, asymptomatic course of the disease, accidental detection of the lesion will help to diagnose this disease.

The main treatment is conservative with dynamic X-ray control. As a rule, FCDs disappear, replaced by normal bone tissue in the growth process. Large FCDs (more than half the perimeter of the bone) are subject to operative treatment when there is a risk of a pathological fracture.

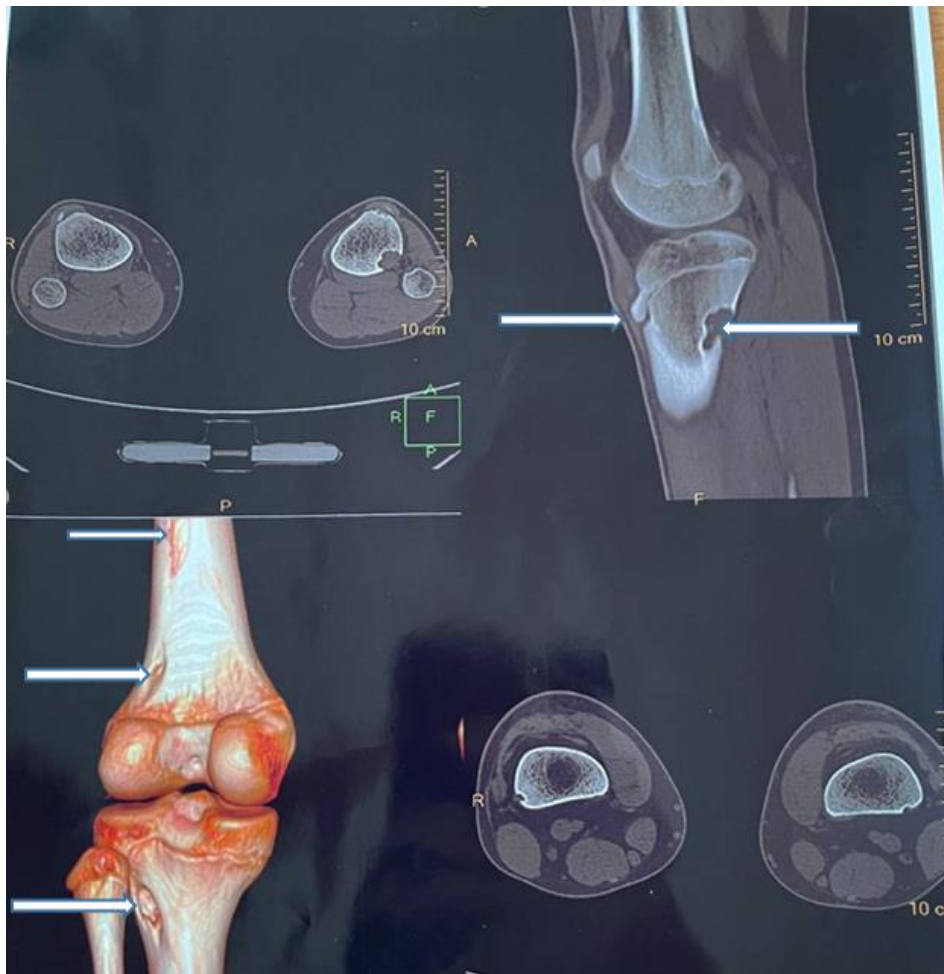


Figure 5 – MRI of the right knee. A 17-year-old boy. Massive FCD of the proximal tibia along the outer contour 2 x 1.5 cm. Spindle-shaped FCD of the distal femur portions at different levels 2 x 0.5 cm. Osteochondropathy of the right tibial tubercle (Osgood-Schlatter disease)

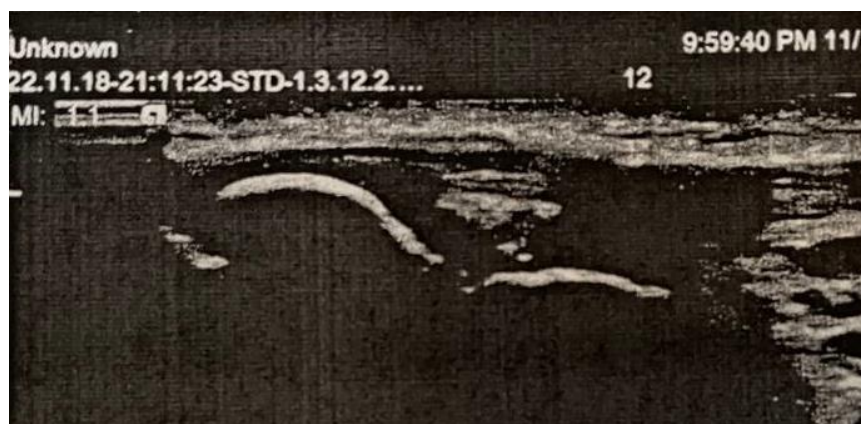


Figure 6 – Ultrasound of the right knee. Boy, 17 years old. Multiple femoral and tibial FCDs. Osteochondropathy of the right tibial tubercle (Osgood-Schlatter disease)

*Osteogenic sarcoma* (OS) mainly affects bones of enchondral origin and is localized mainly in long tubular bones [24]. The most frequent localization of OS is the distal metaphysis of the femur and the proximal metaphysis of the tibia (75% of cases).

OS is an extremely malignant form of primary malignant bone tumor in children. It develops from bone tissue cells and elements of mesenchymal undifferentiated cells, which, under normal conditions, participate in the development of

connective, cartilage, and bone tissue. The pathogenesis of OS is unknown. According to age, children with OS were distributed as follows: 6 children under 5 years, 27 children of 5–10 years, and 72 children of 10–15 years. Among these, boys were twice the number of girls.

The main clinical features of OS are rapid tumor growth, significant movement disorders, rapid spread of metastases along arterioles, pronounced pain syndrome, rapid wasting (cancer cachexia), signs resembling acute hematogenous

osteomyelitis (high temperature, leukocytosis, anemia, increased ESR, and toxic granulation of leukocytes). Only isolated cases of OS metastasis to other bones were described; as a rule, it was a monostotic tumor. The basic method of OS diagnosis is X-ray examination revealing a triad of signs: bone destruction, cancer-associated periostitis, and spicules that grow into the surrounding tissues. CT and MRI are used when necessary (Fig. 7).

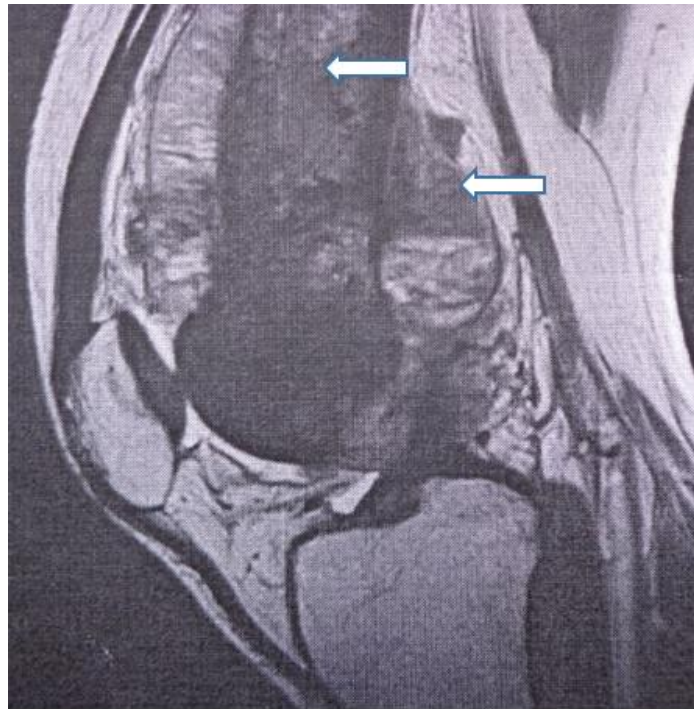


Figure 7 – MRI of the knee joint in a 17-year-old girl. Osteogenic sarcoma of the distal femoral end. Metaphysis and epiphysis are almost destroyed. Cancer-associated periostitis. Spicules that grow into the surrounding tissue

Treatment of OS includes three components: chemotherapy, radiation therapy, and surgical treatment. The treatment outcome depends on the child's age and the time since the onset of the disease. Mortality from OS is high. Cancer immunotherapy proposed by 2018 Nobel Prize laureates, immunologists James Allison and Tasuku Honjo, is promising. They developed a fundamentally new approach to cancer therapy, namely a method of inhibiting the negative regulation of the immune system.

*Juvenile osteochondilaginous exostoses* (exostotic chondrodysplasia, Keith's syndrome, JE). It is a hereditary disease with a dominant type of inheritance. This is a defect in the epiphyseal cartilage development manifested by extra bone growth

extending outward in the epiphyses and metaphyses of tubular bones. These lesions can be single or multiple. Most children were diagnosed with JE at the age of 9–12. The shape, size, and growth rate of JE can be different.

The largest number of single JE is localized in the distal portion of the femur and the proximal portion of the tibia and accounts for more than 70% of cases. Localization of multiple JE most often occurs in the distal femoral metaphysis and the proximal tibial metaphysis (70–80% of cases).

Thus, most often, JE is observed in the knee joint. More rarely, JE can be observed in other bones: fibular bone, humerus, foot bones, hands, ribs, pelvic bones, skull, clavicle, forearm bones. This can be explained by the fact that the distal metaphysis of the

femur and the proximal metaphysis of the fibula have the greatest growing power. As a result of JE, primary and secondary deformities and complications are observed due to the pressure of the tumor on the surrounding tissues, nerves, and vessels. If JE is large, secondary symptoms may develop: nerve compression, painful contractures, paresis, paralysis, skin sensitivity disorders, and vascular lesions.

There are three groups of large JEs.

1. Bulging of the bone.
2. JE pressing on the adjacent bone which causes its distortion.
3. Disorders of normal bone growth due to malfunction of the growth zone; bones grow crooked.

These individual manifestations can be isolated or combined. Small, isolated JEs can have an asymptomatic disease course and be diagnosed accidentally.

X-ray examination. In the initial stages, JEs are located near the bone growth zones near the metaphysis. As the child grows, JE gradually translocates from the epimetaphysis towards the diaphysis. The further JE is located from the growth zone, the longer the disease lasts. Linear JEs have a dense bone stem with normal cortical and cancellous bone tissue, clear contours, and no destruction or periosteal reaction (Fig. 8).

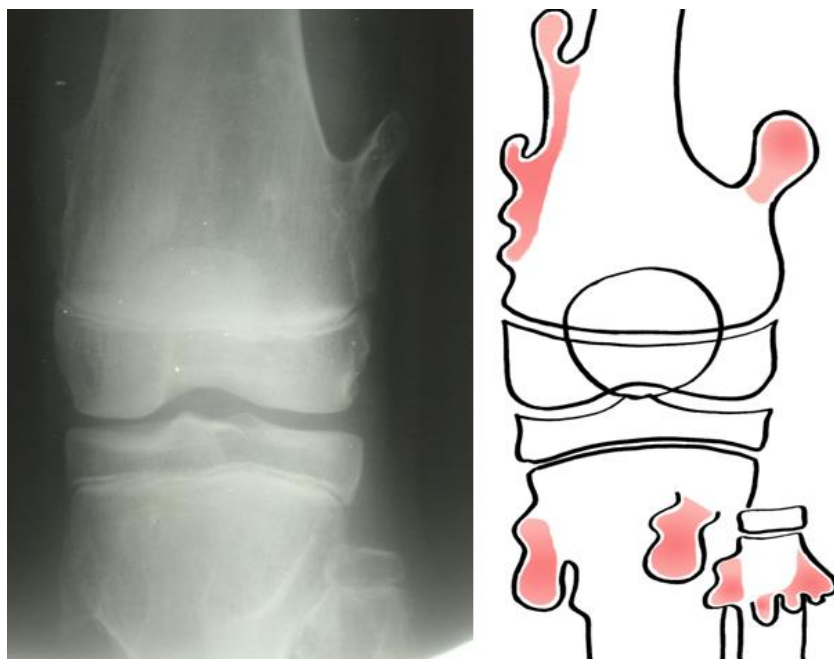


Figure 8 – Knee X-ray and a schematic representation of multiple juvenile osteochondromatous exostoses of the knee joint in a 15-year-old boy M.

Valgus deformity of the knee joint. Short stature, shortening of limbs. Bilateral ulnar clubhand. S-shaped scoliosis of the thoracic spine. Ball-shaped JEs resemble cauliflower, with clear contours and no signs of bone tissue destruction. JE size on radiographs is always smaller than the clinical parameters because the top of the exostosis is covered with a layer of cartilage that is invisible to X-rays (Fig. 9).

Treatment of JE depends on the size, number of lesions, and location. Single, small JEs may be treated by non-surgical procedures. Operative treatment is required for JEs that cause pressure on blood vessels, nerves, adjacent bones, muscles, or tendons (Fig. 10).



Figure 9 – A gross specimen of a juvenile osteochondromatous exostosis removed from the proximal tibial metaphysis in a 14-year-old girl. The top of the exostosis is covered with cartilage (arrowed)

Relative indication for surgical treatment is for cosmetic purposes, especially in adolescent girls with JEs on the front surface of the tibia.

Gene editing is a promising method for correcting the human genome for the treatment of genetic and oncological diseases by introducing

genes that can help the immune system attack cancer cells.

Gene therapy is a special type of medical treatment that involves introducing healthy genes into a human cell to replace defective or missing genes.



Figure 10 – Lateral knee X-ray. Multiple juvenile osteochondilaginous exostoses of the metaphyses of the knee in a 15-year-old boy M, causing gait disorders

From 2022, thanks to gene therapy (CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats), the diseases that earlier were considered incurable, such as sickle cell anemia, hemophilia, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, and Duchenne muscular dystrophy can be treated.

We hope that thanks to gene therapy, the treatment of OS, FCD, and JE, which most often affect the knee joint, will be successful, and its preventive potential will be used long before the first clinical signs of the disease.

#### CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

During the intensive growth of the child, the knee joint is most vulnerable to various endogenous and exogenous negative factors, which is manifested by various diseases.

Osteogenic sarcoma, fibrous cortical defect, and juvenile osteochondilaginous exostoses most often affect the weakest place of the knee joint – the metaphyses of the femur and tibia, which is the Achilles' heel of the child's skeleton.

#### PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

An in-depth study of knee joint diseases will make it possible to detect these disorders in children on time and help to prescribe adequate therapeutic treatment.

#### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

The authors declare no conflict of interest.

#### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

None.



## AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

All authors substantively contributed to the drafting of the initial and revised versions of this paper. They take full responsibility for the integrity of all aspects of the work.

## REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Netter FG. *Atlas anatomii liudyny: 7-e vydannia* [Atlas of human anatomy: 7th edition]. Medycyna Publ., 2020. 736 p.
- Losiev OO, Melnychenko MH, Dilanian IR, Samofalov DO. *Dytiacha khirurgiia: navchalnyi posibnyk* [Pediatric surgery: a study guide]. Odessa: Onmedu Publ., 2011. 224 p.
- Smeets JSJ, Horstman AMH, Vles GF. Protein synthesis rates of muscle, tendon, ligament, cartilage, and bone tissue in vivo in humans. *PLoS One*. 2019;7;14(11):e0224745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224745>
- Parkhomenko LK. *Yuvenolohiia. Praktykum z pidlitkovoi medytsyny* [Juvenology. Workshop on adolescent medicine]. Kharkiv: Fakt Publ., 2004. 720 p.
- Filimonov VI, Marakushyn DI, Tarasova KV. *Klinichna fiziolohiia: pidruchnyk* [Clinical physiology: textbook]. Kyiv: Medycyna Publ., 2022. 778 p.
- Kellis E, Mademli L, Patikas D, Kofotolis N. Neuromuscular interactions around the knee in children, adults and elderly. *World J Orthop*. 2014;5(4):469-85. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.469>
- Samuel AM, Jain H. Scintigraphic changes of osteoarthritis: An analysis of findings during routine bone scans to evaluate the incidence in an Indian population. *Indian J Nucl Med*. 2012;27(2):73-80. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.110679>
- Dmytrovych PM., Volodymyrovych HP, Orestovych KI, Georgiyovych DV. Pediatric high-energy and other traumatic injury: cases and reviews. *International Journal of Health Sciences*. 2022;6(1):11513-11524. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS1.7790>
- Hod N, Levi Y, Fire G, Cohen I, Ayash D, Somekh M, Horne T. Scintigraphic characteristics of non-ossifying fibroma in military recruits undergoing bone scintigraphy for suspected stress fractures and lower limb pains. *Nucl Med Commun*. 2007;28(1):25-33. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328012e3de>
- Protsailo MD, Radchuk IP, Kostyk VM, Sabala PH, Nykoliuk VD. [A case of malignancy of osteoblastoclastoma of the tibia]. *Hospital surgery*. 2001;3:159-160
- Błaż M, Palczewski P, Świątkowski J, Gołębiowski M. Cortical fibrous defects and non-ossifying fibromas in children and young adults: The analysis of radiological features in 28 cases and a review of literature. *Pol J Radiol*. 2011;76(4):32-9
- Ladenhauf HN, Seitlinger G, Green DW. Osgood-Schlatter disease: a 2020 update of a common knee condition in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(1):107-112. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000842>
- Huang X, Das R, Patel A, Nguyen TD. Physical Stimulations for Bone and Cartilage Regeneration. *Regen Eng Transl Med*. 2018;4(4):216-237. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0064-0>
- Gupton M, Imonugo O, Terreberry RR. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Knee. [Updated 2022 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500017/>
- Ballis, R., Shabani, B.H., Bytyqi, D. Anatomy of the Knee. In: Atlas of Orthopaedic Surgical Approaches to the Lower Limbs. Springer, 2022, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-07723-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-031-07723-4_8)
- Canton D., Conte M., & Kammen P. Osteoarthritis disease progression through the lower extremity: A review. *Osteopathic Family Physician*. 2022;14(2):28–30. <https://doi.org/10.33181/13069>
- Rabelo, G.D., vom Scheidt, A., Klebig, F. et al. Multiscale bone quality analysis in osteoarthritic knee joints reveal a role of the mechanosensory osteocyte network in osteophytes. *Sci Rep*. 2020;10:673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57303-z>
- Atkinson HF, Birmingham TB, Primeau CA, Schulz JM, Appleton CT, Pritchett SL, Giffin JR. Association between changes in knee load and effusion-synovitis: evidence of mechano-inflammation in knee osteoarthritis using high tibial osteotomy as a model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):222-229. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.11.007>
- Reynolds, R.J., Michelet, A., Müller, J.H., Saffarini, M. Kinematics of the Native Knee. In: Becker, R., Hirschmann, M.T., Kort, N.P. (eds) Basics in Primary Knee Arthroplasty. Springer, Cham. 2022. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-58178-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-58178-7_2)
- Matzkin E. Editorial Commentary: Spontaneous Insufficiency Fracture of the Knee, Formerly Known as Spontaneous Osteonecrosis of the Knee, May Benefit From Combined Mosaicplasty and High Tibial Osteotomy: Better Together. *Arthroscopy*. 2023 Feb;39(2):347-348. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2022.08.033>
- Li, Y., Xu, N. & Lyu, Q. Construction of a knee osteoarthritis diagnostic system based on X-ray image processing. *Cluster Comput* 22 (Suppl 6), 15533–15540 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10586-018-2677-y>
- Duren DL, Seselj M, Froehle AW, Nahhas RW, Sherwood RJ. Skeletal growth and the changing

- genetic landscape during childhood and adulthood. *Am J Phys Anthropol.* 2013;150(1):48-57. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22183>
23. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):696-711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
24. Protsailo M, Dzhyvak V, Krycky I, Hoshchynskyi P, Gerasymets Y. Osteogenic Sarcoma - Clinical Cases in the Practice of a children's Orthopedist and Surgeon. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(3):394-03, <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.049>

**Received 23.06.2023**

**Accepted 21.08.2023**

**Одержано 23.06.2023**

**Затверджено до друку 21.08.2023**

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

Protsailo Mykhailo Dmytrovych – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [protsaylo@tdmu.edu.ua](mailto:protsaylo@tdmu.edu.ua), tel.: 0678486872

Dzhyvak Volodymyr Georgiyovych – MD, PhD, Assistant Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [djyvak@tdmu.edu.ua](mailto:djyvak@tdmu.edu.ua), tel.: 0660383714

Krycky Ihor O. – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [krycky@tdmu.edu.ua](mailto:krycky@tdmu.edu.ua), tel.: 0677073615

Hoshchynskyi Pavlo V. – PhD, MD. Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [hoshchynsky@tdmu.edu.ua](mailto:hoshchynsky@tdmu.edu.ua), tel.: 0679069238

Synytska Vira Oleksiivna – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [sinitska@tdmu.edu.ua](mailto:sinitska@tdmu.edu.ua), tel.:0677278844

Chornomydz Iryna Bohdanivna – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. E-mail – [shornomudz\\_ib@tdmu.edu.ua](mailto:shornomudz_ib@tdmu.edu.ua).

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Khorosh MV. Analysis of the prevalence of disability in the children population in Poltava oblast in 2018–2022. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):271-281

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):271-281](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):271-281)

## ABSTRACT

**Maksym V. Khorosh**

<https://orcid.org/0000-0002-2083-1333>

*Department of Public Health with  
Medical and Labor Examination,  
Poltava State Medical University,  
Poltava, Ukraine*

## ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF DISABILITY IN THE CHILDREN POPULATION IN POLTAVA OBLAST IN 2018–2022

**The aim** of the study is to analyze the situation with child disability in the Poltava region for 2018–2022, investigate its main trends, and analyze the structure of the causes that lead to children's disabilities.

**Materials and Methods.** The study design is descriptive. The conducted study involved methods of social medicine: medical-statistical and structural-logical analysis. The statistical data of the State Statistics Service of Ukraine were taken as the study materials. To obtain results, calculations of generally accepted indicators (disability, primary disability, specific gravity) and analysis of statistical series was carried out.

**Results.** It was established that during the studied period, the level of disability in the child population in the Poltava region was higher than the national level and it remains relatively stable (from 228.28 per 10,000 children in 2018 to 228.96 per 10,000 children in 2022). At the same time, the level of primary disability of the child population during the study period was lower than the national level and showed a downward trend (from 23.98 per 10,000 children in 2018 to 20.57 per 10,000 children in 2022). The gender structure of both indicators showed that the specific weight of boys was higher than that of girls, and there was also an increase in the level of indicators among boys and a decrease among girls. The main causes of disability in the Poltava region were congenital anomalies (26.26%), mental and behavioral disorders (23.45%), diseases of the endocrine system (12.99%), which corresponded to the structure of the disability causes in Ukraine. Regarding primary disability, the main reasons were mental disorders (30.60%, a gradual increase in specific gravity is observed), endocrine problems (18.32%), and congenital anomalies (17.46%).

**Conclusions.** During the studied period, there was a trend towards an increase in primary disability. In the structure of disability and primary disability, an increase in the specific weight of boys was observed. In the structure of disability, the first place was occupied by mental disorders, and during the studied period, there was a tendency to increase. In the Poltava region, in contrast to Ukraine, endocrine problems take the second place. Based on such a picture, it can be concluded that in order to improve children's health, attention should be paid to the psychological health of children and the preventive component of risk factors should be strengthened.

**Keywords:** disability of the child population, primary disability, structure of disability, child population.

**Corresponding author:** Maksym V. Khorosh, Department of Public Health with Medical and Labor Examination, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine  
e-mail: [indarion0@gmail.com](mailto:indarion0@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Максим В. Хорош

<https://orcid.org/0000-0002-2083-1333>

*Кафедра громадського здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна*

## АНАЛІЗ СИТУАЦІЇ ЩОДО ПОШИРЕНОСТІ ІНВАЛІДНОСТІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2018–2022 РОКИ

**Мета дослідження** – проаналізувати ситуацію з дитячою інвалідністю в Полтавській області за 2018-2022 роки, дослідити її основні тенденції, а також проаналізувати структуру причин, що призводять до інвалідності дітей.

**Матеріали і методи.** Дизайн дослідження – дескриптивний. Проведене дослідження передбачало використання методів соціальної медицини: медико-статистичного та структурно-логічного аналізу. Матеріалами дослідження виступили статистичні дані Державної служби статистики України. Для отримання результатів проводилися розрахунки загальноприйнятих показників (інвалідність, інвалідизація, питома вага) та проводився аналіз динамічних рядів.

**Результати.** Встановлено, що протягом досліджуваного періоду рівень інвалідності дитячого населення в Полтавській області вище за загальнонаціональний і лишається відносно сталим (від 228.28 на 10000 дітей в 2018 до 228.96 на 10000 дітей в 2022). В той же час рівень первинної інвалідизації дитячого населення за дослідний період став нижче за загальнонаціональний і показав тенденцію до зниження (з 23.98 на 10000 дітей в 2018 до 20.57 на 10000 дітей в 2022). Гендерна структура обох показників показала, що питома вага хлопчиків вища за дівчат, а також простежується збільшення рівня показників серед хлопців і зниження серед дівчат. Основними причинами інвалідності в Полтавській області виступають природжені аномалії (26,26%), розлади психіки та поведінки (23,45%), хвороби ендокринної системи (12,99%) що відповідає структурі причин інвалідності по Україні. Стосовно первинної інвалідизації основними причинами є розлади психіки (30,60%, спостерігається поступове збільшення питомої ваги), ендокринні проблеми (18,32%) та природжені аномалії (17,46%).

**Висновки.** Протягом дослідженого періоду спостерігається тенденція до зростання первинної інвалідності. В структурі

інвалідності та первинної інвалідності спостерігається збільшення питомої ваги хлопчиків. У структурі інвалідизації перше місце посідають психічні розлади, причому протягом досліджуваного періоду спостерігається тенденція до зростання, а на другому місці в Полтавській області, на відміну від України, ендокринні проблеми.

Виходячи з такої картини можна зробити висновок, що для покращення здоров'я дітей необхідно приділяти увагу психологічному здоров'ю дітей та посилювати профілактичну складову факторів ризику.

**Ключові слова:** інвалідність дитячого населення, інвалідизація, структура інвалідності, дитяче населення.

**Автор, відповідальний за листування:** Максим В. Хорош, кафедра громадського здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна  
e-mail: [indarion0@gmail.com](mailto:indarion0@gmail.com)

## INTRODUCTION / ВСТУП

According to the modern views of the organization of health care and the principles of public health, the well-being of society is based on the statement that the health of a child is the highest value, since it is a direct factor of influence on the economic, scientific, cultural, defense potential of the country [1]. Assessment of the level of children's health makes it possible to get an idea of the level of general socio-economic development, the level of the health care system, the level of preventive work, etc. [2].

Throughout the recent history of Ukraine, the country's health care system has experienced many challenges caused by the socio-economic crisis in the context of reforming the industry, the problem of financing the medical industry and staffing problems, the conditions of martial law, first in the East of the country, and from 2022 - a full-fledged war, the conditions of the COVID-19 pandemic, etc., which, in turn, had a risky effect on the health of children [3, 4].

In recent years, there has been, on the one hand, a gradual increase in the morbidity rate of the child population, and on the other, a deterioration in the general state of health caused by the influence of many risk factors, socio-economic, environmental and psycho-emotional factors [2, 5, 6]. Also, it is important to remember that heredity plays a major role in the occurrence of childhood disability [7].

Studying the prevalence of childhood disability is an extremely important issue, as it is an important medico-social and socio-economic problem [8, 9, 10]. Knowledge of the problem of disability is extremely important from the perspective of public health development, on the one hand for improving the

socio-economic adaptation of such people, and on the other - for medical and analytical work aimed at improving the health of the population of Ukraine [11, 12].

**Aim.** The purpose of this work is to analyze the situation with children's disability in the Poltava region for 2018-2022, to investigate its main trends, as well as to analyze the structure of the reasons that lead to the disability of children.

**Materials and methods.** The conducted research involved the use of methods of social medicine: medical-statistical, for working with statistical information, and structural-logical analysis, for forming the conclusions of the obtained calculations. The research materials were statistical data of the State Statistics Service of Ukraine, data of the Institute of Demography and Social Research of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Poltava Regional Center of Medical Statistics. Calculations of generally accepted indicators (disability, primary disability, specific gravity) and analysis of dynamic series was carried out to obtain results. The research design is descriptive.

**Results.** Analyzing the level of disability of the child population in Ukraine, it was established that, as a whole, the level of disability of the child population throughout Ukraine during the studied period, the level of disability of the child population remains constant: from 212.78 in 2018 to 212.30 in 2022. (Table 1).

The highest level with a tendency to increase of the disability of the child population is observed in the Chernihiv region: 267.41 in 2018 to 287.07 in 2022. Further, certain territorial differences in the level of disability are determined: in 2018, the highest

Table 1 – Indicators of disability of the child population by regions of Ukraine in 2018 and 2022

	Disability of Children			
	2022		2018	
	Children with disability (abs.)	Level per 10000 children	Children with disability (abs.)	Level per 10000 children
<b>Ukraine</b>	<b>156010</b>	<b>212,30</b>	<b>161594</b>	<b>212,78</b>
AR of Crimea*	No data			
Vynnytsia region	6134	223,81	6996	243,56
Volyn region	5498	234,59	5525	231,29
Dnipropetrovsk region	13163	235,14	13296	229,50
Donetsk region**	4674	88,30	6909	115,76
Zhytomyr region	6031	263,94	6080	253,90
Zakarpattia region	7754	268,74	6826	233,90
Zaporizhzhia region***	4126	147,15	6929	235,74
Ivano-Frankivsk region	6944	257,53	5972	215,36
Kyiv region	8196	221,31	8581	252,16
Kirovohrad region	3885	245,99	3838	228,22
Luhansk region**	2092	86,48	2230	78,42
Lviv region	11494	241,68	11134	229,50
Mykolaiv region	4618	234,09	4990	240,95
Odesa region	9053	194,17	8389	180,06
Poltava region	5164	228,96	5331	228,28
Rivne region	6058	222,32	6734	242,31
Sumy region	3728	233,64	3805	223,52
Ternopil region	5073	267,76	4716	239,56
Kharkiv region	8544	202,85	9235	213,79
Kherson region ***	1435	75,90	3973	201,77
Khmelnitsky region	5682	249,59	5754	243,61
Cherkasy region	4787	253,94	4554	227,62
Chernivtsi region	4767	262,80	4398	238,94
Chernihiv region	4341	287,07	4321	267,41
* Temporarily occupied territory (since 2014);				
** Data from the controlled territory (part of the territories under occupation since 2014);				
*** Data from the controlled territory (part of the territories under occupation from 2022)				

levels were observed in Chernihiv, Zhytomyr, Kyiv, and Khmelnytskyi regions, while in 2022 Chernihiv, Zakarpattia, Ternopil, and Zhytomyr regions took the leading positions. The objective assessment of the lowest levels has certain difficulties, which is caused by the occupation of some territories of Ukraine both since 2014 and as a result of the armed aggression of the Russian Federation in 2022. Speaking about the situation in

the Poltava region, it can be seen that both in 2018 and in 2022 the situation remained relatively satisfactory and stable: the general indicator of disability of the child population was 228.28 in 2018 and 228.96 in 2022, the indicator was moderately higher than the national level, and in the general rating, Poltava region took 15th position (Fig. 1).

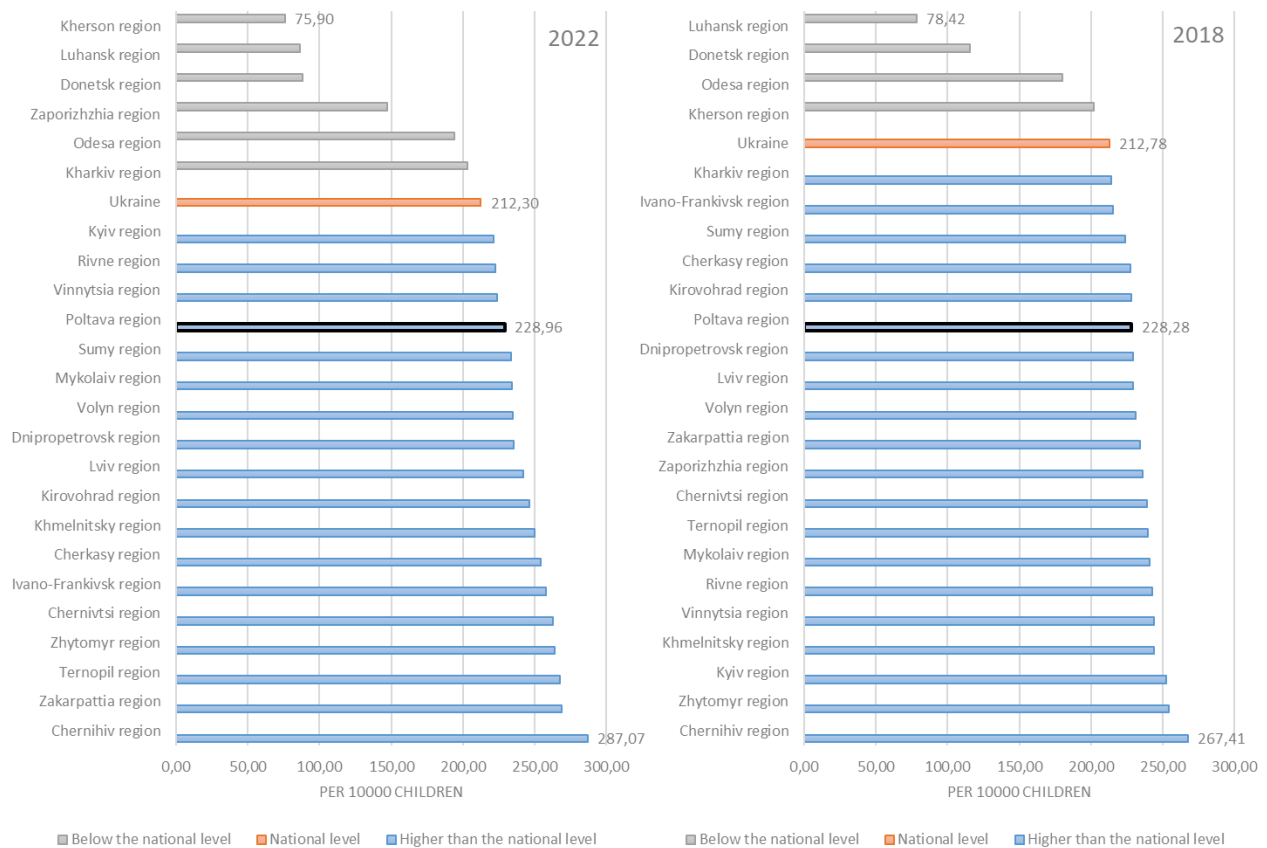


Figure 1 – Levels of disability of the child population in 2018 and 2022

Speaking about the initially established disability (primary disability), it can be seen that in Ukraine this indicator remains constant during the studied period, with a slight increase in 2022: from 21.34 in 2018 to 21.93 in 2022 (Table 2).

Analyzing the picture by region, the situation with primary disability of the child population is somewhat different from the general indicator of disability. If in 2018 the regions in which this indicator was the highest were Chernihiv (25.81), Vinnitsia (25.34), Zakarpattia (25.22), Kyiv (24.98) and Ternopil (24.48) regions, then in 2022, Zakarpattia (41.28), Ivano-Frankivsk (37.94),

Chernivtsi (34.07), Ternopil (29.9), and Odesa (29.75) regions will occupy the leading positions in terms of disability of the child population. At the same time, in the Poltava region, a decrease in the rate of disability of the child population can be traced from 23.98 in 2018 (seventh position) to 20.57 in 2022 (sixteenth position). At the same time, it should be noted that if in 2018 the indicator was higher than the national level (23.98 in Poltava region, 21.34 in Ukraine), then in 2022 it becomes lower than the national level – 20.57 and 21.93, respectively (Fig. 2).

Table 2 – Indicators of initially established disability of the child population by regions of Ukraine in 2018 and 2022

	Initially established disability			
	2022		2018	
	Children with disability (abs.)	Level per 10000 children	Children with disability (abs.)	Level per 10000 children
<b>Ukraine</b>	<b>16115</b>	<b>21,93</b>	<b>16208</b>	<b>21,34</b>
AR of Crimea*	No data			
Vinnitsia region	495	18,06	728	25,34
Volyn region	512	21,85	538	22,52
Dnipropetrovsk region	1257	22,45	1228	21,20
Donetsk region**	89	1,68	706	11,83
Zhytomyr region	542	23,72	559	23,34
Zakarpattia region	1191	41,28	736	25,22
Zaporizhzhia region***	469	16,73	701	23,85
Ivano-Frankivsk region	1023	37,94	635	22,90
Kyiv region	859	23,20	850	24,98
Kirovohrad region	331	20,96	373	22,18
Luhansk region**	12	0,50	250	8,79
Lviv region	1400	29,44	1130	23,29
Mykolaiv region	279	14,14	498	24,05
Odesa region	1387	29,75	919	19,73
Poltava region	464	20,57	560	23,98
Rivne region	586	21,51	666	23,96
Sumy region	286	17,92	376	22,09
Ternopil region	567	29,93	482	24,48
Kharkiv region	539	12,80	815	18,87
Kherson region ***	29	1,53	426	21,63
Khmelnitsky region	616	27,06	518	21,93
Cherkasy region	546	28,96	437	21,84
Chernivtsi region	618	34,07	430	23,36
Chernihiv region	367	24,27	417	25,81
* Temporarily occupied territory (since 2014);				
** Data from the controlled territory (part of the territories under occupation since 2014);				
*** Data from the controlled territory (part of the territories under occupation from 2022)				



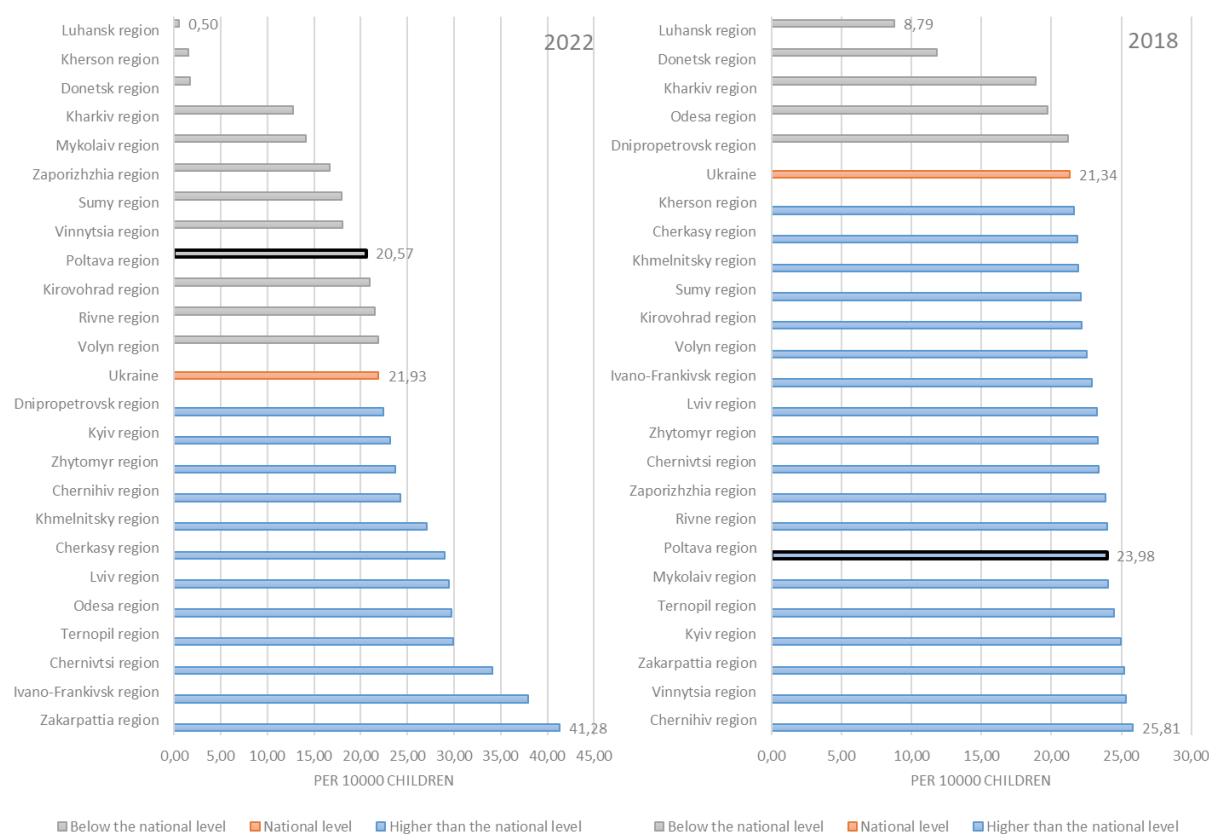


Figure 2 – Levels of initially established disability (primary disability) of the child population in 2018 and 2022

Analyzing the dynamics of indicators of disability and primary disability of the child population in the Poltava region, it can be seen that a wave-like increase in the indicator of disability of the child population in the Poltava region (from 227.6 in 2018 to 228.96 in 2022) is observed during the studied period. At the same time, looking at this indicator depending on

gender, a picture of an increase in the indicator can be observed among men (251.47 in 2018 to 262.54 in 2022), while a tendency to decrease this indicator can be observed among women (202, 24 in 2018 to 193.07 in 2022). A similar situation can be observed in Ukraine (Table 3).

Table 3 – Dynamics of indicators of disability and primary disability of the child population in Poltava region and Ukraine for 2018-2022

Year	Disability (per 10000 children)						Primary disability (per 10000 children)					
	Poltava Region			Ukraine			Poltava Region			Ukraine		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
2018	227,62	251,47	202,24	212,36	235,19	188,13	23,91	26,17	21,50	21,30	24,11	18,32
2019	233,29	258,10	206,88	216,22	239,80	190,22	22,20	24,74	19,51	21,51	24,76	18,06
2020	228,00	251,06	203,39	216,25	241,92	188,99	18,72	21,78	15,46	17,45	20,23	14,51
2021	233,39	261,00	203,90	217,45	244,36	188,88	22,01	24,94	18,87	20,53	24,09	16,74
2022	228,96	262,54	193,07	212,30	241,21	181,59	20,57	25,75	15,04	21,93	26,16	17,44

When analyzing the primary disability of the child population of the Poltava region, a gradual decrease of this indicator is noted both in general (23.91 in 2018 to 20.57 in 2022) and depending on gender. In Ukraine, a slightly different situation is observed: the decrease in the level of initially recognized as disabled is decreasing among the female population, while among the male population and in general, on the contrary, a non-significant increase of this indicator can be observed (Table 3).

Analyzing the causes of disability, it was established that the leading positions throughout the studied period are occupied by congenital

anomalies (malformations of the circulatory system, Down syndrome, Turner syndrome, etc), mental and behavioral disorders (schizophrenia, mental retardation, etc), diseases of the endocrine system (metabolic disorders, hypothyroidism, diabetes, etc) and central nervous system disorders (cerebral palsy, epilepsy, etc). At the same time, data analysis shows that the share of congenital anomalies tends to decrease (from 28.42% in 2018 to 26.26% in 2022), and the share of mental disorders, diseases of the endocrine system, and disorders of the central nervous system on the contrary, they show an upward trend (Table 4).

Table 4 – The structure of the causes of disability of the child population for 2018–2022 (ranked to 2022)

	2018	2019	2020	2021	2022	2022 Ukraine
Congenital anomalies (malformations)	28,42	27,69	28,33	27,63	26,26	28,20
Mental and behavioral disorders	18,57	19,04	18,77	20,34	23,45	20,06
Diseases of the endocrine system and metabolic disorders	10,86	11,23	12,02	12,65	12,99	10,65
Diseases of the central nervous system	14,03	13,86	13,50	12,91	11,56	14,71
Diseases of the ear and mastoid process	7,33	7,49	6,32	6,27	5,93	5,56
Neoplasm	4,09	3,88	4,19	4,28	4,12	3,50
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissues	3,77	4,18	4,06	4,27	3,85	4,46
Diseases of the eye and accessory apparatus	2,44	2,49	2,35	2,08	2,32	3,13
Diseases of the genitourinary system	2,06	1,99	1,97	1,98	1,96	1,73
Injuries, poisoning and others	2,19	1,90	1,95	1,65	1,51	1,47
Diseases of the circulatory system	1,50	1,44	1,44	1,33	1,41	0,89
Diseases of digestive organs	1,03	1,16	1,31	1,25	1,32	1,40
Infectious and parasitic diseases	1,35	1,38	1,42	1,22	1,18	1,47
Respiratory diseases	1,16	1,09	1,04	0,97	0,91	1,31
Diseases of the blood and hematopoietic organs	0,71	0,75	0,76	0,82	0,85	0,93
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	0,47	0,44	0,55	0,36	0,37	0,53
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Speaking about the initial establishment of the disability group, the following picture can be traced. The first position in the structure of primary disability of the children's population is occupied by mental disorders, and during the studied period there is a tendency to increase their share in the structure of disability (from 22.68% in 2018 to

30.60% in 2022). It should be noted that the level of this problem in Poltava region is lower than in Ukraine. The second position among the causes of primary disability of the child population is endocrine problems, for which a sharp increase is observed during the studied period (from 10.54% in 2018 to 18.32% in 2022). In addition, in Poltava

region there is an excess of the national level, where these problems occupy only the fourth position. The third position belongs to congenital anomalies, which are characterized by wave-like dynamics with a downward trend. It is interesting that the fourth step is occupied by diseases of the central

nervous system, which during the studied period show a downward trend, and at the level of Ukraine, this problem occupies the second position among the causes of disability of the children's population (Table 5).

Table 5 – The structure of the causes of primary disability of the child population for 2018-2022 (ranked to 2022)

	2018	2019	2020	2021	2022	2022 Ukraine
Mental and behavioral disorders	22,68	22,44	24,94	24,80	30,60	33,48
Diseases of the endocrine system and metabolic disorders	10,54	16,05	15,47	17,26	18,32	10,90
Congenital anomalies (malformations)	22,32	17,99	19,63	20,24	17,46	18,21
Diseases of the central nervous system	8,75	9,28	7,16	7,74	6,68	11,50
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissues	6,61	8,51	7,16	8,53	5,39	6,36
Neoplasm	6,79	6,19	9,01	6,35	5,17	3,81
Diseases of the eye and accessory apparatus	2,50	3,48	2,54	1,79	4,53	3,17
Diseases of the circulatory system	3,04	1,74	1,62	1,39	3,23	1,09
Diseases of digestive organs	1,07	1,74	2,54	1,39	1,72	1,66
Diseases of the genitourinary system	4,11	2,32	3,00	1,79	1,51	1,81
Injuries, poisoning and others	3,21	2,51	1,15	1,39	1,29	1,56
Diseases of the ear and mastoid process	3,93	3,48	3,00	3,97	1,08	2,49
Respiratory diseases	1,07	1,16	0,23	1,19	0,86	1,56
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	0,89	0,39	0,46	0,20	0,86	1,02
Infectious and parasitic diseases	1,79	1,55	1,15	0,79	0,65	0,55
Diseases of the blood and hematopoietic organs	0,71	1,16	0,92	1,19	0,65	0,81
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

## CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

According to the results of the conducted statistical research, it was established that during the studied period, the level of disability of the child population in the Poltava region remains approximately at the same level, moderately higher than the national level. At the same time, the rate of primary disability tends to increase. Speaking about the dynamics of primary disability, a decrease in the ranking position in the national ranking is noted, and the indicator becomes lower than the national one.

It was determined that both in the Poltava region and in Ukraine in the structure of disability and primary disability, the specific weight of the male population is greater than that of the female population. At the same time, there is an increase in

the specific weight of boys and a decrease in girls.

The main causes of disability in the Poltava region are congenital anomalies, mental and behavioral disorders, and diseases of the endocrine system. In addition, there is a gradual increase in mental illnesses. In the structure of disability, the first position is occupied by mental disorders, and during the period under study, there is a tendency to increase, and in the second position, in the Poltava region, in contrast to Ukraine, there are endocrine problems.

Based on such a picture, it can be concluded that in order to improve children's health, attention should be paid to the psychological health of children and the preventive component of risk factors should be strengthened.

**PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Based on the obtained data, in further research, attention should be paid to the study of the problems of the formation of children's psychological health and the identification of risk factors for somatic, and first of all, endocrine diseases.

**CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

The authors declare no conflict of interest.

**FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

None.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ**

The author confirms sole responsibility for the following: study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, and manuscript preparation.

**REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Koshlyak MA. Problema zberezhennia ta zmitsnennia zdorovia ditei: istoryko-pedahohichni dyskurs. [The problem of preserving and strengthening children's health: a historical and pedagogical discourse]. *Naukovi zapysky. Seriya: Pedahohichni nauky*. 2022;206:146-150. <https://doi.org/10.36550/2415-7988-2022-1-206-146-150>.
2. Rudkovska OV. Shliakhy zberezhennia psykhologichnoho zdorovia ditei v umovakh viiny. [Ways of preserving children's psychological health in wartime conditions.] *Psykhichne zdorovia osobystosti u kryzovomu suspilstvi: zbirnyk materialiv VII Vseukrainskoi naukovopraktychnoi konferentsii (28 zhovtnia 2022 roku)*. Lviv, 2022. pp. 299-304. [https://dspace.lvduvs.edu.ua/bitstream/123456789/0/5051/1/28\\_10\\_2022.pdf#page=299](https://dspace.lvduvs.edu.ua/bitstream/123456789/0/5051/1/28_10_2022.pdf#page=299).
3. Krivich IP, Chumak YuYu, Guseva GM. Suchasnyi stan zdorovia naseleння Ukrainy. [Current state of health of the population of Ukraine.]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2021;3(100):4-12. <https://doi.org/10.32402/dovkil2021.03.004>.
4. Antypkin Yu H, Volosovets OP, Maidannyk VH et al. Stan zdorovia dytiachoho naseleння—maibutnie krainy (chastyna 2). [The state of health of the child population—the future of the country (part 2)]. *Zdorovia dytyny*. 2018;13(2):142-152. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546>.
5. Sokol KM, Podrihalo LV, Podrihalo OO. Alhorytm doslidzhennia kharchovoi povedinky dytiachoho naseleння. [Algorithm for the study of eating behavior of the children's population.] *Hromadske zdorovia v Ukraini: problemy ta sposoby yikh vyrishennia: materialy IV naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu z nahody 90-richchia vid dnia narodzhennia N.O. Halichevoi (1931–2017), vydatnoho sotsial-hihienista, zaviduvacha kafedry sotsialnoi medytsyny, orhanizatsii ta ekonomiky okhorony zdorovia Kharkivskoho derzhavnoho medychnoho universytetu*. Kharkiv, 2021. PP.59-61.
6. Pro skhvalennia Kontseptsii Derzhavnoi sotsialnoi prohramy ozdorovlennia ta vidpochynku ditei na period do 2025 roku: Rozporiadzhennia Kabinetu ministriv Ukrainy vid 26 travnia 2021 r. № 524-p. [On the approval of the Concept of the State Social Program for Children's Health and Recreation for the period until 2025: Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of May 26, 2021 No. 524-p]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/524-2021-%D1%80#Text>.
7. Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020 Jan 16;9:F1000 Faculty Rev-22. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>.
8. Simkiss DE, Blackburn CM, Mukoro FO, Read JM, Spencer NJ. Childhood disability and socio-economic circumstances in low and middle income countries: systematic review. *BMC Pediatr*. 2011 Dec 21;11:119. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-119>.
9. Chatzitheochari S, Velthuis S, Connelly R. Childhood disability, social class and social mobility: A neglected relationship. *Br J Sociol*. 2022 Dec;73(5):959-966. <https://doi.org/10.1111/1468-4446.12974>.
10. Kuznetsova LI, Brychuk MS, Zaiats LM. Orhanizatsiia fizkulturno-ozdorovchoi roboty ditei z invalidnistiu. [Organization of physical culture and health work for children with disabilities]. *Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University*. 2019;4(112):70-75.
11. Bickenbach JE, Cieza A, Sabariego C. Disability and Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan;13(1):123. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010123>.

12. Slabkyi HO, Myroniuk IS, Koshelia II, Dudnyk SV. Medyko-demografichna sytuatsiia yak hlobalna problema hromadskoho zdorovia Ukrainy [Medico-demographic situation as a global public

health problem of Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2019;3(81):62-72.

**Received 29.08.2023**

**Accepted 03.09.2023**

**Одержано 29.08.2023**

**Затверджено до друку 03.09.2023**

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Khorosh Maksym Viktorovitch**, Candidate of medical science, Associate Professor of the Department of Public Health with Medical and Labor Examination of PSMU, Poltava, Ukraine.

ORCID: 0000-0002-2083-1333

E-mail: [indarion0@gmail.com](mailto:indarion0@gmail.com),

Phone: +38-096-538-70-40

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Sreedevi S, Krishna G. Coinfection of Dengue and Chikungunya viruses: a serological study in a tertiary care hospital in Warangal, Telangana, India. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):282-290  
**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):282-290](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):282-290)

## ABSTRACT

S. Sreedevi  
Gudikandula Krishna

*Virus Research and Diagnostic Laboratory, Kakatiya Medical College, Warangal, Telangana, India*

## COINFECTION OF DENGUE AND CHIKUNGUNYA VIRUSES: A SEROLOGICAL STUDY IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN WARANGAL, TELANGANA, INDIA

**Background:** All around India, Dengue and Chikungunya (CHIK) diseases seem to be rising. *Aedes aegypti* mosquitoes frequently transmit the CHIK virus and Dengue virus (DENV). Both viruses can spread together in regions where they cocirculate.

**Objectives:** The objective of the current investigation is to determine the seroprevalence of coinfection with Dengue and Chikungunya.

**Methods:** The present study was conducted at the Virus Research and Diagnostic Laboratory, Kakatiya Medical College, Warangal, Telangana, India, from January to December 2022. The district health authority and the admitted cases provided the samples. The patients had symptoms typical of CHIK and DEN infections, including high fever (>39°C), chills, rashes, joint pain, joint swelling, nausea, and headache, myalgia, and pain behind the eyes.

**Results:** Between January 2022 and December 2022, a total of 4892, 3344, and 2103 hospitalised patients underwent serological testing for the Dengue virus (DENV), the Chikungunya virus (CHIKV), and both Dengue and Chikungunya virus for co-infection, respectively. IgM Capture ELISA was used for all tests. 153 (7.8%) of the cases had both Dengue virus (DENV) and Chikungunya virus IgM positivity. (CHIKV). Dengue virus (DENV) mono-infection, or 703 (14.3%), denotes the presence of Dengue virus. 313 (9.3%) individuals tested positive for the Chikungunya virus, or mono-infected with the virus (CHIKV). Chikungunya IgM, Dengue IgM, and Co-infection

**Conclusion:** Dengue and Chikungunya virus co-infections are clinically more serious than a single infection. However, in endemic regions, particularly during the monsoon season, clinically suspected cases should be tested for both viruses. To

determine the severity and clinical result of co-infection, more thorough investigations are needed to analyse the pathophysiology and complications of co-infection.

**Keywords:** Coinfection, Dengue, Chikungunya, ELISA.

**Corresponding author:** S. Sreedevi, Virus Research and Diagnostic Laboratory, Kakatiya Medical College, Warangal, Telangana, India

e-mail: [drsreedevivrdl@gmail.com](mailto:drsreedevivrdl@gmail.com)

## INTRODUCTION / BCTVII

Dengue virus (DENV) causes dengue, an important neglected tropical disease, and belongs to the family Flaviviridae, genus Flavivirus [1]. More importantly, it has been categorized as a “neglected tropical disease” [2]. They are both single-stranded, positive-sense RNA viruses called Dengue virus (DENV) and Chikungunya virus (CHIKV). DENV is a member of the genus Flavivirus, which has 5 recognised serotypes, and the family Flaviviridae. (DENV1–5). There are three recognised strains of the Togaviridae family member CHIKV (Asian-West African; East-Central; South African) [3]. Temperature, humidity, and rainfall are examples of environmental variables that may have an impact on the vector mosquito population. contribute to the rise in cases of dengue. Additionally, socioeconomic variables like age, sex, and race/ethnicity have been linked to a risk of DENV infections [4].

Each virus genome will be approximately 11 kb in length [5], three structural genes (C, prM, and E) encodes the DENV and seven non-structural (NS1, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5) proteins [6]. Three structural genes (C, E1, and E2) encodes CHIKV and four nonstructural (nsP1–4) proteins [3]. Both DENV and CHICKV are arthropod-borne viruses (arboviruses) sharing a common vector: mosquitos of the *Aedes* genus, specifically *A. aegypti* and *A. albopictus* [7]. Dengue is divided into two categories by WHO: Dengue (with or without warning signs) and severe Dengue [8]. Dengue has been known to exist in India for more than two centuries, but in recent years, the disease's epidemiology has undergone a significant transformation, with larger and more regular outbreaks being documented in both urban and rural areas. [9–11]. The co-circulation of four Dengue serotypes was first observed in Delhi in 2003, and despite a lack of regular virologic surveillance, each serotype has since been isolated from separate outbreaks in different countries [12–13]. Although there has been an increase in the

proportion of severe cases, the majority of instances of the disease are still non-severe [14]. There is also doubt about the true disease burden, despite recent research findings that Dengue is likely to occur across the majority of the Indian subcontinent [15–16] and that only a small percentage of clinically evident cases are diagnosed and reported [17]. The amount of transmission at the population level has not been extensively studied in epidemiological investigations. The first Chikungunya outbreaks in India occurred in 1963, and further outbreaks occurred in a number of Indian states throughout the 1960s and early 1970s [18]. After appearing to have been absent for more than 30 years, the disease returned to Andhra Pradesh in late 2005. Throughout 2006, it expanded to other states in central and southern India. Observation based on emergency clinic reports for illnesses like Dengue and Chikungunya, where the extent of asymptomatic and mild infections varies, can be misleading and may not reflect the true degree of transmission.

Multiple outbreaks of Dengue have been reported throughout the country. As per the National Vector Borne Disease Control Programme (NVBDCP), by October 2022, >0.7 million (including 0.2 million in 2018–19) DENV and 58,000 (including 22,000 in 2018–19) CHKIV cases were documented in India [19–20].

Additionally, it is often impossible to differentiate between dengue, Chikungunya, and other febrile illnesses without a sufficient amount of serologic and virologic tests. As a result, observational data may be dependent on significant revealing predispositions in environments where such tests are not standard procedure. Seroprevalence investigations are anticipated to accurately assess and describe the level of transmission in such situations.

Both viruses circulate in similar geographic regions. In non-endemic regions, travel-related infections are a significant thought for patients with a new travel history who present with fever.

Simultaneous disease with both infections, sent from either two different mosquitos or one dually tainted mosquito, is possible. For DENV, transmission has also been accounted for to happen by means of contaminated blood items, organ donation, and prenatal and/ or perinatal vertical transmission.

This study sought to ascertain the seroprevalence of acute Dengue and Chikungunya virus infections, as well as their co-infection, among patients presenting with clinical symptoms in Warangal, Telangana India because there is a lack of information about the co-infection of DENV and CHIKV in this area.

#### Material and Methods

The study was carried out in Viral Research and Diagnostic Laboratory (VRDL) Kakatiya Medical College, Warangal, Telangana. The district health authority and the admitted cases provided the samples. The patients had symptoms typical of CHIK and DEN infections, including high fever (>39°C), chills, rashes, joint pain, joint swelling, nausea, and headache, myalgia, and pain behind the eyes. Only those patients who tested positive for CHIKV and in whom the primary cause of stomach discomfort was DENV infection experienced severe arthralgia and joint edema. Laboratory request forms contain information about the patient's demographics, medical history, and pertinent clinical investigations (haematological and biochemical). A simple vacutainer was used to collect 5 ml of blood that was drawn aseptically by venipuncture, left to clot at room temperature, and then centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm. After centrifugation, the separated sera were aliquoted into sterile 1.5 ml storage vials. To identify the existence of immunoglobulin M (IgM) antibodies against CHIK, DENV, and co-infection independently, all samples underwent an ELISA test (enzyme-linked immunosorbent assay). IgM Catch ELISA Manufacturer: National Institute of Virology, Pune performed each test. A specific IgM Catch ELISA for both infections—Chikungunya and dengue—was used to define coinfection. For further treatment and the implementation of preventive measures, online reports of the results were sent to the relevant District and State health authorities on a daily, weekly, and monthly basis in the format of the Integrated Disease Surveillance Project (IDSP). All the data was also uploaded to the National Institute of Epidemiology (NIE) portal.

The entire data were entered and cleaned in MS

Excel before its statistical analysis. All the results are shown in tabular and graphical format.

#### Results

During January 2022 and December 2022, a total of 4892, 3344, and 2103 hospitalised patients underwent serological testing for the Dengue virus (DENV), the Chikungunya virus (CHIKV), and both Dengue and Chikungunya virus for co-infection, respectively. IgM Capture ELISA was used for all tests. 153 (7.8%) of the cases had both Dengue virus (DENV) and Chikungunya virus IgM positivity. (CHIKV). Dengue virus (DENV) mono-infection, or 703 (14.3%), denotes the presence of Dengue virus. 313 (9.3%) individuals tested positive for the Chikungunya virus, or mono-infected with the virus (CHIKV). Results of Chikungunya, Dengue, and Co infections are displayed in Figure 1. In Dengue majority of the cases were from the age group of 0–10 years (26.95%) followed by 11–20 years (17.40%). In case of Chikungunya majority of the cases were from the age group of 0–10 years (32.69%) followed by 11–20 years (23.45%) Figure 2 and 3. In Dengue a seasonal peak was seen in the months of August to December. In case of Chikungunya seasonal peak was seen in the months of August to December. Of the total number of affected cases, in Dengue 2109(50.34%) were males and 2080 (49.65) % were females. In case of Chikungunya of the total number of affected cases 1801 (59.41%) were males and 1901 (62.71) % were females.

#### Discussion

Dengue virus (DENV) and Chikungunya virus are mostly spread by the mosquito species *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. (CHIKV). Both viruses can spread infection to vulnerable people as co-infections following a mosquito bite since they are frequently present in the insect at the same time. Because the two diseases are hard to distinguish from one another, their symptoms frequently overlap. Common clinical manifestations of Dengue and Chikungunya viral infections include high-grade fever, headache, nausea, rashes, and bodily pain. The most noticeable symptom of Chikungunya infection is the excruciating joint pain, which can occasionally last for several months to a year. The neurological and ocular symptoms of a severe Chikungunya virus infection. Thus, while Dengue fever can cause serious consequences, including death, Chikungunya viral infection is typically not lethal. Therefore, a sickness with overlapping symptoms could develop as a result of co-infection with the two viruses.



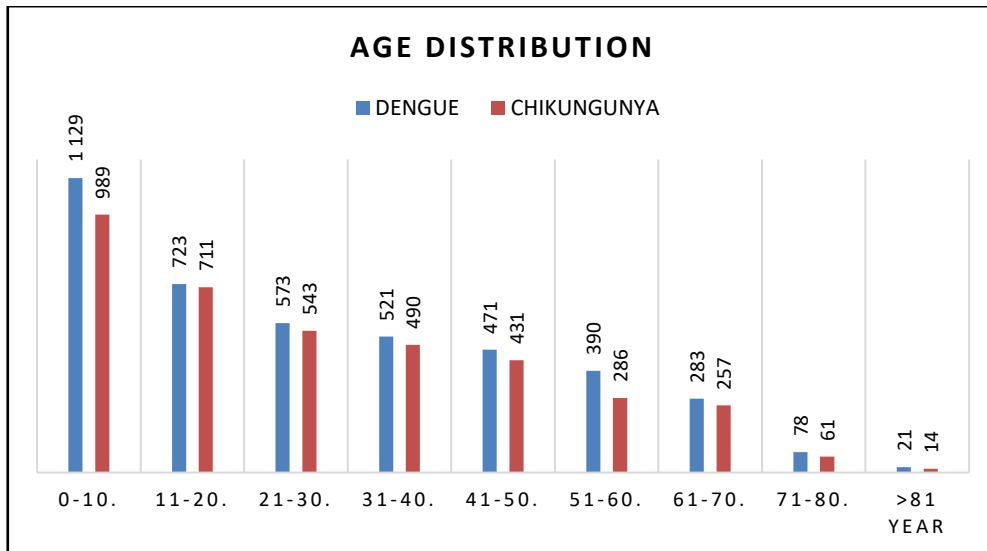


Figure 1 – Distribution by age wise of the Dengue and Chikungunya IgM positive cases

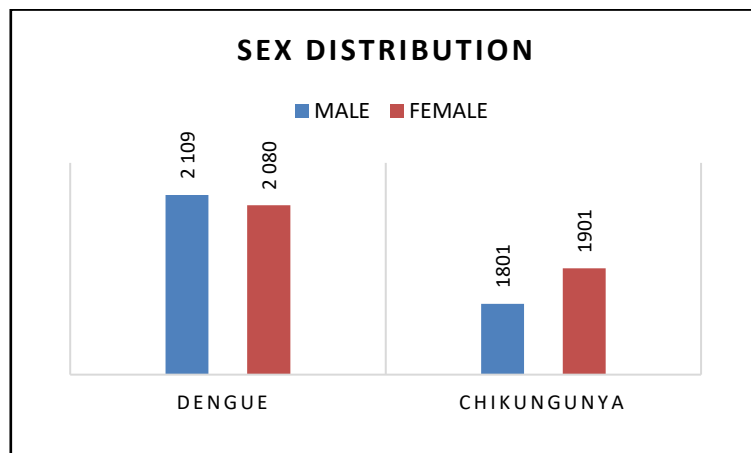


Figure 2 – Sex distribution of dual IgM positive cases

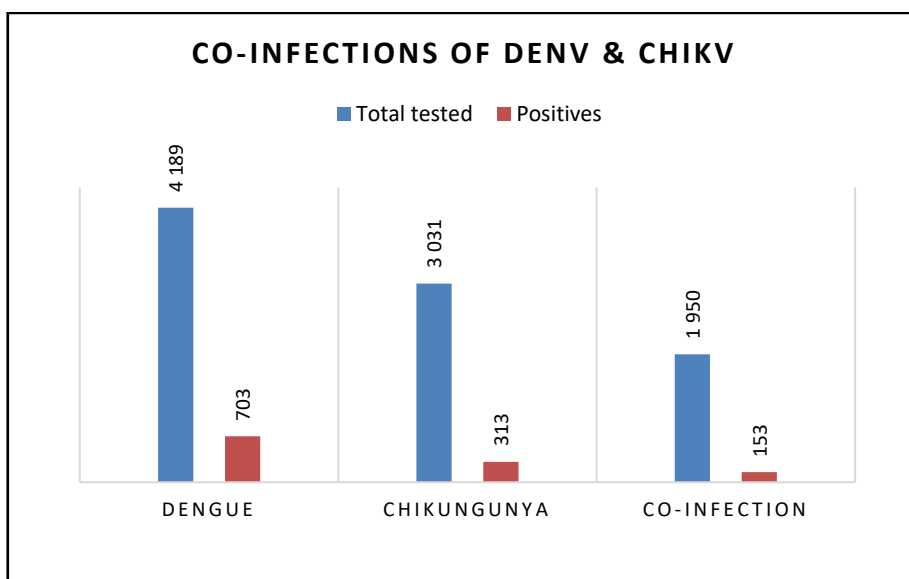


Figure 3 – Represents the Co infection of DENV and CHIKV

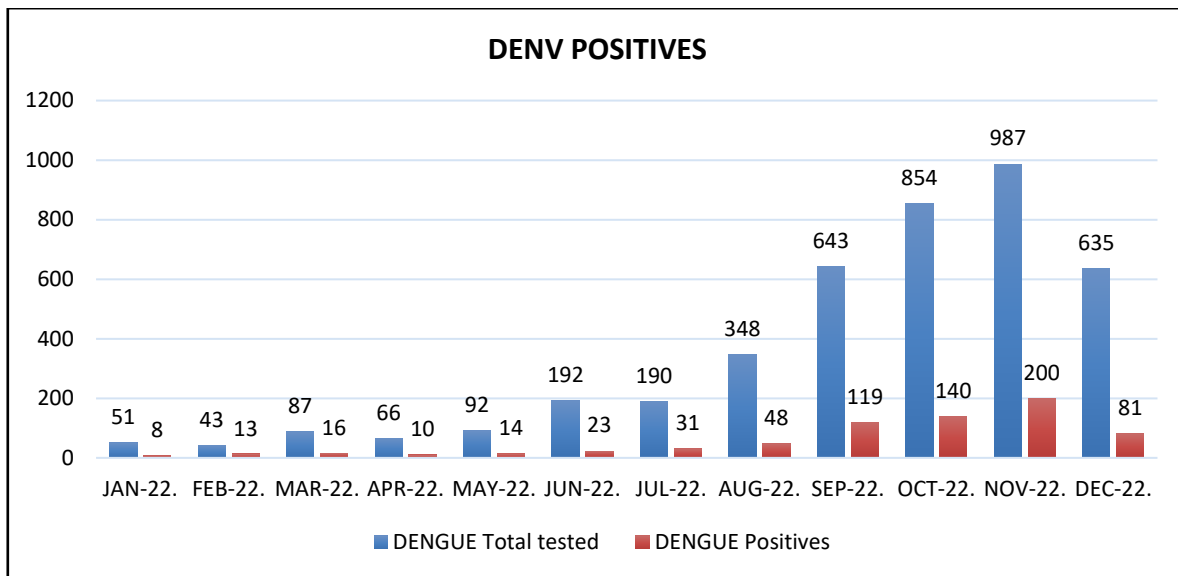


Figure 4 – Represents the Monthly distribution of Dengue, IgM positive cases

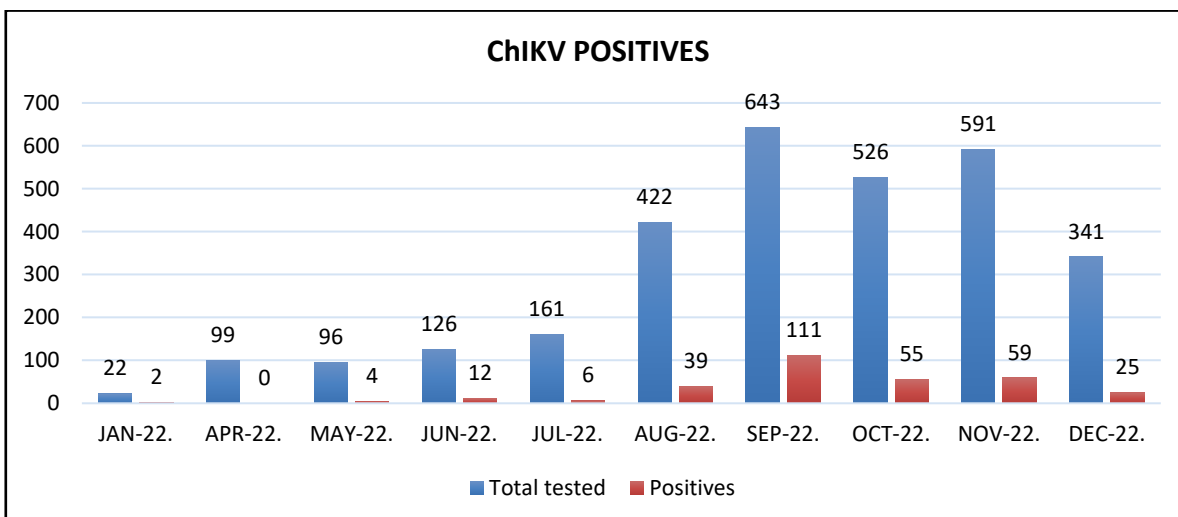


Figure 5 – Represents the Monthly distribution of Chikungunya IgM positive cases

IgM Capture ELISA was used for all tests. 153 (7.8%) of the cases had both Dengue virus (DENV) and Chikungunya virus IgM positivity. (CHIKV). Dengue virus (DENV) monoinfection, or 703 (14.3%), denotes the presence of Dengue virus. 313 (9.3%) individuals tested positive for the Chikungunya virus, or mono-infected with the virus (CHIKV). In another similar study conducted by Bodani et al 2023 DENV cases (79.5%) were more outnumbered than CHIKV (5.7%), and the co-infection of DENV-CHIKV was 1.4%. Another similar studies were reported from North-west, North, North-East, and central India. A comparison of these studies is given in Table 1.

The number of cases rises during and after the monsoon season because higher humidity extends

mosquito life spans and warmer temperatures reduce extrinsic incubation time [29]. Previous research from India had noted a rise in cases throughout the monsoon season, with the biggest numbers occurring in various months [30–32]. In this study, the peak monsoon month for Dengue was November. In this study, the peak monsoon month for Chikungunya was September. Compared to 2.7% in a study by Kalawat et al., co-infection with Dengue and Chikungunya was discovered in 7.84% of cases in our investigation [33]. A Similar study conducted by Singh et al 2018 [34] in their study November was peak among the monsoon months. The number of instances increased from August to December while decreasing from January to June. Most studies observed this type of seasonal change because

Table 1 – Comparison of different North, northeast, and central India studies on DENV, CHIKV, and co-infection

Studies	DENV (%)	CHIKV (%)	Co-infection (%)
Kaur et al. [21]	68.9	34.0	9.5
Raina et al. [22]	7.8	0.6	6.2
Hisamuddin et al. [23]	40.0	40.0	9.0
Singh et al. [24]	84.2	4.9	10.7
Zelaya et al. [25]	49.0	29.0	10.0
Chahar et al. [26]	69.5	24.6	8.6
Prasad et al. [27]	75.0	6.0	19.0
Shrinet et al. [28]	20.7	28.3	22.6
Present Study	14.3	9.3	7.8

during the beginning of the rainy season, when infected vector mosquitoes are more prevalent because higher humidity lengthens their life span and higher temperatures decrease the extrinsic incubation time, transmission intensifies. The age range 0–10 years was the most afflicted, while older adults >81 years had a reduced incidence of cases in our study. Males were more likely to contract Dengue than females, although females were more likely to contract Chikungunya. This study's primary objective is to compare the serological results of Dengue and Chikungunya cases to those from earlier reference studies. A similar study was conducted by Bodani et al 2023

### CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Dengue and Chikungunya virus co-infections are clinically more serious than a single infection. However, in endemic regions, particularly during the monsoon season, clinically suspected cases should be tested for both viruses. To determine the severity and clinical result of co-infection, more

in case of gender distribution the male female ratio was higher in Clusters 1 and 4. Males have outnumbered females [35]. Another similar study by Oscar M. Vidal was done in 2020, in which Males were more likely to contract Dengue than females, although females were more likely to contract Chikungunya [36]. Many recent studies reported coinfection is associated with clinically severe disease leading to high mortality compared with Mon infection [37]. Therefore, further studies involving larger sample sizes in endemic areas are needed to better understand the clinical and biochemical profile in dual viral infections.

thorough investigations are needed to analyse the pathophysiology and complications of co-infection. This would make it easier to determine the true cost of coinfection with Dengue and Chikungunya. Effective and timely management can help predict epidemics and contain them.

### PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

In order to effectively manage Dengue vector mosquitoes, it is necessary to use chemical, biological, and ecological methods of management. To slow the spread of Dengue, focus on areas where people and mosquitoes come into close contact with one another. It has been demonstrated that the number of people infected with Dengue virus may be decreased through the use of insecticide-treated curtains and novel mosquito traps. Surveillance is an additional constituent for the prevention of dengue, as it furnishes the requisite data for

evaluating the level of risk and directing the programme. The gathering of information concerning the DENV serotypes or genetic sequences of people who are infected with the virus, as well as the association between mild or severe illness either as a result of a primary infection or a secondary infection and the prevalent serotype in areas experiencing an epidemic, is necessary to forecast the epidemiological trends. Chikungunya outbreaks are notoriously difficult to forecast, both in terms of whether or not they will

happen and when they will. Although the development of new Chikungunya vaccines appears promising for controlling the disease, several hindrances must be overcome before they can be commercialised. The rapid proliferation of dengue, Chikungunya, and Zika viruses in recent times underscores the pressing necessity to

discover scalable and economical methods for controlling *Aedes aegypti*. The widespread emergence of DENV and exponential increase in CHIK cases warrant the need for more effective surveillance to monitor the spread of these deadly arboviruses so that timely control strategies can be implemented.

#### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

The authors declare no conflict of interest.

#### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Under the Viral Research and Diagnostic Laboratory Project, funding was provided by the Department of Health Research (DHR), the Ministry of Health and Family Welfare, and ICMR.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

All authors substantively contributed to the drafting of the initial and revised versions of this paper. They take full responsibility for the integrity of all aspects of the work.

#### REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tun MM, Kyaw AK, Nabeshima T, Dumre SP, Soe AM, Nwe KM, Myaing SS, Lwin EP, Win YT, Inoue S, Takamatsu Y. Coinfection and circulation of chikungunya virus and dengue virus in pediatric patients in Myanmar, 2019. *Microbes and Infection*. 2023 Apr 6;105:129.
2. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*. 2021;67(10):687–702.
3. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordin L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013 Jul 1;36(3):211–7.
4. Farias PC, Pastor AF, Gonçalves JP, do Nascimento ID, de Souza Ferraz ES, Lopes TR, do Carmo RF, Côelho MR, Silva Júnior JV. Epidemiological profile of arboviruses in two different scenarios: dengue circulation vs. dengue, chikungunya and Zika co-circulation. *BMC Infectious Diseases*. 2023 Dec;23(1):1-0.
5. Sudeep AB, Parashar D. Chikungunya: an overview. *Journal of biosciences*. 2008 Nov;33:443-9.
6. Tang KF, Ooi EE. Diagnosis of dengue: an update. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012 Aug 1;10(8):895-907.
7. Chen LH, Wilson ME. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Current opinion in infectious diseases*. 2010 Oct 1;23(5):438-44.
8. Dengue and severe dengue n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
9. Gunasekaran P, Kaveri K, Mohana S, Arunagiri K, Babu BS, Priya PP, Kiruba R, Kumar VS, Sheriff AK. Dengue disease status in Chennai (2006-2008): A retrospective analysis. *The Indian journal of medical research*. 2011 Mar;133(3):322.
10. Vijayakumar TS, Chandy S, Sathish N, Abraham M, Abraham P, Sridharan G. Is dengue emerging as a major public health problem. *Indian J Med Res*. 2005 Feb 1;121(2):100-7.
11. Chaturvedi UC, Nagar R. Dengue and dengue haemorrhagic fever: Indian perspective. *Journal of biosciences*. 2008 Nov;33:429-41.
12. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504-7.
13. Shepard DS, Halasa YA, Tyagi BK, Adhish SV, Nandan D, Karthiga KS, Chellaswamy V, Gaba M, Arora NK, INCLEN Study Group. Economic and disease burden of dengue illness in India. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014 Dec 12;91(6):1235.
14. Bhaskar ME, Moorthy S, Kumar NS, Arthur P. Dengue haemorrhagic fever among adults—An observational study in Chennai, south India. *The Indian journal of medical research*. 2010 Dec;132(6):738.
15. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N. *New England J. Med*. 2012;366:1423-32.
16. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504-7.
17. Shepard DS, Halasa YA, Tyagi BK, Adhish SV, Nandan D, Karthiga KS, Chellaswamy V, Gaba M, Arora NK, INCLEN Study Group. Economic and disease burden of dengue illness in India. *The*

- American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014 Dec 12;91(6):1235.
18. Kalantri SP, Joshi R, Riley LW. Chikungunya epidemic: an Indian perspective. *National Medical Journal of India*. 2006 Nov 1;19(6):315.
  19. NVBDCP, DENGUE/DHF situation in India: national center for vector borne diseases control (NCVBDC). <https://nvbdc.gov.in/index4.php?lang=1&level=0&linkid=431&lid=3715>, 2022 (accessed January 6, 2023).
  20. NVBDCP, Chikungunya situation in India: national center for vector borne diseases control (NCVBDC). <https://nvbdc.gov.in/index4.php?lang=1&level=0&linkid=486&lid=3765>, 2022
  21. Kaur M, Singh K, Sidhu SK, Devi P, Kaur M, Soneja S, Singh N. Coinfection of chikungunya and dengue viruses: A serological study from North Western region of Punjab, India. *Journal of laboratory physicians*. 2018 Oct;10(04):443-7.
  22. Raina S, Raina R, Agarwala N, Raina S, Sharma R. Coinfections as an aetiology of acute undifferentiated febrile illness among adult patients in the sub-Himalayan region of north India. *Journal of vector borne diseases*. 2018 Apr 1;55(2):130-136.
  23. Hisamuddin M, Tazeen A, Abdullah M, Islamuddin M, Parveen N, Islam A, Faizan MI, Hamza A, Naqvi IH, Verma HN, Malik A. Co-circulation of Chikungunya and Dengue viruses in Dengue endemic region of New Delhi, India during 2016. *Epidemiology & Infection*. 2018 Oct;146(13):1642-53.
  24. Singh J, Dinkar A, Singh RG, Siddiqui MS, Sinha N, Singh SK. Clinical profile of dengue fever and coinfection with chikungunya. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2018 Jul;30(3):158.
  25. Zelaya H, Villena J, Lopez AG, Alvarez S, Agüero G. Modulation of the inflammation–coagulation interaction during pneumococcal pneumonia by immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505: Role of Toll-like receptor 2. *Microbiology and immunology*. 2014 Jul;58(7):416-26.
  26. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerging infectious diseases*. 2009 Jul;15(7):1077.
  27. Prasad AK, Phukan AC, Barman B. A study on viral haemorrhagic fever due to dengue, chikungunya and Crimean Congo haemorrhagic fever virus among patients attending tertiary care hospital in North East India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2022 Jan 1;40(1):68-73.
  28. Shrinet J, Shastri JS, Gaind R, Bhavesh NS, Sunil S. Serum metabolomics analysis of patients with chikungunya and dengue mono/co-infections reveals distinct metabolite signatures in the three disease conditions. *Scientific Reports*. 2016 Nov 15;6(1):36833.
  29. Chang SF, Su CL, Shu PY, Yang CF, Liao TL, Cheng CH, Hu HC, Huang JH. Concurrent isolation of chikungunya virus and dengue virus from a patient with coinfection resulting from a trip to Singapore. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010 Dec;48(12):4586-9.
  30. Dinkar A, Singh J, Prakash P, Das A, Nath G. Hidden burden of chikungunya in North India; a prospective study in a tertiary care centre. *Journal of Infection and Public Health*. 2018 Jul 1;11(4):586-91.
  31. Singh J, Dinkar A, Gupta KK, Singh AK, Kumar S, Himanshu D. Dengue encephalitis with acute intracerebral infarction and facial palsy; a rare presentation. *Infection*. 2010;58:581-4.
  32. Taraphdar D, Sarkar A, Mukhopadhyay BB, Chatterjee S. A comparative study of clinical features between monotypic and dual infection cases with Chikungunya virus and dengue virus in West Bengal, India. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012 Apr 4;86(4):720.
  33. Kalawat U, Sharma K, Reddy S. Prevalence of dengue and chikungunya fever and their coinfection. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2011 Oct 1;54(4):844-6.
  34. Singh J, Dinkar A, Singh RG, Siddiqui MS, Sinha N, Singh SK. Clinical profile of dengue fever and coinfection with chikungunya. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2018 Jul;30(3):158-164.
  35. Badoni G, Gupta PK, Gupta P, Kaistha N, Mathuria YP, Pai MO, Kant R. Dengue-chikungunya infection in the tertiary care hospital of northern India: Cross-sectional latent class cluster analysis in viral infection. *Heliyon*. Feb 23;9(3): e14019.
  36. Vidal OM, Acosta-Reyes J, Padilla J, Navarro-Lechuga E, Bravo E, Viasus D, Arcos-Burgos M, Velez JI. Chikungunya outbreak (2015) in the Colombian Caribbean: Latent classes and gender differences in virus infection. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020 Jun 3;14(6):e0008281.
  37. Dinkar A, Singh J, Prakash P, Das A, Nath G. Hidden burden of chikungunya in North India; a prospective study in a tertiary care centre. *Journal of Infection and Public Health*. 2018 Jul 1;11(4):586-91.

Received 09.05.2023

Accepted 25.06.2023

Одержано 09.05.2023

Затверджено до друку 25.06.2023

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**S. Sreedevi**

Professor

Virus Research and Diagnostic Laboratory,

Kakatiya Medical College,

Warangal, Telangana, India

Email: [drsreedevivrdl@gmail.com](mailto:drsreedevivrdl@gmail.com)

**Gudikandula Krishna**

Scientist - B

Virus Research and Diagnostic Laboratory,

Kakatiya Medical College,

Warangal, Telangana, India

Corresponding author: Email: [krishnanano5@gmail.com](mailto:krishnanano5@gmail.com)

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Sluchevska O, Pavlenko O, Mochalov Iu, Heley N. [Analysis of periodontal tissue status over time during the local treatment of patients with generalized periodontitis]. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):291-301

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):291-301](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):291-301)

## ABSTRACT

**Olena Sluchevska**

*Department of Dentistry, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine*

**Oleksiy Pavlenko**

<https://orcid.org/0000-0003-2097-4286>  
*Department of Dentistry, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine*

**Iurii Mochalov**

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>  
*Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

**Nazariy Heley**

<https://orcid.org/0000-0002-7437-6874>  
*Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

## ANALYSIS OF PERIODONTAL TISSUE STATUS OVER TIME DURING THE LOCAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

**The objectives of the study** was to evaluate the changes in the special indicators of periodontal tissue damage during the local treatment among patients with generalized periodontitis.

**Materials and methods.** At private medical institution specialized in periodontal treatment, 30 patients (15 men and 15 women, aged  $40.23 \pm 8.76$  years ( $M = 39.00$ )) with generalized periodontitis were treated according to the standard treatment protocol. Protocol included ultrasonic removal of tartar and other dental sediments, segmental subgingival scaling, air-abrasive polishing and giving recommendations on hygienic care of the oral cavity. All patients obtained the control of the maximum depth of periodontal pockets, the level of the indices of PMA, CPITN and Green–Vermilion (OHI-S) on at the start of treatment, after 6 months and one year later during follow-up.

**Results.** Periodical observation and clinical examination showed a partial restoration of the marginal periodontium (gingival) attachment among patients – that was observed by periodontal pocket depth decrease from  $9.60 \pm 2.07$  ( $M = 10.00$ ) mm to  $7.23 \pm 1.40$  ( $M = 7.00$ ) mm after 6 months, and to  $4.98 \pm 0.88$  ( $M = 5.00$ ) mm a year after the start of treatment. The reduction of the indicator was  $4.63 \pm 1.43$  ( $M = 4.50$ ) mm. Among males recovery took place more intensively which was statistically significant. Initially, PMA index level was  $66.38 \pm 13.71$  ( $M = 67.50$ )%, six months later –  $32.63 \pm 7.48$  ( $M = 32.50$ )%. A year later –  $28.90 \pm 8.10$  ( $M = 28.00$ )%. The reduction of the PMA index was  $37.48 \pm 9.05$  ( $M = 37.00$ )%. At the end of the observation period, the reduction in the level of periodontal tissue inflammation among males was 1.2 times more intense than among females which was statistically significant to. At the beginning of observation, the CPITN index was  $5.21 \pm 0.95$

(M = 5.00) with a range of 3.30 to 6.90. After six months –  $2.63 \pm 0.69$  (M = 2.40), after a year –  $2.63 \pm 0.71$  (M = 2.55). Reduction of the CPITN index was  $2.59 \pm 0.48$  (M = 2.50), no gender difference was found. At the beginning of the observation, the OHI-S level was  $4.40 \pm 0.54$  (M = 4.45) and the range was from 3.00 to 5.60. Six months later –  $1.80 \pm 0.40$  (M = 1.80), one year later –  $1.79 \pm 0.41$  (M = 1.80). The index reduction was  $2.62 \pm 0.48$  (M = 2.45), no differences were found among patients of different sexes.

**Conclusions.** The obtained data indicate uneven effectiveness of local treatment of generalized periodontitis, which includes influence on local factors of disease development. The results suggest a faster recovery of the attachment of the marginal periodontium and a decrease in the intensity of inflammation among male patients and the probable presence of higher physiological reserves of periodontal tissue repair.

**Key words:** dentistry, periodontium, inflammation, treatment, changes over time.

**Corresponding author:** Iurii Mochalov, Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: [yuriv.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriv.mochalov@uzhnu.edu.ua)

## РЕЗЮМЕ

**Олена Случевська**

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

**Олексій Павленко**

<https://orcid.org/0000-0003-2097-4286>

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

**Юрій Мочалов**

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

**Назарій Гелей**

<https://orcid.org/0000-0002-7437-6874>

Кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

## АНАЛІЗ СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТУ В ДИНАМІЦІ ПІД ЧАС МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

**Мета дослідження:** оцінити динаміку окремих показників ураження тканин пародонту під час місцевого лікування пацієнтів, які страждають на генералізований пародонтит.

**Матеріали та методи.** На базі спеціалізованого на пародонтологічному лікуванні приватного медичного закладу було проведено лікування 30 пацієнтів (15 чоловіків та 15 жінок, віком  $40,23 \pm 8,76$  року (M = 39,00) з генералізованим пародонтитом за стандартною схемою, яка включала в себе ультразвукове зняття зубних нашарувань, посегментний під'яснений скейлінг, повітряно-абразивне полірування та надання рекомендацій щодо гігієнічного догляду за порожниною рота. У всіх пацієнтів було проведено контроль максимальної глибини пародонтальних кишень, рівня індексів ПМА, визначено CPITN та Грін–Вермільона (ОHI-S) на початку лікування, через 6 міс та через рік.

**Результати.** Спостерігалось часткове відновлення прикріплення маргінального пародонту у вигляді зменшення середньої максимальної глибини пародонтальних кишень із  $9,60 \pm 2,07$  (M = 10,00) мм до  $7,23 \pm 1,40$  (M = 7,00) мм через 6 місяців, і до  $4,98 \pm 0,88$  (M = 5,00) мм через рік після початку лікування. Редукція показника становила  $4,63 \pm 1,43$  (M = 4,50) мм. У чоловіків відновлення проходило більш інтенсивно, що було статистично вірогідно. Первинно, ПМА складав  $66,38 \pm 13,71$  (M = 67,50) %, через пів року –  $32,63 \pm 7,48$  (M = 32,50) %. Через рік –  $28,90 \pm 8,10$  (M = 28,00) %. Редукція показника становила  $37,48 \pm 9,05$  (M = 37,00) %. В кінці періоду спостереження зниження рівня запалення тканин пародонту у



чоловіків було в 1,2 раза інтенсивнішим, що було статистично вірогідно. СРІТН на початку спостереження дорівнював  $5,21 \pm 0,95$  ( $M = 5,00$ ), а діапазон був від 3,30 до 6,90. Через пів року –  $2,63 \pm 0,69$  ( $M = 2,40$ ), через рік –  $2,63 \pm 0,71$  ( $M = 2,55$ ). Редукція індексу СРІТН становила  $2,59 \pm 0,48$  ( $M = 2,50$ ), різниці за статтю не було виявлено. На початку спостереження рівень ОНІ-S був  $4,40 \pm 0,54$  ( $M = 4,45$ ), а діапазон був від 3,00 до 5,60. Через пів року –  $1,80 \pm 0,40$  ( $M = 1,80$ ), через рік –  $1,79 \pm 0,41$  ( $M = 1,80$ ). Редукція індексу становила  $2,62 \pm 0,48$  ( $M = 2,45$ ), відмінностей у пацієнтів різної статі не було виявлено.

**Висновки.** Отримані дані вказують на нерівномірну ефективність місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів, яке включає вплив на місцеві фактори розвитку захворювання. Результати наводять на висновок щодо швидшого відновлення прикріплення маргінального пародонту та зменшення інтенсивності запалення у пацієнтів чоловічої статі та щодо ймовірної наявності вищих фізіологічних резервів репарації тканин пародонту.

**Ключові слова:** стоматологія, пародонт, запалення, лікування, динаміка.

**Автор, відповідальний за листування:** Юрій Мочалов, кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна  
e-mail: [yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua)

## INTRODUCTION / ВСТУП

Хронічні запально-дистрофічні ураження тканин пародонту є широко розповсюдженими захворюваннями в Україні та світі, вони часто призводять до втрати зубів у переважно працездатного населення та можуть відчутно знижувати рівень якості життя у хворих. В епідеміології вони посідають друге місце серед стоматологічних захворювань, майже поряд із карієсом та ускладненнями останнього – вражають понад 85,00 % населення країни. В сучасних умовах хронічний генералізований пародонтит, найпоширеніша у світі пародонтопатія, належить до провідних причин втрати зубів у пацієнтів молодого і працездатного віку, в чому навіть випереджає карієс зубів та його ускладнення [1–4].

За даними ВООЗ, поширеність ознак ураження тканин пародонту (кровоточивість ясен, наявність зубного каменю, пародонтальних кишень глибиною 4–5 мм) в осіб віком 35–44 років досягає 80,00 % і більше, серед населення віком від 45 років понад 95,00 % страждають на захворювання пародонту. Загалом, повністю здоровий пародонт можна виявити тільки у 2,0–10,0 % населення. Інші дослідження показали, що пародонтит важкого ступеня зустрічаються у 5,00–25,00 % дорослого населення, середнього

ступеня – у 30,00–45,00 % і тільки 2,00–8,00 % населення мають здоровий пародонт у віці 35–45 років. Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом найчастіше зустрічаються на клінічному прийомі, особливо в період загострення хвороби [5–10].

На сьогодні загально узгодженою тактикою і стратегією лікування пацієнтів із пародонтитом у світі визнано комплексне лікування. Сучасні концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту передбачають застосування комплексу терапевтичних, ортопедичних, хірургічних і ортодонтичних методів лікування, і доволі часто їх ефективність є сумнівною [1, 3]. Історично, перші методи лікування захворювань пародонту були запропоновані понад 4 тис. років тому, і вони охоплювали видалення рухомих зубів та обробку маргінального пародонту різноманітними субстанціями. Перші спроби видалення зубних нашарувань та намагання зберегти зуби виконувалися близько 1 тис. років тому. Максимально наближені до сучасних принципи обробки коренів зубів із видаленням різних видів зубних нашарувань були розроблені та систематизовані J. M. Riggs в 1876 р. Наступний бурхливий етап розвитку пародонтології відбувся в 40-х роках ХХ століття, коли були

вдосконалені та впроваджені в клінічну практику «резекційні» агресивні методики хірургічного лікування тканин пародонту. На межі 1970–80 рр. відповідно до накопичення відомостей про етіологію і патогенез пародонтопатій в клінічну практику було впроваджено комбіновані методики лікування з елементами етіотропного і патогенетичного, і зазначений напрямок продовжує розроблятися і в наші часи [11–15].

На сьогодні, основною метою лікування при ураженнях тканин пародонту є повне усунення запалення, відновлення нормальної анатомічної структури і фізіологічних функцій тканин. Якщо з огляду на виражений рівень руйнування кісткової тканини цього не вдається досягнути, то метою є стабілізація процесу та створення умов для підтримки гігієни порожнини рота. Також стратегічною ціллю є тривала підтримка досягнутого результату лікування [15]. Цілі лікування досягаються шляхом виконання таких клінічних задач: підтримка задовільної гігієни порожнини рота і створення для цього прийнятних умов; усунення болю; припинення запалення; нормалізація мікробіому; уповільнення резорбції кісткової тканини; зменшення (а в ідеалі – усунення) пародонтальної кишені; зменшення рухливості зуба; відновлення оптимальних оклюзійних співвідношень; відновлення фізіологічного контуру ясенного краю; відновлення м'яких тканин пародонту; запобігання рецидивам запалення і втраті зубів. Редукція клінічних та лабораторних місцевих ознак ураження тканин пародонту може бути віднесена до критеріїв ефективності та успішності лікування, відновлення уражених тканин, а також може бути визначена як ознака комплаєнтності пацієнта до застосованого комплексу лікувальних впливів. Найпростіше таку динаміку можна відстежувати за змінами клінічних ознак патологічного процесу (інтенсивності запалення тканин, глибина патологічної пародонтальної кишені, рівень патологічної рухомості зубів, рівень і стан прикріплення маргінального пародонту, кровоточивість, архітектура та відносний об'єм міжзубних сосочків та ін.), змінами показників гігієнічних індексів та індексів ураження тканин пародонту. Додатковими та більш об'єктивними показниками можуть бути визначені дані додаткових та лабораторних клінічних методів дослідження – біомікроскопія тканин пародонту, реопародонтографія, рентгенографія або

конусно-променева комп'ютерна томографія з визначенням умовної щільності кісткової тканини (в одиницях Хаунсфілда), цитологічні дослідження вмісту пародонтальної кишені та ясенної рідини, біопсія тканин з імуногістохімічними дослідженнями, бактеріологічні дослідження локусу запалення або ПЛР-ідентифікація пародонтопатогенів, визначення локального рівня прозапальних та протизапальних цитокінів та ін. [16–19]. З огляду на мультифакторіальний характер етіології та складний патогенез запальних та дистрофічних захворювань пародонту, різний загальносоматичний фон розвитку таких процесів та рівень співпраці пацієнта в ході комплексного пародонтологічного лікування, динаміка одужання, ефективність та сприйнятливості пацієнта до обраних методик лікування може значно відрізнятись.

**Мета дослідження** – оцінити динаміку окремих показників ураження тканин пародонту під час лікування в пацієнтів, які страждають на генералізований пародонтит.

#### **Матеріали та методи**

Базою дослідження виступив стоматологічний заклад охорони здоров'я ТОВ «Періо-Центр» (м. Київ). Всі пацієнти, які були залучені до проведення досліджень були пацієнтами закладу, які зверталися по медичну допомогу, вони добровільно підписували поінформовану згоду та надавали згоду на використання знеособленої інформації щодо їх лікування в закладі у цьому дослідженні. Група пацієнтів нараховувала 30 пацієнтів зі встановленим діагнозом генералізований пародонтит (за статевою ознакою підгрупа розподілялася порівну). Середній вік становив  $40,23 \pm 8,76$  року ( $M = 39,00$ ), мінімальний – 21 рік, максимальний – 65 років. У жінок середній вік становив  $40,05 \pm 10,38$  року ( $M = 40,00$ ), мінімальний вік був 21 рік та максимальний – 61 рік. У чоловіків середній вік пацієнта в групі дослідження становив  $40,38 \pm 7,29$  року ( $M = 39,00$ ); мінімальний вік був 24 роки, максимальний – 65 років. У пацієнтів було вивчено та проаналізовано перелік скарг при першому огляді. Також у пацієнтів було виміряно максимальну глибину пародонтальних кишень за допомогою пародонтального градуйованого зонда за методикою ВООЗ, було виконано розрахунок рівня ПМА за Массер–Парма, визначено індекс СРІТН та Грін–Вермільона (ОHI-S). Вимірювання повторювали

двічі – через 6 міс та через рік від початку лікування. Результати було занесено до відповідних проміжних таблиць для наступного аналізу.

Стандартний локальний протокол діагностики та лікування у вищевказаному закладі охорони здоров'я включав у себе наступне: рентгенологічні дослідження (КПКТ або ортопантомографія), проведення індексної оцінки стану пародонту та вимірювання глибини пародонтальних кишень, призначення інших додаткових методів дослідження та консультації у суміжних спеціалістів за потреби. Перелік лікувально-профілактичних заходів охоплював наступне: ультразвукове зняття зубних нашарувань, посегментний під'яснений скейлінг, повітряно-абразивне полірування та

надання рекомендацій щодо гігієнічного догляду за порожниною рота.

Результати в табличній формі були проаналізовані в програмі Microsoft Excel 2016 з використанням методів описової та порівняльної статистики (t-критерій Стьюдента). За граничне значення вірогідності різниці між аналізованими масивами даних було прийнято значення  $p = 0,05$ .

#### Результати досліджень та їх обговорення

Спостереження за пацієнтами в групі дослідження показало, що протягом року спостерігалось часткове відновлення прикріплення маргінального пародонту (табл. 1) від  $9,60 \pm 2,07$  ( $M = 10,00$ ) мм до  $7,23 \pm 1,40$  ( $M = 7,00$ ) мм через 6 місяців, і до  $4,98 \pm 0,88$  ( $M = 5,00$ ) мм через рік після початку лікування.

Таблиця 1 – Зміна максимальної глибини патологічної пародонтальної кишені протягом періоду спостереження в групі дослідження, мм

		Огляд			Редукція
		Первинний	6 міс.	12 міс	
Загалом	$M \pm m$	$9,60 \pm 2,07$ ( $M = 10,00$ )	$7,23 \pm 1,40$ ( $M = 7,00$ )	$4,98 \pm 0,88$ ( $M = 5,00$ )	$4,63 \pm 1,43$ ( $M = 4,50$ )
	Min.	6,00	5,00	3,00	1,00
	Max.	13,00	11,00	7,00	7,00
Жінки	$M \pm m$	$8,68 \pm 1,98$ ( $M = 8,00$ )	$6,74 \pm 1,33$ ( $M = 7,00$ )	$4,63 \pm 0,95$ ( $M = 5,00$ )	$4,05 \pm 1,34$ ( $M = 4,00$ )
	Min.	6,00	5,00	3,00	1,00
	Max.	13,00	9,00	7,00	7,00
Чоловіки	$M \pm m$	$10,43 \pm 1,76$ ( $M = 11,00$ )	$7,67 \pm 1,40$ ( $M = 8,00$ )	$5,29 \pm 0,82$ ( $M = 6,00$ )	$5,14 \pm 1,20$ ( $M = 5,00$ )
	Min.	6,00	5,00	3,00	2,00
	Max.	13,00	11,00	6,00	7,00

При цьому, мінімальне значення максимальної глибини пародонтальної кишені, виявленої у конкретного пацієнта зменшилося із 6,00 мм до 3,00 мм, а максимальне значення – із 13,00 мм до 7,00 мм. Загалом, редукція показника в групі спостереження становила  $4,63 \pm 1,43$  ( $M = 4,50$ ) мм. Зміна глибини пародонтальної кишені відрізнялася в напрямку збільшення у пацієнтів різної статі, що було очевидно з огляду на різні вихідні умови на час включення пацієнтів до групи спостереження. У пацієнтів жіночої статі на початку спостереження максимальна глибина пародонтальних кишень в середньому становила  $8,68 \pm 1,98$  ( $M = 8,00$ ) мм, при чому, значення перебували в діапазоні від 6,00 мм до 13,00 мм. Через 6 місяців від початку

лікування і спостереження максимальна глибина пародонтальних кишень зменшилася до  $6,74 \pm 1,33$  ( $M = 7,00$ ) мм, при чому значення були виявлені в діапазоні від 5,00 до 9,00 мм. Через рік після початку лікування максимальна глибина виявлених патологічних пародонтальних кишень становила  $4,63 \pm 0,95$  ( $M = 5,00$ ) мм, а діапазон значень був представлений в межах від 3,00 до 7,00 мм. Загальна редукція максимальної глибини пародонтальних кишень у пацієнтів жіночої статі дорівнювала  $4,05 \pm 1,34$  ( $M = 4,00$ ) мм.

У пацієнтів чоловічої статі ситуація вірогідно відрізнялася, на початку спостереження середня максимальна глибина патологічних пародонтальних кишень в одного пацієнта була

10,43 ± 1,76 (M = 11,00) мм, що значно відрізняється від таких показників у жінок. Але діапазон показників загалом збігався – від 6,00 мм до 13,00 мм. Через пів року спостереження показники зменшилися до 7,67 ± 1,40 (M = 8,00) мм, а діапазон їх значень змістився в межі від 5,00 до 11,00 мм. В кінці року спостереження середня максимальна глибина патологічної пародонтальної кишені зменшилася до рівня 5,29 ± 0,82 (M = 6,00) мм, а діапазон значень перемістився в межі від 3,00 мм до 6,00 мм. Таким чином, редукція показника в зазначеній підгрупі пацієнтів була 5,14 ± 1,20 (M = 5,00). Статистичний аналіз дозволив встановити, що загалом два масиви даних (результати огляду пацієнтів чоловічої та жіночої статі) вірогідно відрізнялися на початку та в кінці спостереження (p = 0,03–0,04, за критерієм Стьюдента). Отримані дані наводять

на висновок щодо більш швидкого відновлення прикріплення маргінального пародонту у пацієнтів чоловічої статі та наявність відповідно більших фізіологічних резервів репарації тканин ясен.

Надалі було проведено порівняльний аналіз рівнів показників запалення тканин пародонту (ПМА за Массер–Парма). Було встановлено, що в групі дослідження на момент першого огляду рівень ПМА складав 66,38 ± 13,71 (M = 67,50) %, мінімальне значення було 38,00 %, а максимальне – 95,00 %. Через пів року індекс ПМА становив 32,63 ± 7,48 (M = 32,50) %, мінімальне значення – 19,00 %, максимальне – 54,00 %. Через 12 місяців середній показник становив 28,90 ± 8,10 (M = 28,00) %, мінімальне значення – 13,00 %, максимальне – 51,00 %. Редукція показника становила 37,48 ± 9,05 (M = 37,00) % (табл. 2).

Таблиця 2 – Зміна ступеня запалення тканин маргінального пародонту (проба ПМА) у пацієнтів протягом періоду спостереження, %

		Огляд			Редукція
		Первинний	6 міс.	12 міс	
Загалом	<i>M ± m</i>	66,38 ± 13,71 (M = 67,50)	32,63 ± 7,48 (M = 32,50)	28,90 ± 8,10 (M = 28,00)	37,48 ± 9,05 (M = 37,00)
	<i>Min.</i>	38,00	19,00	13,00	17,00
	<i>Max.</i>	95,00	54,00	51,00	62,00
Жінки	<i>M ± m</i>	61,58 ± 15,09 (M = 56,00)	29,95 ± 6,78 (M = 28,00)	25,84 ± 6,78 (M = 24,00)	35,74 ± 10,35 (M = 34,00)
	<i>Min.</i>	40,00	19,00	13,00	17,00
	<i>Max.</i>	88,00	49,00	51,00	62,00
Чоловіки	<i>M ± m</i>	70,71 ± 11,16 (M = 71,00)	35,05 ± 7,20 (M = 35,00)	31,67 ± 7,75 (M = 32,00)	39,05 ± 7,37 (M = 41,00)
	<i>Min.</i>	38,00	22,00	16,00	22,00
	<i>Max.</i>	95,00	54,00	49,00	52,00

У пацієнтів різної статі були присутні відмінності в інтенсивності запалення тканин маргінального пародонту. У жінок на початку спостереження середній рівень індексу ПМА становив 61,58 ± 15,09 (M = 56,00) %, діапазон значень був обмежений 40,00 % і 88,00 %. Через пів року від початку лікування середнє значення було 29,95 ± 6,78 (M = 28,00) %, мінімальне – 19,00 %, а максимальне значення ПМА – 49,00 %. В кінці періоду спостереження середній рівень індексу ПМА дорівнював 25,84 ± 6,78 (M = 24,00) %, діапазон значень обмежувався 13,00 % і 51,00 %. Таким чином, редукція значення індексу ПМА склала 35,74 ± 10,35 (M =

34,00) %. Рівень запалення тканини маргінального пародонту у пацієнтів чоловічої статі був дещо вищим. На початку періоду спостереження середнє значення індексу ПМА було 70,71 ± 11,16 (M = 71,00) %, при чому показник коливався в межах від 38,00 % до 95,00 %. Через 6 місяців середнє значення становило 35,05 ± 7,20 (M = 35,00) %, а діапазон значень змістився в межі від 22,00 % до 54,00 %. Через рік від початку лікування середнє значення індексу ПМА в підгрупі складало 31,67 ± 7,75 (M = 32,00) %, а діапазон значень індексу був обмежений 16,00 % і 49,00 %. Таким чином, редукція значення індексу в підгрупі становила

39,05 ± 7,37 (M = 41,00) %. Застосування методів порівняльної статистики (тест Стьюдента) дозволило встановити, що різниця в показниках ПМА у чоловіків та жінок на різних етапах спостереження була різною за ступенем вірогідності (гіпотеза – 95,00 %). Так, на початку спостереження різниця в обох підгрупах пацієнтів була статистично невірогідною, але вже на шостий і 12-й місяць спостереження –  $p = 0,04$ .

Аналогічним чином було проаналізовано зміну індексу СРІТН. На початку спостереження середнє його значення було 5,21 ± 0,95 (M = 5,00), а діапазон значень був обмежений 3,30 та 6,90. Уже через шість місяців середнє значення індексу було 2,63 ± 0,69 (M = 2,40), мінімальне значення –

1,20, а максимальне – 4,40. Через рік після початку лікування середнє значення становило 2,63 ± 0,71 (M = 2,55), діапазон значень був у межах від 1,10 до 4,40. Таким чином, редукція індексу СРІТН була 2,59 ± 0,48 (M = 2,50).

Аналіз рівнів СРІТН в розрізі статі пацієнтів також показав певні відмінності, у пацієнтів чоловічої статі рівень індексу загалом був нижчим. На початку дослідження у пацієнтів жіночої статі середній рівень СРІТН складав 5,17 ± 0,77 (M = 5,10), мінімальне значення було 3,80, а максимальне – 6,70. Через пів року від старту лікування рівень СРІТН знизився до 2,64 ± 0,47 (M = 2,60), а діапазон значень індексу змістився в межі 1,60–4,40 (табл. 3).

Таблиця 3 – Зміна індексу СРІТН у пацієнтів протягом періоду спостереження

		Огляд			Редукція
		Первинний	6 міс.	12 міс.	
Загалом	$M \pm m$	5,21 ± 0,95 (M = 5,00)	2,63 ± 0,69 (M = 2,40)	2,63 ± 0,71 (M = 2,55)	2,59 ± 0,48 (M = 2,50)
	Min.	3,30	1,20	1,10	1,50
	Max.	6,90	4,40	4,40	3,80
Жінки	$M \pm m$	5,17 ± 0,77 (M = 5,10)	2,64 ± 0,47 (M = 2,60)	2,64 ± 0,47 (M = 2,60)	2,53 ± 0,55 (M = 2,30)
	Min.	3,80	1,60	1,60	1,50
	Max.	6,70	4,40	4,20	3,60
Чоловіки	$M \pm m$	5,24 ± 1,10 (M = 4,90)	2,63 ± 0,88 (M = 2,30)	2,61 ± 0,93 (M = 2,30)	2,63 ± 0,41 (M = 2,70)
	Min.	3,30	1,20	1,10	1,70
	Max.	6,90	4,20	4,40	3,80

Через рік після початку спостереження середнє значення індексу змінилося некритично – 2,64 ± 0,47 (M = 2,60), а діапазон значень становив від 1,60 до 4,20. Редукція значень індексу СРІТН склала 2,59 ± 0,48 (M = 2,50). У пацієнтів чоловічої статі рівень СРІТН був дещо нижчим від самого початку спостереження – 5,24 ± 1,10 (M = 4,90), а діапазон значень був обмежений від 3,30 до 6,90. Через шість місяців спостереження середнє значення СРІТН зменшилося до 2,61 ± 0,93 (M = 2,30), а діапазон значень змістився до 1,20–4,20. Ще через пів року рівень СРІТН у підгрупі змінився некритично – 2,61 ± 0,93 (M = 2,30), діапазон значень був від 1,10 до 4,40. Таким чином, редукція СРІТН у пацієнтів чоловічої статі була 2,63 ± 0,41 (M = 2,70). Застосування методів

порівняльної статистики дозволило встановити, що різниця між двома підгрупами була невірогідною.

Надалі, аналогічним чином, було проведено аналіз зміни показників гігієнічного індексу Грін–Вермільона (ОНІ-S) за період лікування. Загалом в групі дослідження на початку спостереження рівень ОНІ-S був 4,40 ± 0,54 (M = 4,45), а діапазон значень коливався від 3,00 до 5,60. Через шість місяців від початку лікування він був зафіксований на рівні 1,80 ± 0,40 (M = 1,80), мінімальне значення було 1,00, а максимальне – 2,90. Через 12 місяців зміни показника були невираженими – 1,79 ± 0,41 (M = 1,80), а діапазон значень було обмежено 1,50 – 3,90 (табл. 4). Редукція індексу протягом року становила 2,62 ± 0,48 (M = 2,45).

Таблиця 4 – Зміна рівня індексу Грін–Вермільйона (ОНІ-S) протягом періоду спостереження в групі дослідження

		Огляд			Редукція
		Первинний	6 міс.	12 міс	
Загалом	$M \pm m$	4,40 ± 0,54 (M = 4,45)	1,80 ± 0,40 (M = 1,80)	1,79 ± 0,41 (M = 1,80)	2,62 ± 0,48 (M = 2,45)
	Min.	3,00	1,00	1,00	1,50
	Max.	5,60	2,90	3,10	3,90
Жінки	$M \pm m$	4,38 ± 0,61 (M = 4,20)	1,79 ± 0,36 (M = 1,80)	1,76 ± 0,37 (M = 1,80)	2,62 ± 0,56 (M = 2,50)
	Min.	3,00	1,00	1,00	1,50
	Max.	5,60	2,60	2,70	3,90
Чоловіки	$M \pm m$	4,42 ± 0,48 (M = 4,50)	1,80 ± 0,42 (M = 1,80)	1,81 ± 0,44 (M = 1,80)	2,61 ± 0,40 (M = 2,40)
	Min.	3,20	1,00	1,10	2,00
	Max.	5,50	2,90	3,10	3,70

У пацієнтів жіночої статі на початку дослідження середній рівень індексу ОНІ-S був  $4,38 \pm 0,61$  (M = 4,20). Мінімальне значення було 3,00, а максимальне – 5,60. Через шість місяців показник був  $1,79 \pm 0,36$  (M = 1,80), а діапазон значень був у межах 1,00–2,70. В кінці року спостереження середній показник ОНІ-S був  $1,76 \pm 0,37$  (M = 1,80), а діапазон значень був обмежений 1,00–2,70. Загалом, редукція індексу ОНІ-S у пацієнтів жіночої статі протягом року становила  $2,62 \pm 0,56$  (M = 2,50). У пацієнтів чоловічої статі рівень індексу ОНІ-S на певних етапах дослідження був дещо вищим. На початку спостереження середній ОНІ-S був  $4,42 \pm 0,48$  (M = 4,50), а діапазон його значень обмежувався 3,20 і 5,50. Через пів року від початку лікування середнє значення ОНІ-S було  $1,80 \pm 0,42$  (M = 1,80), а діапазон значень індексу змістився до 1,00–2,90. Через рік після початку лікування ОНІ-S становив  $1,81 \pm 0,44$  (M = 1,80), а діапазон значень був від 1,10 до 3,10. Загалом, редукція показника становила  $2,61 \pm 0,40$  (M = 2,40). Застосування методів порівняльної статистики (тест Стьюдента) дозволив встановити, що різниця в показниках ОНІ-S у пацієнтів різної статі була невірогідною.

#### CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Спостереження за пацієнтами з генералізованим пародонтитом протягом одного року показало, що стандартний протокол лікування, який базувався на усуненні місцевого

Отримані результати частково збігаються із загальними тенденціями, виявленими в ході спостереження за реабілітацією пацієнтів із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту. На сьогодні нехірургічні методики лікування такого контингенту стоматологічно хворих переважають в світовій клінічній практиці й визнані науковою та лікарською спільнотами клінічно та економічно ефективними [20]. З огляду на специфіку проведення клінічних досліджень в напрямку лікування генералізованого пародонтиту доволі складно досягнути підбору однакових учасників клінічних груп та забезпечити «осліплення» учасників таких досліджень (як лікарів-дослідників, так і пацієнтів), тому переважно клінічні дані мають тенденцію до викривлення, і можуть зазнавати негативного впливу потенційних систематичних помилок експерта [21]. Тому отримані дані з достатньо високим рівнем об'єктивності можуть свідчити про неоднакову ефективність місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів різної статі, що може чинити вплив на прогнозування перебігу зазначеного захворювання при роботі в клініці. І в результаті додатково впливати на комплаєнтність самого лікування [22].

інфекційного та подразнювального агента, призводив до неоднакового ефекту в пацієнтів. При стандартному протоколі лікування протягом року спостерігалось часткове відновлення прикріплення маргінального пародонту. Мінімальне значення зменшилося із 6,00 мм до

3,00 мм, а максимальне з 13,00 мм до 7,00 мм. Загалом, редукція показника в групі спостереження становила  $4,63 \pm 1,43$  (M = 4,50) мм. У чоловіків відновлення проходило більш інтенсивно, що було доведено статистичними розрахунками. Отримані дані наводять на висновок щодо більш швидкого відновлення прикріплення маргінального пародонту у пацієнтів чоловічої статі та наявність відповідних фізіологічних резервів репарації

тканин. Редукція показника ПМА становила  $37,48 \pm 9,05$  (M = 37,00) %. В кінці періоду спостереження зниження рівня запалення тканин пародонту у чоловіків було в 1,2 раза інтенсивнішим, що було підтверджено статистично. Редукція індексу CPITN становила  $2,59 \pm 0,48$  (M = 2,50), різниці за статтю не було виявлено. Редукція індексу ОНІ-S становила  $2,62 \pm 0,48$  (M = 2,45), відмінностей у пацієнтів різної статі не було виявлено.

#### PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Удосконалення методик лікування та профілактики захворювань пародонту залишається актуальним напрямком розвитку стоматології з огляду на стабільну поширеність таких уражень у населення різних країн.

#### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Olena Sluchevska<sup>A,B,D,C</sup>

Oleksiy Pavlenko<sup>A,E,F</sup>

Iurii Mochalov<sup>E,B,C,F</sup>

Nazariy Heley<sup>B,C,D</sup>

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

#### REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bangalore Baram S, Galgali S, Babu A. Periodontal Epidemiology. *European Dental Research and Biomaterials Journal*. 2020;1:20–26. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701183>.
- Barrionuevo AM, Real FG, Iglan J, Johannessen A. Periodontal health status and lung function in two Norwegian cohorts. *Plos one*. 2018; 13(1):e0191410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191410>
- Billings M, Holtfreter B, Papananou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):130–148. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0670>
- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemmons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: 74-84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
- Dimitrova AG, Dikova IG, Myalkovskii KO. [Dynamics of prevalence and features of structure of periodontal diseases in young people] *Sovremennaya stomatologiya*. 2017; 4: 32–35. Retrieved from: [https://dentalexpert.com.ua/journal/modern\\_stomatology/2017/SS\\_04\\_2017/SS\\_04\\_2017](https://dentalexpert.com.ua/journal/modern_stomatology/2017/SS_04_2017/SS_04_2017)
- Dutko KO. *Optyimizatsiia likuvannia travmatychnykh urazhen shchelepno-lytsevoi dilianky na tli zakhvoriuvan tkanyn parodontu* [Optimization of treatment of traumatic injuries of the maxillofacial area associated with periodontal disease]. Lviv, 2020. 179 s. Retrieved from: <https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/09/disertatsiya-dutko-h.o.pdf>
- Gupta C, Deepa D. Periodontal vaccine: A new vista in periodontology. *J Curr Res Sci Med*. 2016; 2:10–3.

- <https://doi.org/10.4103/2455-3069.184117>
8. Jin LJ, Armitage GC, Klinge B, Lang NP, Tonetti M, Williams RC. Global oral health inequalities: task group - periodontal disease. *Adv Dent Res*. 2011 May;23(2):221-6. <https://doi.org/10.1177/0022034511402080>
  9. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W; GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017; 96(4):380-387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
  10. Kini V, Patil RU, Pathak T, Prakash A, Gupta B. Diagnosis and management of periodontal disease in children and adolescents: A brief review. *J Dent Allied Sci*. 2016;5:78-83. <https://doi.org/10.4103/2277-4696.192978>
  11. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2018; 45:9-16. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>
  12. Mandych OV. [Efficiency of the Use of the Treatment Complex in Young Patients with Crowded Teeth on the State of Periodontal Tissues in Long-Term Observation]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohiia sportu*. 2018; 5(14):209-213. <https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.209>
  13. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 1: CD009376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009376.pub2>
  14. Miloslavljjevic A. *Periodontal treatment strategies in general dentistry*. [PhD theses]. Malmö University, 2018. 111 p. <https://doi.org/10.24834/2043/24973>
  15. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. *Carranza's Clinical Periodontology*. 13th ed. Saunders, 2018. 944 p.
  16. Nomura Y, Morozumi T, Nakagawa T, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F. Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188670>
  17. Ricchi Dzh. *Diagnostika i lechenie zabolevanii parodontia*. [Diagnostics and treatment of periodontal diseases]. Moscow, Azbuka Publ., 2015. 739 p.
  18. Viun HL. [Predicting the results of periodontal treatment in patients with generalized periodontitis] *Suchasna stomatohiia*. 2018; 3: 28-32. Retrieved from: <https://www.dentalexpert.com.ua/index.php/stomatologiy/article/view/84/56>
  19. Zabolotnyi TD, Borysenko AV, Markov AV. *Generalizovanyi parodontyt* [Generalized periodontitis]. Lviv, HalDent Publ., 2015. 245 p.
  20. De Almeida JM, De Araujo NJ, Matheus HR, De Abreu Furquim EM, Piovezan BR, Fiorin LG, Ervolino E. Hand instrumentation provides improved tissue response over ultrasonic scaler and substantiates safe dental practice: An in vivo study in rats. *PLoS One*. 2023;18(5):e0284497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284497>
  21. Paterson M, Johnston W, Sherriff A, Culshaw S. Periodontal instrumentation technique: an exploratory analysis of clinical outcomes and financial aspects. *Br Dent J*. 2023:1-8. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5405-1>
  22. Graetz C, Ehrental JC, Kowalski R, Cyris M, Geiken A, Dörfer CE. Periodontal maintenance: individual patient responses and discontinuations. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):610. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02655-8>

Received 13.04.2023

Accepted 22.05.2023

Одержано 13.04.2023

Затверджено до друку 22.05.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Olena Oleksandrivna Sluchevska**

MD in Dentistry, PhD student, Department of Dentistry, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupik, Pymonenko str., 10A, Kyiv, Ukraine, 04050

**Случевська Олена Олександрівна**

лікар-стоматолог, аспірант кафедри стоматології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Пимоненка, 10а, м. Київ, Україна 04050

**Oleksiy Volodymyrovych Pavlenko**

Dr.Med.Sc., Head of Department of Dentistry, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupik, Pymonenko str., 10A, Kyiv, Ukraine, 04050

**Павленко Олексій Володимирович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри стоматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Вул. Пимоненка, 10а. м. Київ, Україна, 04050

<https://orcid.org/0000-0003-2097-4286>



**Iurii Oleksandrovych Mochalov**

Dr.Med.Sc., Professor of Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

**Мочалов Юрій Олександрович**

Д.мед.н., професор кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

+380679943773, e-mail: [yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua](mailto:yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua)

**Nazariy Ivanovych Heley**

PhD, Associated Professor of Department of Surgical Dentistry and Clinical Subjects, Uzhhorod National University, 16-A, Universitetska Str., Uzhhorod 880015, Ukraine

**Гелей Назарій Іванович** – д.ф., доцент кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 16-А, Ужгород, 88015, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-7437-6874>

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Ovchar A, Levchenko V, Sytnytska H, Lesitskyi M, Bublyk S. [The functional state of the cardiovascular system in the conditions of a stress test in junior female students with manifestations of psycho-emotional imbalance]. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):302-313

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):302-313](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):302-313)

## ABSTRACT

**Anna Ovchar**

<https://orcid.org/0000-0001-9529-5523>

*Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Valerii Levchenko**

<https://orcid.org/0000-0002-6896-9710>

*Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Halyna Sytnytska**

<https://orcid.org/0009-0008-4558-0981>

*Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Mykhailo Lesitskyi**

<https://orcid.org/0009-0009-8080-3471>

*Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Serhii Bublyk**

<https://orcid.org/0000-0002-9666-2038>

## THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE CONDITIONS OF A STRESS TEST IN JUNIOR FEMALE STUDENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHO-EMOTIONAL IMBALANCE

**Introduction.** The purpose of the study is to assess the state of the functional reserves of the cardiovascular system in junior female students with manifestations of maladaptation and excessive anxiety in conditions of stress.

**Research materials and methods.** At the initial stage, 70 female students were examined using standardized questionnaires by Cohen and Spielberger. Based on the results of the survey, the main group of girls ( $n = 26$ ) with signs of maladjustment and excessive anxiety, and the control group with negative survey results ( $n = 12$ ) were formed. Female students in both groups were of the same age and had the same body mass index. At the second stage of the study, indicators of the cardiovascular system were studied among girls of both groups at the height of the cardiac stress test (CST) test according to the Cornell protocol. At the same time, the heart rate (HR), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), the stroke volume (CV), minute blood volume, and the index of the chronotropic and inotropic reserves of the heart were determined.

**Research results.** It was established that the girls of the main group had a decrease in the tolerance of the CST to  $(103.85 \pm 4.43)$  W, against the average indicator of  $(147.92 \pm 6.86)$  W in the control group. The result obtained in the main group was accompanied by an early increase in HR, minute blood volume, SBP, and a decrease in indicators of inotropic and chronotropic reserves, a double product, which indicated the presence of hidden disorders of the regulatory mechanisms of the stress-limiting system. Changes in hemodynamics detected in female students of the main group correlated with low stress resistance, excessive anxiety. At the same time, in the control group of female students, hemodynamic

Department of Physical Education,  
Vasyl Stefanyk Precarpathian National  
University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

indicators underwent changes at the late stage of the SCT, which indicated a better state of neurohumoral reserves.

**Conclusion.** Timely detection of homeostasis disorders in adolescence and their consequences through the use of diagnostic tests and functional tests will make it possible to detect adaptation disorders and possible psychosomatic conditions in adolescent girls and to develop ways to prevent them or reduce clinical manifestations and improve the quality of life, including the learning process and further professional activity.

**Key words:** somatoform autonomic dysfunction, cardiac stress test, hemodynamics.

**Corresponding author:** Anna Ovchar, Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
e-mail: [aovchar@ifnmu.edu.ua](mailto:aovchar@ifnmu.edu.ua)

## РЕЗЮМЕ

**Анна Овчар**

<https://orcid.org/0000-0001-9529-5523>

Кафедра медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Валерій Левченко**

<https://orcid.org/0000-0002-6896-9710>

Кафедра медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Галина Ситницька**

<https://orcid.org/0009-0008-4558-0981>

Кафедра медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Михайло Лесіцький**

<https://orcid.org/0009-0009-8080-3471>

Кафедра медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Сергій Бублик**

<https://orcid.org/0000-0002-9666-2038>

Кафедра фізичного виховання, Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ, Україна

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ СТРЕС-ТЕСТУ У СТУДЕНТОК МОЛОДШИХ КУРСІВ ІЗ ПРОЯВАМИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ДИСБАЛАНСУ

**Вступ.** Метою дослідження є оцінка стану функціональних резервів серцево-судинної системи в студенток молодших курсів з проявами дезадаптації та надмірної тривожності в умовах стрес-навантаження.

**Матеріали та методи дослідження.** На початковому етапі обстежено 70 студенток за допомогою стандартизованих опитувальників Коухена та Спілбергера. За результатами опитування було сформовано основну групу дівчат ( $n = 26$ ) з ознаками дезадаптації та надмірної тривожності, та контрольну групу з від'ємними результатами опитування ( $n = 12$ ). Студентки в обох групах були одного віку та з однаковим індексом маси тіла. На другому етапі дослідження вивчалися показники серцево-судинної системи серед дівчат обох груп на висоті велоергометричної (ВЕМ) проби за протоколом «Cornell». При цьому оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС), рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), визначали ударний (УО) і хвилинний об'єм кровообігу (ХОК), індекс хронотропного та інотропного резервів серця.

**Результати дослідження.** Встановлено, що в дівчат основної групи відмічалось зниження толерантності ВЕМ-проби до  $(103,85 \pm 4,43)$  Вт, проти середнього показника  $(147,92 \pm 6,86)$  Вт в контрольній групі. Отриманий в основній групі результат супроводжувався раннім зростанням ЧСС, УОК, САТ і зменшення показників інотропного і хронотропного резервів, подвійного добутку, що свідчило про наявність прихованих розладів регуляторних механізмів стрес-лімітуючої системи. Зміни гемодинаміки виявлені в студенток основної групи корелюють із низькою стресостійкістю, надмірною тривожністю. В той же час в контрольній групі студенток показники гемодинаміки зазнали змін на пізній стадії ВЕМ-проби, що свідчить про кращий стан нейрогуморальних резервів.

**Висновок.** Своєчасне виявлення розладів гомеостазу в юнацькому віці та їх наслідків, шляхом застосування діагностичних тестів і функціональних проб дозволить виявити порушення адаптації і можливі психосоматичні коморбідності у дівчат юнацького віку і розробити шляхи для їх попередження чи зменшення клінічних проявів і покращення якості життя, в т.ч. процесу навчання і подальшої професійної діяльності.

**Ключові слова:** соматоформна вегетативна дисфункція, велоергометрична проба, гемодинаміка.

**Автор, відповідальний за листування:** Анна Овчар, кафедра медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна  
e-mail: [aovchar@ifnmu.edu.ua](mailto:aovchar@ifnmu.edu.ua)

## INTRODUCTION / ВСТУП

Адаптація студентів, особливо молодших курсів, до умов навчального процесу Вищої школи, представляє собою складний психофізіологічний процес, котрий супроводжується у частини молоді значним напруженням компенсаторно-приспосувальних систем організму, що може проявлятися надмірною тривожністю, передчасним стомленням, швидким виснаженням адаптаційних резервів організму.

Тому питання збереження та зміцнення здоров'я студентської молоді, є актуальною проблемою для розвинутого суспільства, навчально-освітніх закладів, оздоровчих профілактичних установ.

В нинішню епоху інформаційного перевантаження, напруженого ритму буденного життя, гіподинамії збільшується число молодих людей з проявами дезадаптації, психоемоційного дисбалансу, вегетовісцеральних змін, що потребує поглибленого вивчення і вирішення цієї проблеми. В свій час адаптаційні реакції організму представлялись як антистресорний механізм, який відображає силу і рівень неспецифічних пристосувальних властивостей організму, напруженість його регуляторних систем на фоні здоров'я чи соматичних захворювань [3, 4].

Процес навчання молоді у вищих навчальних закладах нерідко супроводжується значним і тривалим психоемоційним напруженням, яке часто є причиною зниження працездатності, швидкого виснаження, що пов'язано з розладами нейровегетативної регуляції, функціональним станом ретикулярної формації. Поява відчуття періодичної втоми під час навчання, змінах метеоумов і стереотипу життя, це перший сигнал, який свідчить про наявність розладів надсегментарних регуляторних механізмів, енергетичного забезпечення працюючих органів і систем, який є

причиною зниження розумової чи фізичної активності у дівчат юнацького віку [6]. При цьому не потрібно плутати фізіологічну втому з патологічною, остання виникає при мінімальних навантаженнях і навіть без них, довго триває і не зникає після відпочинку [7].

Ініціатори хронічного стресу, через активацію симпатико-адреналової системи, надмірну секрецію кортизолу сприяють «розхитуванню» стадії стійкої адаптації і переходу до стану дезадаптації, з формуванням функціональних, а пізніше морфологічних змін на клітинному рівні і дизрегуляторних – на системному [7]. Тому рання діагностика і корекція проявів дезадаптації, надмірного психоемоційного напруження, можуть попередити подальшу дестабілізацію пристосувальних механізмів регуляції, а також їх клінічних наслідків у молодих людей.

Під час навчального процесу – практичних занять, виконанні окремих завдань, лекцій і звичайно в буденному житті, подібні епізоди дискомфорту свідомо чи несвідомо відмічаються у значної кількості студентів.

Відомо, що хронічна психоемоційна напруженість і дисфункція лімбіко-ретикулярного комплексу сприяють формуванню вегетативно-соматичних, полісистемних порушень, які погіршують якість життя в т.ч. і навчання, що є частою причиною звернень студентів до сімейного лікаря, кардіолога, пошуку лікування в інтернеті. Тому нерідко у молодих людей прояви психоемоційної нестабільності виявляються на тлі ознак соматоформної вегетативної дисфункції, особливо серед дівчат.

Теоретичну основу напрямку даного дослідження склали наукові погляди про домінування серцево-судинної системи в процесах адаптації [4]. Відомо, що саме серед складних механізмів адаптації найбільш тонко реагує на зовнішні та

внутрішні подразники система кровообігу, яка при цьому відображає стан вегетативної регуляції, рівень кисневого та енергетичного забезпечення організму в умовах стресу.

Для ранньої діагностики та оцінки стану функціональних резервів організму в юнацькому віці може бути доцільним використання відомих стандартизованих опитувальників, а також досліджень показників гемодинаміки, і що важливо в умовах стресорного навантаження, зокрема велоергометричної проби.

Стан фізичної працездатності є інтегральним показником фізіологічних можливостей організму, а показник толерантності до дозованого фізичного навантаження дозволяє дотично оцінити стан нейрогуморального гомеостазу, кардіореспіраторної та кістково-м'язової систем, рівень тренуваності організму, схильність до преморбідних станів [2].

Тому представляє інтерес вивчення особливостей гемодинамічної реакції в умовах дозованого стрес-тесту серед дівчат юнацького віку з проявами надмірної тривожності, ознаками дезадаптації.

**Мета дослідження.** В умовах стрес-навантаження оцінити стан функціональних резервів серцево-судинної системи в студенток молодших курсів з проявами дезадаптації та надмірної тривожності.

**Матеріал і методи дослідження.** На першому етапі скринінгово обстеження 70 студенток II курсу медичного і Прикарпатського національних університетів за результатами використаних стандартизованих опитувальників (Коухена, Спілбергера) була виділена основна група дівчат ( $n = 26$ ) з ознаками дезадаптації та надмірної тривожності. В другу, контрольну групу, було включено частину студенток ( $n = 12$ ) із від'ємними результатами опитування. Студентки в обох групах були одного віку – від 18 до 22 років ( $19,8 \pm 0,8$ ), з індексом маси тіла – від 22,5 до 26,8  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

В дослідження не включали студенток із хронічною патологією центральної нервової, кардіореспіраторної і травної систем, ендокринними розладами, захворюваннями нирок, ожирінням, анеміями.

Студентки в обох групах регулярно не займалися фізичною культурою і спортом.

Для оцінки стану стресостійкості серед обстежуваних дівчат використовували тест С. Коухена. Інтерпретація результатів проводилась згідно стандартизованих величин: відмінна

стресостійкість – 0,5 од, добра – 6,8 од, задовільний результат – 14,2 од, поганий – 24,2 од, дуже поганий рівень стресостійкості – 34,2 од [9].

Оцінювання стану тривожності проводили за шкалою Спілбергера–Ханіна – вивчали стан особистісної та реактивної (ситуативної) тривожності, які оцінювались роздільно – реактивну тривожність (РТ, № 1–20) та особистісну тривожність – (ОТ, № 21–40). Для інтерпретації результатів використовували стандартизовані оцінки: 0–30 балів – низький рівень тривожності; 31–45 балів – помірний рівень тривожності; вище 45 балів – високий рівень [8].

На другому етапі дослідження вивчалися показники серцево-судинної системи серед дівчат обох груп на висоті ВЕМ-проби. Яку виконували на цифровому велоергометрі «Simens» за протоколом «Cornell», у вигляді – східчастого навантаження, яке безперервно зростало на 25 Вт кожні 2 хв. Під час виконання проби проводився моніторинг загального стану дівчат, реєструвались показники ЧСС, артеріального тиску (АТ), електрокардіографії (ЕКГ) [4]. Під час відновного періоду оцінювали на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й та 10-й хвилинах показники пульсу, артеріального тиску. Критеріями припинення проби були граничне загальне стомлення, запаморочення, наростаючий головний біль, виражена задишка, різка слабкість, болі в ногах, досягнення ЧСС до 170  $\text{уд}/\text{хв}$  [2, 12, 17].

Для оцінки резервних можливостей серцево-судинної системи в умовах стрес-тесту використовували основні показники гемодинаміки. Для цього оцінювали ЧСС, САТ і діастолічний артеріальний тиск. За допомогою стандартних формул визначали, ударний об'єм крові (мл) – за Старром, хвилинний об'єм кровообігу (мл/хв) – за формулою Лілієн–Штранда і Цандера –  $\text{ХОК} = \text{УОК} \times \text{ЧСС}$  [1].

Також оцінювали індекс хронотропного та інотропного резервів серця – які відображають підтримку перфузійного кровотоку і скоротливу функцію міокарду [1, 11].

Хронотропну функцію серця оцінювали за індексом хронотропного резерву (IXP), за формулою:  $\text{IXP} = (\text{ЧСС вем} - \text{ЧСС сп}) \times 100 \% / \text{ЧСС сп}$ .

Стан інотропної функції серця під час ВЕМ-проби визначали за допомогою індексу інотропного резерву (ІІР):  $\text{ІІР} = (\text{САТ вем} - \text{САТ сп}) \times 100 \% / \text{САТ сп}$ .

На фінальному етапі ВЕМ-проби також визначали подвійний добуток (ПД) за формулою:  $\text{ПД} = (\text{ЧСС} \times \text{САТ}) / 100$ . ПД відображає

споживання кисню міокардом, ступінь навантаження на серцево-судинну систему при різних порогах фізичного навантаження [1].

В обох групах дівчат для експрес-оцінки гемодинамічного забезпечення стрес-тесту вивчали показники коефіцієнту резерву (КР) – співвідношення ХОКвем/ХОКсп [1].

Артеріальний тиск визначали за допомогою напівавтоматичного тонометра «Omron», ЕКГ реєстрували на електрокардіографі «БІОМЕД ВЕ300» (Україна).

Дослідження проводились із дотримання етичних принципів Європейської конвенції та Гельсінської декларації, обстежувані давали згоду на аналіз і оприлюднення даних.

Для оцінки ступеня вірогідності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод – вибірки порівнювали за t-критерієм Стюдента, кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Аналізу отриманих результатів проводився із використанням пакета Statistica v. 6.1 (США).

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Встановлено, що в 84,62 % дівчат основної групи ознаки надмірної тривожності, підвищеної втомлюваності різного ступеня тяжкості відмічались ще в старших класах школи. За час навчання в університеті у половини з них (54,55 %) названа симптоматика почастішала і посилилася. У 5,38 % студенток прояви швидкої втоми з'явилися на першому році навчання.

За результатами тестування проведеного за шкалою Коухена було встановлено, що у всіх студенток основної групи відмічались розлади стресостійкості. Так, серед 26 студенток, задовільний результат – (14,6 ± 1,8) од відмічався в 11,54 % дівчат, поганий результат – (27,5 ± 1,52) од у 57,69 % випадків. У решти студенток (30,77 %) цієї групи результат оцінювався як дуже поганий – (37,6 ± 2,33) од. В той же час в контрольній групі дівчат відмічався нормальний результат – (7,59 ± 1,46) од.

Проведене тестування за шкалою Спілбергера дозволило оцінити показники особистісної та реактивної тривожності. За отриманими даними серед всіх студенток основної групи на тлі розладів стресостійкості були виявлені різного ступеня ознаки підвищеної тривожності.

Аналіз стану реактивної тривожності в основній групі студенток виявив наступні результати. Так її тяжка форма – (51,35 ± 2,34) бали, визначалась серед 23,08 % студенток, у 53,85 %

випадків відмічались помірні ознаки реактивної тривожності – (37,5 ± 1,62) бали, у 19,23 % дівчат мали місце ознаки низької тривожності – (26,28 ± 1,18) бали. Також результати опитування серед цих студенток виявляли розлади особистісної тривожності: її тяжкий варіант відмічався у 57,69 % дівчат (53,16 ± 1,32 бали), помірна форма розладів (39,1 ± 2,12 бали) – у 34,62 % випадків, у 7,69 % випадків мали місце ознаки низької тривожності (28,26 ± 1,94 бали). Таким чином в основній групі студенток з розладами особистісної тривожності переважали ознаки високої та помірної тривожності.

Серед респондентів контрольної групи показники тривожності становили (18,26 ± 1,94) бали, тобто були достовірно нижчими від результатів основної групи.

Таким чином за результатами опитувань можна зробити висновок, що в основній групі прояви низької стресостійкості тісно переплітались із ознаками підвищеної тривожності (замішання, страху, переживань).

На другому етапі дослідження в умовах дозованого стрес-навантаження вивчали особливості реакції показників гемодинаміки в обох групах студенток.

Насамперед за результатами ВЕМ-проби було встановлено достовірне зниження толерантності до фізичного навантаження у дівчат основної групи – середній результат становив (103,85 ± 4,43) Вт, проти показника (147,92 ± 6,86) Вт отриманого в контрольній групі ( $p < 0,001$ ). При цьому максимальне навантаження (150 Вт) в основній групі досягли 7,69 % студенток, 125 Вт – 23,08 %, в той же час аналогічні навантаження в контрольній групі подужали, відповідно 58,37 % і 91,67 % дівчат. Поріг 175 і 200 Вт у контрольній групі досягли, відповідно 33,33 % і 16,67 % студенток.

Причинами припинення ВЕМ-проби у дівчат основної групи були – втома (57,69 %), різка загальна слабкість (26,92 %), болі в м'язах ніг (34,62 %), задишка (34,62 %), запаморочення (11,54 %), головний біль (7,69 %). Потрібно відмітити, що названі вище причини часто поєднувалися.

В контрольній групі до причин припинення ВЕМ-проби найчастішими були втома (41,67 %) і болі в ногах (58,33 %), далі – задишка (33,33 %), досягнення ЧСС до 170 уд/хв – 16,67 % дівчат. Однак виявлені скарги виникали при вищому порогові велоергометричного навантаження.

Таблиця 1 – Динаміка показників гемодинамічного забезпечення у студенток із розладами дезадаптації і підвищеною тривожністю в умовах стрес-тесту

Вт		25	50	75	100	125	150	175	200
ЧСС 1-гр	84,38 ± 2,30	111,62 ± 2,67	127,19 ± 3,12	136,15 ± 4,33	148,67 ± 3,45	156,38 ± 5,34	150,0 ± 2,25		
ЧСС 2-гр	80,86 ± 1,85	97,36 ± 3,16	108,57 ± 2,78	121,50 ± 2,29	138,54 ± 2,74	150,73 ± 3,48	157,88 ± 2,82	164,45 ± 1,25	168,2 ± 0,75
САТ 1 гр	114,38 ± 2,29	120,86 ± 2,88	127,3 ± 2,62	135,1 ± 3,02	144,94 ± 2,68	150,4 ± 3,14	151,0 ± 2,25		
САТ 2 гр	110,54 ± 2,50	113,64 ± 2,39	116,7 ± 1,87	128,54 ± 1,39	142,46 ± 1,18	150,1 ± 1,62	155,8 ± 1,31	156,75 ± 2,63	164,0 ± 1,89
ДАТ 1 гр	71,1 ± 0,84	74,35 ± 0,68	75,67 ± 0,72	76,82 ± 0,64	75,39 ± 0,96	80,54 ± 1,02	84,5 ± 0,75		
ДАТ 2 гр	76,25 ± 1,12	74,57 ± 0,68	68,21 ± 0,56	69,14 ± 0,85	70,2 ± 0,86	71,36 ± 1,15	71,50 ± 2,0	71,75 ± 1,15	77,5 ± 1,5
УОК 1 гр, мл	53,68 ± 2,65	59,23 ± 1,58	60,18 ± 2,29	66,64 ± 1,75	64,12 ± 2,56	64,20 ± 1,10	65,25 ± 1,45		
УОК 2 гр, мл	62,14 ± 1,93	64,86 ± 1,84	64,32 ± 1,88	69,87 ± 1,74	72,18 ± 1,61	73,95 ± 1,29	76,54 ± 0,64	74,25 ± 0,68	72,5 ± 1,05
ХОК 1гр (л)	4,53 ± 0,12	6,62 ± 0,14	7,65 ± 0,10	9,07 ± 0,09	9,53 ± 0,15	10,5 ± 0,18	9,85 ± 0,15		
ХОК 2гр (л)	4,90 ± 0,22	6,31 ± 0,18	6,98 ± 0,14	8,49 ± 0,23	10,2 ± 0,15	11,15 ± 0,21	12,08 ± 0,19	12,21 ± 0,24	12,19 ± 0,15

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Показники гемодинаміки отримані в умовах ВЕМ-проби в основній та контрольній групах представлено в таблиці 1. Частота серцевих скорочень є інтегральним показником функціонального стану серцево-судинної системи, активності окремих відділів вегетативної нервової системи (ВНС), що може служити індикатором рівня адаптації до стресорного впливу.

Так було встановлено, що реакція ЧСС на дозоване стрес-навантаження в основній групі, на відрізок навантаження від 25 до 150 Вт супроводжувалась приростом ЧСС, який достовірно переважав аналогічні результати отримані в контрольній групі (рис. 1). Тільки після 125 Вт навантаження в контрольній групі було виявлено достовірну перевагу результатів приросту ЧСС над показниками отриманими в основній групі дівчат.

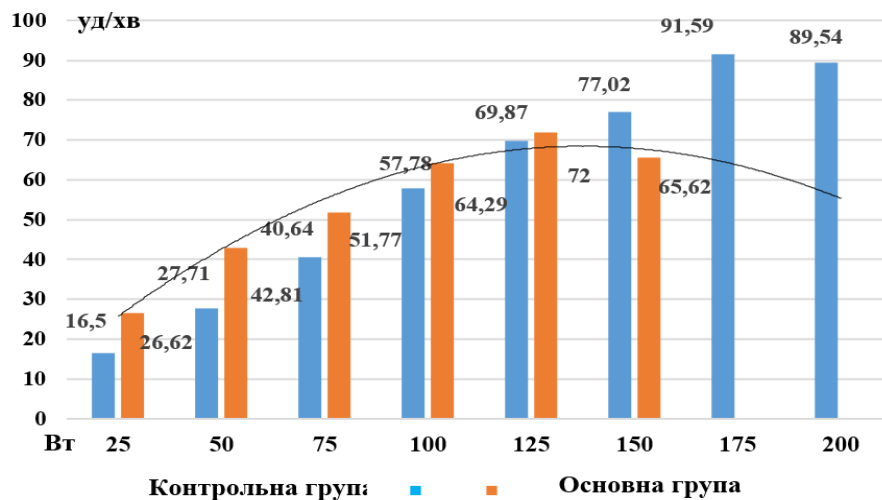


Рисунок 1 – Приріст ЧСС під час ВЕМ-проби (уд/хв)

Подібний результат свідчить про ранню активацію симпато-адреналової системи, мобілізацію функціональних ресурсів організму і їх прищвиджене виснаження для подолання зростаючого навантаження, що призвело до припинення ВЕМ-проби і відповідно низького результату.

Одночасно із змінами периферичного пульсу стрес-тест супроводжувався реакцією АТ на ВЕМ-пробу (табл. 1). Встановлено, що в основній групі дівчат підйом САТ починався вже після 25 Вт – на 5,67 %, на висоті 150 Вт – цей показник виріс на 32,04 %. В контрольній групі реакція САТ була повільнішою і наблизилася до показників основної групи на висоті 125 Вт, а при навантаженні 150 Вт тиск підвищувався на 40,94 %, тобто значно переважав показники приросту отримані в основній групі дівчат.

Також потрібно відмітити реакцію підвищення ДАТ в основній групі студенток під час ВЕМ-проби – з 4,44 % при 25 Вт до 18,63 % при 150 Вт, що вказує на можливе зростання периферичного судинного опору. В

контрольній групі дівчат показники ДАТ не зазнали достовірних змін на тлі ВЕМ-проби і навіть мали тенденцію до його зниження. Що свідчить про вплив надмірної тривожності на периферичний судинний опір в умовах стрес-навантаження (рис. 2). Працюючі в цих умовах м'язи потребують додаткового постачання кисню і енергетичного субстрату, який забезпечується адекватною ЧСС та ударним обсягом крові [5, 12, 15].

Дослідження показників УОК під час навантаження виявило його достовірне збільшення в обох групах. Однак в основній групі збільшення УОК було найбільш помітне при перших 100 Вт навантаження (рис. 2). В контрольній групі дівчат, цей показник почав суттєво зростати після 125 Вт велоергометричної проби.

При цьому в контрольній групі була встановлена кореляція між рівнем ЧСС і зростом УОК при 150 Вт навантаження і вище ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ), схожим був зв'язок в основній групі дівчат – ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), однак тільки в межах навантаження 100 Вт.



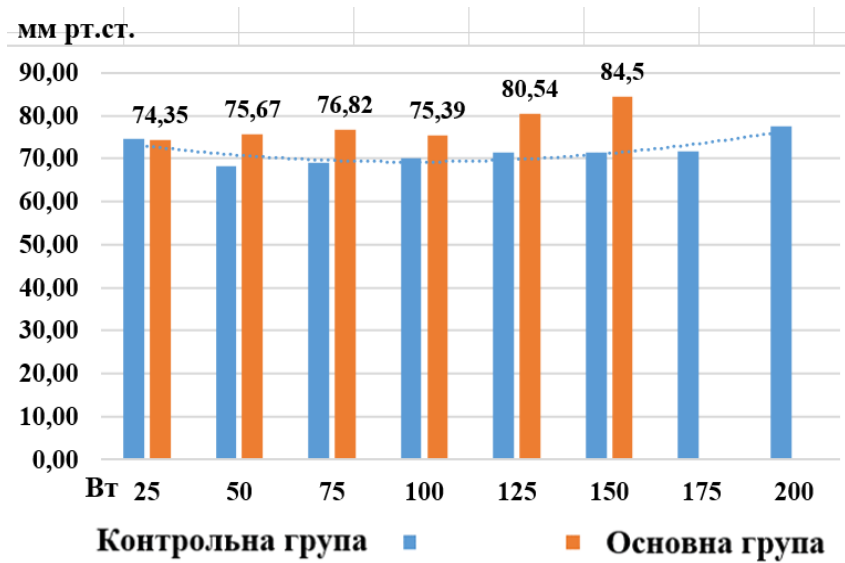


Рисунок 2 – Динаміка ДАТ в умовах стрес-тесту (мм рт.ст.)

Подібна реакція свідчить про підвищення адренергічної активності, відповідно до зростаючих метаболічних потреб працюючих систем, оптимальної регуляції механізмів відповідальних за кардіореспіраторну систему у студенток контрольної групи.

Подальший аналіз показників гемодинаміки, зокрема ХОК, в умовах велоергометричної проби (рис. 3), встановив, що серед дівчат 1-ї групи, на порозі до 125 Вт навантаження, темпи

приросту ХОК достовірно переважали результати отримані на цьому етапі навантаження в контрольній групі. Подібна динаміка ХОК була більше пов'язана із зростанням ЧСС під час велоергометричної проби. В контрольній групі аналогічний тренд виявлявся за рахунок одночасного зросту показників ЧСС і УОК в студенток, які подолали поріг  $\geq 150$  Вт ВЕМ-проби.

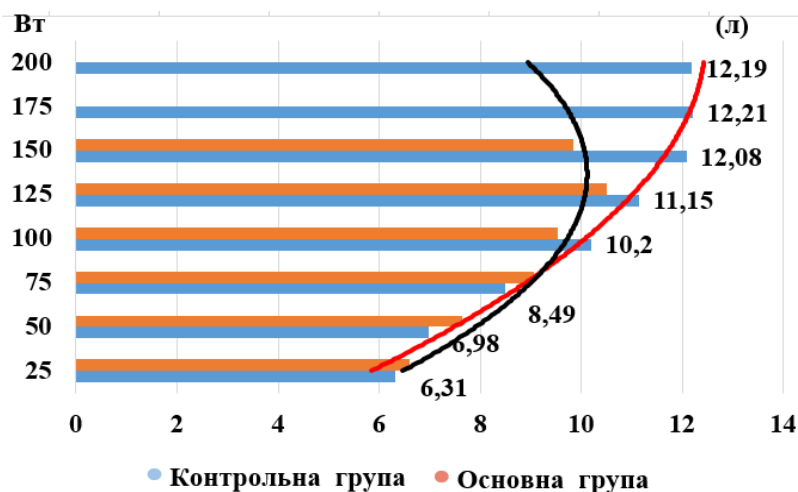


Рисунок 3 – Динаміка ХОК на тлі ВЕМ-проби в студенток основної і контрольної груп

Виявлене одночасне зростання ХОК і порога ВЕМ навантаження свідчить про збільшення споживання кисню міокардом.

Оцінка коефіцієнту резерву виявила, що в основній групі показники КР при навантаженні 25 Вт, 50 Вт і 75 Вт були достовірно вищими ніж в контрольній групі, відповідно,  $(1,46 \pm 0,08)$

ум.од.,  $(1,69 \pm 0,09)$  ум.од. і  $(2,0 \pm 0,06)$  ум.од., проти  $(1,26 \pm 0,12)$  ум.од.,  $(1,38 \pm 0,14)$  ум.од. і  $(1,68 \pm 0,12)$  ум.од. При навантаженні 100-125 Вт результати КР в обох групах достовірно не різнилися між собою. В той же час у контрольній групі показники КР серед студенток, які досягли порогу 150, 175 і 200 Вт становили  $(2,47 \pm 0,12)$  ум.од.,  $(2,49 \pm 0,15)$  ум.од. і  $(2,46 \pm 0,12)$  ум.од., відповідно, тобто переважали результати отримані в контрольній групі, що свідчило про вищі адаптаційні резерви міокарду в цих дівчат.

Також було встановлено, що серед студенток основної групи показники ІПР  $(32,02 \pm 2,46)$  % був нижчий від результату отриманого в контрольній групі  $(48,36 \pm 3,68)$  % ( $p < 0,05$ ). Аналогічна реакція відмічалася в основній групі з боку ІХР –  $(78,95 \pm 3,15)$  %, який також достовірно поступався показнику контрольної групи –  $(115,81 \pm 4,89)$  %. Низький приріст цих показників на висоті даного стрес-тесту серед студенток основної групи може свідчити про зниження симпатичної активності і перевагу парасимпатичної, що підтверджувало тенденцію до зменшенням УОК, ЧСС.

Оцінка ПД на кінцевому етапі навантаження свідчить про лінійну залежність між зниженням споживання кисню міокардом і зниженою толерантністю до фізичного навантаження, що підтверджувалось результатом  $(228,0 \pm 16,5)$  % отриманим у студенток основної групи, проти показника контрольної групи  $(286,18 \pm 25,4)$  % ( $p < 0,05$ ).

У відновному періоді показники гемодинаміки, зокрема ЧСС, в контрольній групі повернулись до вихідних показників протягом 5 хв у 66,67 % дівчат, через 7 хвилин у решти – 25,0 % студенток. В той же час в основній групі пульс відновлявся повільніше – до вихідного рівня протягом 5 хв у 38,47 % дівчат, до 7 хв – у 42,31 % випадків, до 10 хв – у 19,23 % студенток.

Нормалізація ЧСС відповідає швидкості ліквідації кисневого боргу, але в той же час його нормалізація ще не свідчить про остаточне відновлення – нормалізацію всіх гомеостатичних зрушень – в організмі в цілому [5, 14, 16].

Схожою була динаміка у відновному періоді з САТ в обох групах.

Отримані результати низької толерантності до фізичного навантаження у дівчат з ознаками надмірної тривожності і дезадаптації свідчать про низьку точку анаеробного порогу у цих студенток, коли починається використання працюючими м'язами анаеробного метаболізму.

Так як система кровообігу відрізняється високою реактивністю і є тонким маркером, що відображає стан адаптаційної перебудови організму в умовах стресу, доцільним є її дослідження в умовах індукованого стресорного навантаження окремих фізіологічних показників, що особливо актуально у дівчат юнацького віку найбільш схильних до психоемоційного впливу і супутніх психосоматичних дисфункцій.

Проведена оцінка показників серцево-судинної системи у студенток основної групи в умовах гострого стресорного впливу, виявила ранній достовірний приріст показників ЧСС, УОК, САТ і зменшення показників інотропного і хронотропного резервів та подвійного добутку, що підтверджує наявність скритих розладів регуляції метаболічних процесів у забезпеченні стрес-лімітуючих систем [3, 10, 16].

Отриманий результат висвітлює роль проявів дезадаптації та надмірної тривожності, як верхівку айсбергу існуючих механізмів, які обмежують процеси стресостійкості і можуть бути маркерами функціонального стану організму і його нейрогуморальних резервів [5].

Так проведене дослідження встановило, що розлади адаптації та підвищеної тривожності, які були виявлені у частини студенток молодших курсів супроводжувались надмірною реакцією міокарду під час велоергометричної проби. При цьому відмічалася рання та надмірна реакція показників гемодинаміки на перших сходинках велоергометричної проби, зокрема показників ЧСС, УОК, коефіцієнту резерву, на тлі зниженої толерантності до фізичного навантаження. Крім того, у них відмічалось зниження показників хронотропного та інотропного резервів. Низький приріст ІПР вказує на зниження міокардіальних резервів.

Зниження в основній групі дівчат порогу ВЕМ навантаження, свідчить про неналежний стан термінових механізмів пристосування, стрес-лімітуючої системи у порівнянні з результатами контрольної групи.

Нині вважають, що виявлене у частини дівчат основної групи швидке підвищення, САТ і нерідко ДАТ, на тлі низької толерантності до фізичного навантаження, може бути предиктором формування артеріальної гіпертензії.

Встановлено, що дозований фізичний стрес у дівчат юнацького віку з проявами підвищеної тривожності і ознаками дезадаптації дозволяє виявити приховані «дефекти» регуляторних

механізмів, насамперед через особливості реакції центральної та периферичної гемодинаміки, що в свою чергу може бути пов'язано з неадекватною перебуваючою нейрогуморальною регуляцією, розладами клітинного метаболізму у відповідь на стресорний вплив [6, 7, 14].

В той же час в контрольній групі студенток толерантність до фізичного навантаження була значно вищою на тлі оптимального гемодинамічного забезпечення ВЕМ-проби, що підтверджує кращий стан забезпечення процесів гомеостазу в умовах стресорного напруження. Даний результат є прямим підтвердженням вищої стресостійкості серед групи студенток, у яких відсутні ознаки дезадаптації і надмірної тривожності.

В даний час актуальним залишається застосування діагностичних тестів і проб, необхідних для своєчасного виявлення розладів гомеостазу в юнацькому віці та їх наслідків. На нашу думку, на початковому етапі діагностики проявів дезадаптації серед дівчат юнацького віку, доцільно використовувати стандартизовані опитувальники Коухена і Спілбергера-Ханіна.

## CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

1. Психофізіологічний статус у частини студенток молодших курсів виявляється незадовільним психоемоційним профілем, зниженням фізичної працездатності, швидким стомленням в умовах стресового навантаження.

2. З метою отримання своєчасної інформації про функціональний стан організму обстежуваних дівчат (фізіологічний портрет), регуляторних та адаптаційних можливостей, а також оцінки ефективності проведених

Однак застосування рутинних опитувальників не завжди повно відображає реальний стан регуляторних механізмів.

В той же час індукована фізичним дозованим стресом гемодинамічна реакція, дозволяє дотично визначити ступінь напруження адаптаційних механізмів, рівень толерантності до фізичного навантаження, а також з іншого боку – прояви надмірної тривожності і зниженої стресостійкості представити як маркер нейровегетативних розладів у студенток юнацького віку і можливих ризиків певних психосоматичних захворювань [7, 13].

В основі адаптації до стресорного впливу лежить нормалізація нейрогуморальних механізмів, з метою зменшення проявів надмірної тривожності, підвищення стресостійкості, шляхом оптимізації, медикаментозним чи немедикаментозним шляхом, балансу регулюючих структур реагуючих на вплив зовнішніх подразників.

Своєчасна оптимізація процесів адаптації дозволить покращити процес навчання і подальшої професійної діяльності.

оздоровчих заходів доцільно використовувати стандартизовані опитувальники та проведення навантажувальних проб для оцінювання функціонального стану серцево-судинної системи і фізичної працездатності.

3. З метою покращення стану здоров'я студентської молоді необхідно підвищувати професійні компетентності викладачів вищої школи з питань адаптаційної фізіології, валеології та психології в освітніх навчальних установах.

## PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Представляє науково-практичний інтерес дослідження динаміки показників суб'єктивної симптоматики, кардіореспіраторної системи у студенток молодших курсів із проявами дезадаптації на тлі медикаментозного та немедикаментозного лікування.

## CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версії цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

## REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Apanasenko HL, Popova LA. *Medytsynskaia valeolohyia* [Medical valeology]. Kyev: Zdorovia Publ., 1998. 248p.
2. Zharinov OI, Ivaniv YuA, Kuts VO. [Functional tests: refer to the textbook]. *Zdorovia Ukrainy. Kardiolohiia, Revmatolohiia, Kardiokhirurhiia*. 2021;3(76):54-57.
3. Harkavy LKh, Naryzhnaia NV, Maslov LN. [The interaction of the sympathoadrenal and opioid systems as a regulatory mechanism determining the resistance of the heart to the damaging effects of stress]. *Uspekhy fizyolohycheskykh nauk*. 2001;32(4):73-37.
4. Ivaniura IO. [Interrelationship between neurodynamic and vegetative functions of the body of students during adaptation to long-term physical exertion]. *Ukr. med. alm*. 2000;3(1):64-67.
5. Kovalenko VN, Nesukai EH. [Heart rate frequency – a modified risk factor for the development of cardiovascular diseases]. *Ukrainskyi kardiolozhichnyi zhurnal*. 2008;1: 8-13.
6. Lytvynets LYa, Vakaliuk IP. [Hemodynamic maintenance of physical exertion in adolescents with neurocirculatory dystonia]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2003;1(2):54-56.
7. Maidannyk VH, Chebotarova VD, Burlai VI. [Vegetative dysfunctions in children: new views on terminology, pathogenesis and classification]. *Pediatriia, akusherstvo i hinekolohiia*. 2000;1:10-12.
8. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1989.
9. Krainiuk VM. *Psykholohiia stresostiikosti osobystosti* [Psychology of personality stress resistance]. Kyiv: Nika-Tsentr Publ., 2007. 432 p.
10. Marchewka W, Samborska U, Drojewski K, Olszewska Turek K, Marchewka J, Kopeć G. [Assessment of Stress Load and Its Causes Among Medical Students]. *Med Rehabil*. 2022;26(4):11-19. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.9776>
11. Vinik A, Vinik E, Lai Y, Morrison S, Colberg S, Neumann S, et al. [Imbalance in Cardiac Autonomic Nervous System Mediates Fatigue]. *Medical Research Archives*. 2022;10(2). <https://doi.org/10.18103/mra.v10i2.2659>
12. Silva TM, Silva CAA, Salgado HC, Fazan R, Silva LEV. [The role of the autonomic nervous system in the patterns of heart rate fragmentation]. *Biomed Signal Process Control*. 2021;67: 102526. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102526>
13. Shuaibi S, AlAshqar A, Ahmed S, Alroughani, AlThufairi H, Owayed O, et al. [Primary Headache Disorder Among School Students in Kuwait] *Front Neurol*. 2021;12: e621017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.621017>
14. Shaposhnyk OA, Sokolenko VM, Kopyt'ko NS, Shevchenko TI, Kudrya I. [Analysis of relationship between stress factor and functional state of cardiovascular system in adolescents]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2020;2 (70):194-197. <https://doi.org/https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.194>
15. Kim H, Cheon E, Bai D, Lee YH, Koo B. [Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature] *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235-245. <https://doi.org/https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
16. Obi A, Nwobodo EO, Dimkpa U, Maduka SO, Fintan E. [Assessment of Stress Level of Young Undergraduates Before and After a Degree Examination Using Heart Rate Variability Analysis] *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2021; 3(5): 1-6. <https://doi.org/10.24018/ejmed.2021.3.5.1008>
17. Chen SW, Liaw JW, Chang YJ, Chuang LL, Chien CT. [Combined heart rate variability and dynamic measures for quantitatively characterizing the cardiac stress status during cycling exercise] *Comput Biol Med*. 2015; 63:133-42. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.05.026>

Received 06.04.2023

Accepted 12.04.2023

Одержано 06.04.2023

Затверджено до друку 12.04.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Анна Овчар**<https://orcid.org/0000-0001-9529-5523>

старша викладачка кафедри медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, Україна, e-mail: [aovchar@ifnmu.edu.ua](mailto:aovchar@ifnmu.edu.ua), тел.0950860113.

**Валерій Левченко**<https://orcid.org/0000-0002-6896-9710>

д.мед.н., професор кафедри медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, Україна, e-mail: [vlevchenko@ifnmu.edu.ua](mailto:vlevchenko@ifnmu.edu.ua), тел. 0995214368.

**Галина Ситницька**

<https://orcid.org/0009-0008-4558-0981>

викладачка кафедри медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, Україна, e-mail: [hpulypiak@ifnmu.edu.ua](mailto:hpulypiak@ifnmu.edu.ua), тел. 0668196491.

**Михайло Лесіцький**

<https://orcid.org/0009-0009-8080-3471>

викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, Україна, e-mail: [mlesitskyi@ifnmu.edu.ua](mailto:mlesitskyi@ifnmu.edu.ua), тел. 0508195769.

**Сергій Бублик**

<https://orcid.org/0000-0002-9666-2038>

кандидат наук з фізичного виховання і спорту, доцент кафедри фізичного виховання, Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ, вул. Г.Мазепи 144а, Україна e-mail: [serhiy.bybluk@pnu.edu.ua](mailto:serhiy.bybluk@pnu.edu.ua)

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite/ Як цитувати статтю:** Kashyap AS, Kuragayala SD, Kasam KP. Echocardiographic correlation of cardiac function in patients of hypothyroidism. *East Ukr Med J.* 2023;11(3):314-325

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):314-325](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):314-325)

## ABSTRACT

**Aedunutala SreeVeena Kashyap**

<https://orcid.org/0009-0005-6058-230X>

*Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India*

**Swarna Deepak Kuragayala**

<https://orcid.org/0000-0001-6817-307X>

*Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India*

**Krishna Prabhakar Kasam**

<https://orcid.org/0000-0001-8946-8969>

*Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India*

## ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATION OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS OF HYPOTHYROIDISM

**Objective:** The aim of the current study was to identify the echocardiographic changes in patients with hypothyroidism and correlation of these echocardiographic changes with the severity of hypothyroidism.

**Method:** A cross-sectional, and observational study was conducted on 60 treatment naïve patients of 18 to 60 years with hypothyroidism for 15 months from March 2021 to July 2022. The clinical demographic, treatment, ECG and echocardiographic profile were assessed in all patients. The association between categorical findings was determined using the chi-square test. Percentages and frequencies were also used for every parameter.

**Results:** 36.6% of the patients belonged to the age group 31 to 40 years. The mean age was  $37.2 \pm 10.67$  years and the majority of patients were females (76.67%). 33.3% of patients were overweight. 21.67% were obese and 45% had normal BMI. 21.67% had mild hypothyroidism, 56.67% had subclinical and 8.33% had severe hypothyroidism. There was a significant association between BMI and severity of hypothyroidism ( $p=0.0167$ ). Abnormal lipid profile was seen in 61.67% of patients and a significant association was observed between total cholesterol and the severity of hypothyroidism ( $p=0.0031$ ). LVPW thickness was normal in 78.33% of patients. Abnormal interventricular septal thickness was seen in 28.33% of patients. The cardiac chamber was more than 5.4cm in 3.33% of patients. Pericardial effusion was observed in 12 patients. There was a significant association between LVPW thickness, interseptal thickness, cardiac chamber size, ejection fraction, E/A ratio, and severity of hypothyroidism.

**Conclusion:** Increased interventricular septal and left ventricular posterior wall thicknesses with diastolic dysfunction are one of the earliest heart changes noted in patients with hypothyroidism. Early diagnosis in patients with hypothyroidism will definitely reduce the

extent of cardiac complications that accompany it. ECG and echocardiography are useful noninvasive tools in assessing the response to thyroid replacement therapy. The study suggests screening of all patients with hypothyroidism using electrocardiography and ECG as most of the patients show impairment in cardiac functions, so that appropriate intervention can be taken earlier.

**Keywords:** echocardiography, hypothyroidism, interseptal thickness, diastolic dysfunction.

**Corresponding author:** Swarna Deepak Kuragayala, Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India

e-mail: [drksdeepak@gmail.com](mailto:drksdeepak@gmail.com)

## INTRODUCTION / BCTYII

Thyroid diseases are among the most common hormonal disorders worldwide with India being no exception. Early diagnosis and treatment remains the cornerstone of thyroid disorders treatment. Hypothyroidism occurs due to low levels of thyroid hormones with varied etiology and clinical features. Iodine deficiency is the commonest cause of hypothyroidism globally. Due to the lack of awareness about the disease, facilities or screening programs to treat patients in endemic areas, there is often a delay in diagnosis.

The prevalence of hypothyroidism in India is around 11% [1]. The prevalence of subclinical hypothyroidism was found to be 9.4%. The prevalence was more in women – at 11.4% and among men, it was 6.2% [2].

Hypothyroidism occurs due to low levels of thyroid hormones. Hypothyroidism increases systemic vascular resistance, reduces arterial compliance and causes atherosclerosis. Lack of proper muscle relaxation, reduced heart rate and stroke volume will lead to heart failure. Subclinical hypothyroidism is also found to cause Ischemic heart diseases (IHD) and raised cardiovascular mortality. Treatment of hypothyroidism provides a beneficial effect on various parameters of heart function, especially among younger individuals.

Hypothyroidism is associated with impaired relaxation of blood vessels and reduced availability of Nitric oxide of endothelium. This causes more arterial stiffness that leads to raised Systemic vascular resistance. This is due to increased expression of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ ATPase and phospholamban, which inhibits ATPase [3]. Hypothyroidism leads to left ventricular diastolic dysfunction because of slow relaxation and defective left ventricular early filling.

Hypothyroidism causes increase in the left ventricular mass/size.

Researchers identified a significant relationship between subclinical hypothyroidism and prevalence of IHD [4].

A meta-analysis with 11 prospective cohorts in 5 continents identified that subclinical hypothyroidism is associated to raised risk of IHD and mortality with raised TSH levels [6].

Preshant Shrivastava [7] study aimed to study cardiovascular parameters in hypothyroid patients using electrocardiography and echocardiography. Around 65% subjects had clinically significant cardiovascular changes. The most common finding in ECG was sinus bradycardia seen in 35.5% and in echocardiography was diastolic dysfunction in 20% patients.

In a study done by Baladi IH et al study depicts that the frequency of electrocardiographic changes such as sinus tachycardia was high in patients with primary hyperthyroidism. Study emphasized the importance of thyrotoxicosis as a cause of cardiac morbidity and mortality in patients with thyrotoxicosis [8].

The purpose of the current study was to know the echocardiographic changes in the heart in patients with hypothyroidism which are usually reversible with proper intervention. Study also designed correlate these echocardiographic changes with the severity of hypothyroidism.

## MATERIALS AND METHODS

**Type of study:** Cross-sectional, and observational study.

**Study setting:** Department of General Medicine, Apollo Health City, Jubilee Hills, Hyderabad, India.

**Study period:** 15 months from March 2021 to July 2022.

The study is cross-sectional as data was collected at single point of time, without any follow up and study participant's clinical environment was not changed so the study is an observational study.

**Source of data:** After getting approval from Institutional Ethics Committee, hypothyroidism patients from OP and IP units of the General Medicine department and other departments were taken as study sample.

**Sampling procedure:** Convenience sampling.

It is a kind of non-probability sampling procedure, in which the sample is taken from a group of people who are easy to reach. It is also known as Grab or Availability sampling.

**Sample size calculation:** As per Unnikrishnan et al study, the prevalence of hypothyroidism in India was 3.9% [9].

$N = Z^2 PQ / E^2$ ; N: sample size; P: Prevalence; Q = 1-P; E - Error: 5%;

Z-Confidence levels: 95%; N = 58. The minimum sample size is 58.

So, we included 60 patients and the data was complete.

All 60 patients provided informed consent to participate in the study.

#### **INCLUSION CRITERIA:**

1. Males and females of ages 18-60 years.
2. Newly or previously diagnosed Sub-clinical hypothyroidism patients (TSH > 5 mU/L and normal free T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels).
3. Patients with TSH more than 10mU/L with low T<sub>4</sub> or normal T<sub>4</sub>

#### **EXCLUSION CRITERIA:**

1. Patients with known Heart diseases, chronic obstructive lung diseases, Diabetes mellitus, severe anemia, other known endocrinal disorders.
2. Pregnant and lactating women.
3. Patients taking drugs like beta blockers, lithium, oral contraceptives, steroids
4. Alcoholics
5. Patients who were already on thyroxine therapy.

Exclusion criteria was assessed mainly through oral history, medical records, to rule out the above mentioned conditions.

**Methodology:** Free T<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub> and TSH was done for all patients initially as a screening test to confirm the presence of hypothyroidism. History was taken from all the participants. A full assessment including clinical evaluation, measurement of lipids, ECG and echocardiography was done.

**Parameters assessed:** Age, Gender, Residence, Pulse rate, Blood Pressure, BMI, symptoms and signs,

Serum free T<sub>4</sub> T<sub>3</sub> levels, Serum TSH, Lipid profile, ECG, echocardiography.

#### **Definitions:**

Normal range of serum total T<sub>4</sub> was taken as 0.8 to 2 ng/dl. Serum TSH Normal Range was taken as 0.34 – 5 mIU/mL measurement of free T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> and TSH was done by electrochemiluminescence (ECLIA) method.

TSH and categories of hypothyroidism:

**Mild** – TSH from 5 to 20 mIU/ml; **Moderate**- TSH levels of 20 to 50 mIU/ml; **Severe**: TSH above 50 mIU/ml.

**Subclinical** – 5 to 10 mIU/ml with normal Free T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels.

**BMI:** BMI was assessed as per WHO classification, as shown below.

Under weight: <18.5 kg/m<sup>2</sup>

Normal range: 18.5 – 24.9

Overweight: 25.0-29.9

Obese: ≥30

Obese class I: 30.0- 34.9

Obese class II: 35.0-39.9

Obese class III: ≥ 40

#### **Hyperlipidemia or abnormal lipid profile:**

Increase in total cholesterol of more than 200 mg/dl or LDL of above 150 mg/dl was considered abnormal lipid profile.

#### **The following parameters were noted in echocardiography:**

**1. Chamber dimensions:** In 'M-Mode (motion mode) transthoracic echocardiogram' the left ventricular internal diameter (diastolic), interventricular septal wall thickness, posterior wall thickness were measured. Reference values for left ventricular linear dimensions were as per the American Society of Echocardiography (ASE) committee recommendations. Asymmetric hypertrophy is found to be present if a ratio of interventricular septal thickness and left ventricular posterior wall thickness was more than 1.3 (Table 1).

**2. Diastolic function:** Assessed by Peak E/A wave velocity ratio. Grades of diastolic dysfunction based on the E/A ratio is as follows

**3. Systolic function:** Assessed with Fractional shortening (not used now),

EF = (End Diastolic Volume - End systolic volume/End diastolic volume)\*100

i) Mild left ventricular dysfunction - EF 45 to 55 %

ii) Moderate left ventricular dysfunction – EF 35 to 45%



iii) Severe left ventricular dysfunction – EF < 35%

**4. Pericardial effusion:** Assessed and quantified by the amount of Echo free space between 2 layers of pericardium around heart.

Trivial or Minimal PE: less than 10mm echo free space; Moderate PE: 10 to 20 mm; Severe or Massive or Large: >20 mm echo free space.

**Statistical analysis:** The data collected was processed in MS Excel 2019 and analysis was carried out using Microsoft excel and statistical software called EPI INFO free version. 7.2.5.0. P-value of <0.05 was considered statistically significant. Frequencies and percentages were also used. Mean and SD were used. Categorical findings were assessed using chi-square test.

Table 1 – Chamber dimensions in males and females

	Females				Males			
	Value	Mild-abnormal	Moderate	Severe	Value	Mild	Moderate	Severe
Septal thickness, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	>1.6	0.6-1	1.1–1.3	1.4–1.6	>1.7
Posterior wall thickness, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	>1.6	0.6-1	1.1–1.3	1.4–1.6	>1.7
Left ventricular diastolic diameter	3.9–5.3	5.4–5.7	5.8–6.1	≥6.2	4.2–5.9	6.0–6.3	6.4–6.8	≥6.9

Table 2 – Types of hypothyroidism

TSH & TYPE	Frequency	Percent
Mild (5 to 20)	13	21.67%
Moderate (20 to 50)	8	13.33%
Subclinical (5-10)	34	56.67%
Severe (more than 50)	5	8.33%
Total	60	100.00%

**Ethical considerations:** Permission from the Institutional ethical committee attached to AIMS, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana was taken before conducting the study. Every patient was explained the whole process and advantages of availing their data for the study. Patients were also told that their information will be kept confidential. Informed consent form was taken in local/understandable language and a signature or a thumb impression was taken. They were assured that their doubts, if any to be clarified at any time.

## RESULTS

Ages ranged from 18 to 60 years. The majority (36.67%) were in the age group of 31-40 yrs, followed by 23.33% in 21-30 yr age group. The mean age was 37.2±10.67 years. Most of the patients (76.67%) were females. 21.67% patients

showed mild hypothyroidism, 56.67% had subclinical and 8.33% had severe hypothyroidism.

33.3% of patients were overweight, 21.67% were obese and 45% cases show normal BMI. There is a significant association between BMI and severity of hypothyroidism (p=0.0167). Out of the 13 obese patients 8 were subclinical hypothyroidism patients.

Lipid profile and hypothyroidism: Abnormal lipid profile was seen in 61.67% of patients. Total cholesterol levels and severity of hypothyroidism: 4 out of the 5 severe hypothyroidism and 22 of the 34 subclinical hypothyroidism patients showed abnormal cholesterol levels. There is a significant association between Total cholesterol levels and the severity of hypothyroidism (p=0.0031).

Table 3 – Association between severity of hypothyroidism and total cholesterol levels, LVPW thickness, interseptal thickness, cardiac chamber size, ejection fraction, E/A ratio and pericardial involvement

	Severity of hypothyroidism				Chi-Square	P value
	MILD (5 to 20)	Moderate (20 to 50)	Severe (> 50)	Sub clinical		
<b>Total cholesterol</b>						
Borderline	5	4	1	17	19.7177	0.0031
Elevated	1	2	3	5		
Normal	7	2	1	12		
<b>BMI</b>						
Normal	9	4	0	14	15.5082	0.0167
Obese	0	1	4	8		
Overweight	4	3	1	12		
<b>LVPW thickness</b>						
Abnormal	2	3	4	4	13.4727	0.0037
Normal	11	5	1	30		
<b>IVS thickness</b>						
Abnormal	3	4	4	6	10.5117	0.0147
Normal	10	4	1	28		
<b>Cardiac chamber size</b>						
Less than 5.4	13	7	4	34	8.0172	0.0457
More than 5.4	0	1	1	0		
<b>Ejection fraction</b>						
< 55%	0	1	2	0	4.85	0.02
> 55%	13	7	3	34		
<b>E/A ratio</b>						
Less than 1	4	3	4	4	12.1406	0.0069
More than 1	9	5	1	30		
<b>Pericardial involvement</b>						
Mild PE	1	2	1	3	2.6	>0.05
Moderate PE	0	1	3	0		
Massive or severe PE	0	0	1	0		

LVWT and hypothyroidism severity: left ventricular wall thickness was found to be abnormal in 21.67% (n=13) of patients. Abnormal left ventricular posterior wall thickness was seen in 13 patients. There is a significant association between left ventricular posterior wall thickness and the severity of hypothyroidism. (P=0.003). Almost 4 subclinical hypothyroidism patients also showed abnormal LVPW thickness.

IVST and hypothyroidism severity: Inter Ventricular septal thickness was abnormal in 28.33% (n=17) of patients. Abnormal interseptal thickness was seen in 17 patients. Significant association was seen between interseptal thickness and severity of hypothyroidism (P=0.01).

Cardiac chamber size and hypothyroidism severity: Cardiac chamber was more than 5.4 cm in 3.33% (n=2) of patients. There is significant

association between cardiac chamber size and severity of hypothyroidism ( $p=0.0457$ ). It was  $>5.4\text{cm}$  in 1 Severe hypothyroid patient.

Left ventricular systolic function and hypothyroidism: ejection fraction was less than 55% in 5% ( $n=3$ ) of patients. Ejection fraction is less than 55% in 3 subjects. There is a significant association between EF and severity of hypothyroidism ( $p=0.02$ ).

Diastolic function: E/A ratio was more than 1 in 75% of patients. There is a significant association between E/A ratio and the severity of hypothyroidism ( $p=0.006$ ). E/A ratio is less than 1 in 15 subjects. Among them, 4 had severe

hypothyroidism, 3 had moderate hypothyroidism and 4 had sub clinical hypothyroidism.

Pericardial involvement in hypothyroidism: Pericardial effusion was seen in 12 patients overall. Among 4 patients with moderate effusion 3 had severe hypothyroidism. Mild effusion was seen 3 of the subclinical hypothyroid patients. Large effusion was seen in 1 severe hypothyroidism patient.

Age and LVPW thickness: Among 22 patients in age group 31 to 40 years, and 18 cases had normal LVPW thickness. There was no significant association found.

There is no significant association between age and interseptal thickness (Table 4).

Table 4 – Age and LVPW thickness, and IVS thickness

Age group	LVPW thickness		Chi-Square	P-value
	Abnormal	Normal		
18-20	1	2	5.8142	0.2135
21-30	4	10		
31-40	4	18		
41-50	4	6		
51-60	0	11		
TOTAL	13	47		
	IVS thickness			
	Abnormal	Normal		
18-20	0	3	4.11	$<0.05$
21-30	5	9		
31-40	6	16		
41-50	4	6		
51-60	2	9		

Age and severity of hypothyroidism: Among 22 patients in the 31 to 40 years age group, 16 patients subclinical hypothyroidism.

Pulse rate: 71.6% of patients had normal pulse rate and the most common finding was

bradycardia (Heart rate  $<60/\text{min}$ ) seen in 25% of cases.

Symptoms: 48.33% of patients were asymptomatic. Fatigue/Easy fatiguability was the common symptom seen in 16.67% of patients.

Table 5 – Age and severity of hypothyroidism

Age group	Severity of hypothyroidism				Total
	Mild	Moderate	Severe	SUB	
18-20	0	0	0	3	3
21-30	4	3	2	5	14
31-40	2	1	3	16	22
41-50	3	1	0	6	10
51-60	4	3	0	4	11
TOTAL	13	8	5	34	60

Table 6 – Symptoms among patients

Symptom	Frequency	Percent	Cumulative Percent
Cold intolerance alone	3	5.00%	5.00%
Constipation alone	1	1.67%	6.67%
Drowsiness, Myxedema	1	1.67%	8.33%
Fatigue	10	16.67%	25.00%
Menstrual irregularities	5	8.33%	33.33%
Nil	29	48.33%	81.67%
SOB	5	8.33%	86.67%
SOB and chest pain	1	1.67%	88.33%
Weight gain	5	8.33%	100.00%
Total	60	100.00%	100.00%

Blood Pressure among patients: BP was normal in 65% of patients. Isolated diastolic hypertension was seen in 21.67% of patients (Table 6).

Treatment among patients: 100% of subjects were not on treatment in the current study for their hypothyroidism.

ECG changes: Normal ECG was seen in 43.33% of the patients. The most common finding was sinus bradycardia seen in 25% of the patients followed by low voltage complexes seen in 21.67% of the patients.

Table 7 – Blood pressure among patients

Blood pressure	Frequency	Percent	Cumulative Percent
Diastolic HTN	13	21.67%	21.67%
HTN	7	11.67%	33.33%
Hypotension	1	1.67%	35.00%
NORMAL	39	65%	100.00%
Total	60	100.00%	100.00%

Table 8 – ECG changes among patients

ECG changes	Frequency	Percent	Cumulative Percentage
BBB	4	6.67%	6.67%
Bradycardia	15	25.00%	31.67%
Low voltage	13	21.67%	53.33%
Normal	26	43.33%	96.67%
Rhythm change	2	3.33%	100.00%
Total	60	100.00%	100.00%

## DISCUSSION

The current study was done on patients with confirmed hypothyroidism who came to OP and IP in AIMS, Hyderabad, Telangana a tertiary care center with well-equipped facilities.

Treatment naïve patients aged 18 to 60 years with hypothyroidism, fulfilling the eligibility criteria were included. Based on the sample size calculation, 58 is the minimum sample size. So, we included 60 patients in the current study. The clinical

demographic, treatment, ECG and echocardiographic profile were assessed for all patients. Association between categorical findings was determined using the chi-square test. Percentages and frequencies were also used for every parameter.

36.6% of the patients belonged to the age group 31 to 40 years, followed by 21 to 30 years (23.33%). Age ranged from 18 to 60 years. The mean age was  $37.2 \pm 10.67$  years. This indicates that hypothyroidism is commonly detected during 21 to 40 years of age. 76.67% of subjects were females in the current study. This indicates that hypothyroidism is more common among females.

In T Zhai study, [10] among them, 21.8% of patients had hypothyroidism. The overall mean age was 57.5 years. The mean age of patients with hypothyroidism was 59.6 years. Among 463 patients with hypothyroidism, 41% of the subjects were males and 59% of the subjects were females. Male preponderance was similar to the current study.

Serum TSH levels are mainly used to screen for primary hypothyroidism. In overt hypothyroidism TSH levels are high ( $>5$  mIU/l) and free T4 levels are low. In subclinical hypothyroidism, TSH levels are elevated ( $>5$  mIU/l) and free T4 levels are normal.

In the case of central hypothyroidism, TSH is biologically inactive and so the diagnosis is based on free T4 rather than TSH.

Some patients may have associated hyperlipidemia, increased creatinine kinase, liver enzymes and anemia. Ultrasound (USG) of the neck is not commonly recommended for hypothyroidism. 21.67% of subjects had mild hypothyroidism, 56.67% of subjects had subclinical and 8.33% of subjects had severe hypothyroidism. No patient was taking treatment in our study.

#### **BMI & waist circumference in hypothyroidism**

33% of patients were overweight. 21.67% were obese and 45% had normal BMI.

There is a significant association between BMI and severity of hypothyroidism ( $P=0.01$ ). Most of the obese patients had severe hypothyroidism. Among 20 overweight patients, 12 cases had subclinical hypothyroidism.

A study done by Rios Prego et al. shows that untreated thyroid dysfunction is not associated with BMI. Normalization of thyroid levels changed the BMI, but most of the remaining patients were within overweight ranges [11].

The mean age was 55.7 years, which was much higher compared to the current study. There is no significant difference in baseline BMI in hypothyroid and hyperthyroid patients before treatment. After treatment, the BMI of hypothyroidism patients reduced. The mean BMI initially was  $27 \text{ kg/m}^2$ ; after treatment, the BMI was  $23.99 \text{ kg/m}^2$ .

#### **Hypertension in hypothyroidism**

BP was normal in 65% of patients. HTN was seen in around 35% of patients. Isolated diastolic hypertension was seen in 21.67% of patients. Hypotension was seen in 1.67% of patients in our study.

T Zhai et al. [12] showed hypertension in 35% of cases of hypothyroidism. This finding was almost similar to the current study finding. Cardiac contractility and output reduce in hypothyroidism, leading to a narrowed pulse pressure. Hence, there will be increased renal sodium reabsorption, expansion of blood volume and rise in blood pressure [5].

#### **Hyperlipidemia in hypothyroidism**

Abnormal lipid profile was seen in 61.67% of patients.

There is a significant association noted between total cholesterol levels and the severity of hypothyroidism ( $P=0.0031$ ).

Among 10 patients with elevated total cholesterol, 3 had severe hypothyroidism. Among 27 patients with borderline total cholesterol, 4 had moderate hypothyroidism in our study. 22 sub-clinical hypothyroid patients had abnormal lipid profiles.

#### **ECG Changes in hypothyroidism**

In Tayal B et al study [13] investigated the associations of both overt and subclinical thyroid dysfunction with ECG parameters in primary healthcare population. Hypothyroidism was associated with a slower heart rate and shorter QTc in women. Longer P-wave duration, longer PR interval and low voltage were observed in patients with subclinical and overt hypothyroidism. Both overt and subclinical thyroid disorders were associated with significant changes in ECG parameters. Age and gender have significant impact on the association of thyroid dysfunction particularly on heart rate and QTc interval. Most of the patients were females, similar to the current study.

This shows that thyroid disorders were common among females. 73% of hypothyroid patients had high or borderline high total serum cholesterol. There is a significant difference in the serum total

cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol between patients with hypothyroidism and hyperthyroidism.

Normal ECG was seen in 43.33% of patients. sinus bradycardia was seen in 25%, low voltage complexes in 21.67%, Rhythm changes in 3.33% and Bundle branch blocks were seen in 6.67% of patients in our study.

**Khambalkar D [14] et al**, among 32 patients with hypothyroidism, 14 patients had sinus bradycardia, 6 patients had low voltage complexes, 5 patients had non-specific ST- T wave changes, bundle branch block was seen in 1 patient.

No patient had ectopics, similar to the current study. The most common finding was sinus bradycardia and the least common finding was bundle branch block, similar to the current study.

**Preshant Shrivastava et al**, 90 patients with hypothyroidism were included. The study was conducted at a medical college in India. Ages ranged from 15 to 65 years. 90% of the subjects were females. Female preponderance was similar to the current study. More than 65% of subjects had clinically significant cardiovascular changes in ECG. This finding was similar to the current study, in which ECG abnormalities were seen in 68% of the subjects included. The most common ECG finding was Sinus bradycardia, seen in 35.5% of patients, low voltage complexes in 16.6% of subjects, T Wave inversions in 7.8% of subjects, BBB in 4.4% of subjects, and QT prolongation was seen in 2.2% of subjects.

In a study done by **Ramesh et al [15]**, the incidence of sinus bradycardia was found to be 40%. Bradycardia was reported as 30% by **Shashikanth [16]**.

In the study of **Bupender Tayal et al [13]**, subclinical hyperthyroidism was linked to low heart rate among females and males. Hypothyroidism was linked to bradycardia and shorter QTc in females. Prolonged P-wave, PR interval and low voltage complexes were seen in patients with both subclinical and overt hypothyroidism. The presence of low voltage was less common in older patients.

#### **Pericardial effusion**

Pericardial effusion was seen in 12 patients overall. Among them, 1 patient had mild hypothyroidism, 3 had moderate and 5 had severe hypothyroidism. 3 patients with subclinical hypothyroidism showed mild pericardial effusion.

A study by **Mirwais S [18]** reported a case of a 68-year-old male with a history of Graves' disease treated with radioiodine ablation and consequent

hypothyroidism, and presenting with moderate pericardial effusion.

No patient had pericardial thickening or constrictive physiology, similar to the current study.

#### **Echocardiographic changes in hypothyroidism**

LVPW thickness was normal in 78.33% of patients. Abnormal left ventricular posterior wall thickness was seen in 13 patients. Among them, 4 patients had severe hypothyroidism and 3 had moderate hypothyroidism. There is a significant association between left ventricular posterior wall thickness and the severity of hypothyroidism. (P=0.003).

Abnormal interseptal thickness was seen in 17 patients. Among them, 4 patients had severe hypothyroidism and 4 had moderate hypothyroidism.

There is a significant association between interseptal wall thickness and the severity of hypothyroidism. (P=0.01).

Cardiac chamber was more than 5.4cm in 3.33% of patients. There is a significant association between cardiac chamber size and severity of hypothyroidism (p=0.0457). The size is less than 5.4 in 58 subjects, and more than 5.4 cm in 2 subjects. Among these 2 subjects, 1 had severe hypothyroidism.

Ejection fraction is less than 55% in the 3 subjects. Among them, 2 had severe hypothyroidism, 1 had moderate hypothyroidism.

E/A ratio was more than 1 (normal) in 75% of patients. There is a significant association between E/A ratio and the severity of hypothyroidism (p=0.006). E/A ratio is less than 1 in 15 subjects. Among them, 4 had severe hypothyroidism, 3 had moderate hypothyroidism 4 had mild hypothyroidism and 4 had sub-clinical hypothyroidism.

Among 22 patients in the age group 31 to 40 years, 18 had normal LVPW thickness.

There is no significant association between age and interseptal thickness. Among 22 patients in age group 31 to 40 years, 16 had normal IVS thickness.

Among 22 patients in 31 to 40 years age group, 16 patients had subclinical hypothyroidism in our study.

A study by **Mahanta Anindita et al** identified that the prevalence of overt hypothyroidism was 10.9% and subclinical hypothyroidism in 13.1% in the northeastern state of India. Among the cases of overt hypothyroidism, 92.5% were adult hypothyroids, 5.62% were juvenile hypothyroids, and 1.8% were cretins. Uncommon modes of presentation were pleural and pericardial effusion, low body weight, frequent motions, and palpitations. Post-thyroidectomy and drug-induced hypothyroidism accounted for 2.3% of cases each and postpartum

hypothyroidism for 3.7% of subjects. 13% of cases presented with goiter and the prevalence of anti-TPO antibodies was 8.4%.

Increased LVPW thickness was significantly associated with increasing severity of disease by the Chi-squared test. The P value is 0.0013. This finding was similar to the current study.

Abnormal septal wall thickness was seen in 1 patient with mild hypothyroidism. It was seen in 9 patients with moderate hypothyroidism and 18 patients with severe hypothyroidism. It was seen only in 5 patients with subclinical hypothyroidism. The occurrence of increased septal wall thickness was significantly associated with the severity of the disease ( $p=0.0007$ ). This finding was similar to the current study.

The cardiac chamber size was normal in the study population. There is no statistically significant association between cardiac chamber size and the severity of hypothyroidism.

Only 2 patients with severe hypothyroidism and 1 patient with moderate hypothyroidism had reduced ejection fraction of below 55%.

The ejection fraction is not significantly correlated with the severity of the disease, as the p value is  $>0.05$ . This was different from the current study. The LV systolic functions like ejection fraction and fractional shortening were not associated with the severity of hypothyroidism.

Diastolic dysfunction was found in 1 patient with mild hypothyroidism and 2 patients with moderate hypothyroidism. It was seen in 9 patients with severe hypothyroidism and 3 patients with subclinical hypothyroidism.

There is a significant association between LVPW, IVSW and E/A with the severity of hypothyroidism. There is significant association between age and TSH or severity of hypothyroidism. The study also found a significant association between age and LVPW. These findings were different from the current study.

In the study of **Khambalkar Sunita [14]**, there was no significant statistical difference in basic Echocardiographic parameters between patients with hypothyroidism and control group. There is a significant reduction in E/A ratio and raised E/E' in patients with overt and subclinical hypothyroidism. There is increased interventricular septal and posterior wall thickness in overt hypothyroid patients along with pericardial effusion compared to patients with subclinical hypothyroidism and controls. There was no significant difference in

ejection fraction and systolic velocity between patients with hypothyroidism and controls.

In a study of **Yang G et al [20]**, it was shown that both subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism were associated with adverse prognosis in patients with heart failure. Subclinical thyroid dysfunction is useful and promising predictor for the long-term prognosis in heart failure cases.

Jabbar A et al [21] study evaluated the effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction and subclinical hypothyroidism. Study results show that among the 95 cases, 69.1% had ST-segment elevation myocardial infarction. The mean left ventricular ejection fraction at baseline and at 52 weeks was 51.3% and 53.8%, in the levothyroxine group compared with 54.0% and 56.1% in the placebo group. There were 33.3% and 36.7% cardiovascular adverse events in the levothyroxine and placebo groups.

There was a significant increase in the mean LVEF and E/A ratio in hypothyroid patients after treatment. This indicates normalization of hormonal status. A thyroid dysfunctional state was not associated with impaired diastolic function. This could be due to the short duration of thyroid dysfunction and the intake of timely and successful replacement therapy.

But systolic function was significantly decreased in hypothyroid patients but later improved after replacement therapy. An early diagnostic approach in patients with thyroid problems is vital for avoiding cardiac complications.

In the study of T Zhai et al, there were no significant differences in the mean interseptal thickness, LVPW and ejection fraction between normal, euthyroid patients and hypothyroidism patients.

#### **Strengths of this study:**

- The current study assessed cardiac profile of patients with hypothyroidism. This can help to frame secondary prevention strategies.
- The study helped to identify various risk factors and treatment profiles of hypothyroidism patients.
- It helps to improve clinical outcomes and prevent various complications (advice on appropriate treatment).
- Counselling on diet, exercise was given to the patients.

**Economic coverage to patients:**

- A part of travel expenses was reimbursed to all subjects for travelling to our institution.
- All the lab investigations were done free of cost to all subjects.

**Perspectives for further research**

Comparison of the efficacy and safety of various treatment regimens should be done with a multi-centric mode with populations of different backgrounds, rural/urban areas and from various socioeconomic statuses.

**CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ**

Increased interventricular septal and left ventricular posterior wall thicknesses with diastolic dysfunction are some of the earliest heart changes noted in patients with hypothyroidism. Lipid changes and impairment of left ventricular diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism warrant the use of hormone replacement even without any signs/symptoms. Early diagnosis

**Limitations of the current study**

In this study, the sample size was 60, indicating that the study sample was small, and the primary limitation was the interpretation of results. Results for small studies are less reliable compared to larger studies. Larger studies with more subjects produce narrow confidence intervals (95% to 99%) and more accurate results. Renal failure patients, patients with COPD and serious medical illnesses were not included. Patients were not followed up (as it was a cross-sectional study).

in patients with hypothyroidism will definitely reduce the extent of cardiac complications that accompanies it. ECG and echocardiography are useful noninvasive tools in assessing the response to thyroid replacement therapy. The study suggests screening all patients of hypothyroidism with electrocardiography and ECG as most of the patients show impairment in cardiac functions, so that appropriate intervention can be taken earlier.

**CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

The authors declare no conflict of interest.

**FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

None.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ**

All authors substantively contributed to the drafting of the initial and revised versions of this paper. They take full responsibility for the integrity of all aspects of the work.

**REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Bagchi S. Hypothyroidism in India: more to be done. *The lancet diabetes & endocrinology*. 2014 Oct 1;2(10):778.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-316.
3. Jabbar A, Pingitore A, Pearcs SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017. January; 14 1: 39– 55
4. Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Rizzo M, Isenovic ER. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2022 Jul 1;28(25):2065-72.
5. Sun Y, Teng D, Zhao L, Shi X, Li Y, Shan Z, Teng W, Thyroid Disorders, Iodine Status and Diabetes Epidemiological Survey Group (TIDE). Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2022 Apr 1;32(4):376-84.
6. Goyal V, Goyal S. A study of electrocardiographic changes in thyroid disorders. *Int J Med Res Rev* [Internet]. 2016Apr.30 [cited 2022Aug.26];4(4):486-90. Available from: <https://ijmrr.medresearch.in/index.php/ijmrr/article/view/507>.
7. Preshant Shrivastava, Anirudh Tiwari. ECG & echocardiographic changes in newly diagnosed primary hypothyroidism. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2017;4 (3):607-609
8. Baladi IH, Rai AA, Ahmed SM. ECG changes in patients with primary hyperthyroidism. *Pan African Medical Journal*. 2018;30(1).
9. Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jul;17(4):647-52. <https://doi.org/10.4103/2230->



- [8210.113755](https://doi.org/10.113755). PMID: 23961480; PMCID: PMC3743364.
10. Zhai T, Cai Z, Zheng J, Ling Y. Impact of hypothyroidism on echocardiographic characteristics of patients with heart valve disease: A single-center propensity score-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11:554762. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.554762>
  11. Ríos-Prego M, Anibarro L, Sánchez-Sobrino P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med*. 2019 Aug 23;12:299-304. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S206983>. PMID: 31692525; PMCID: PMC6711558.
  12. Zhai T, Cai Z, Zheng J, Ling Y. Impact of hypothyroidism on echocardiographic characteristics of patients with heart valve disease: A single-center propensity score-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11:554762. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.554762>
  13. Tayal B, Graff C, Selmer C, Kragholm KH, Kihlstrom M, et al. Thyroid dysfunction and electrocardiographic changes in subjects without arrhythmias: a cross-sectional study of primary healthcare subjects from Copenhagen. *BMJ Open*. 2019 Jun 21;9(6):e023854. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023854>. PMID: 31229996; PMCID: PMC6596967.
  14. Kumbhalkar DSD, Department of Medicine, Government Medical College, Nagpur, Maharashtra, India- 440001. Echocardiographic evaluation of cardiac function in hypothyroidism. *J med sci clin res*. 2017;5(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i8.201>
  15. Ramesh, Balaji Prasad Nayak. A study of cardiovascular involvement in Hypothyroidism. *IAIM*, 2016;3:74-80
  16. Shashikanth. Study of cardiac dysfunction in hypothyroidism: *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2015;4:111-116.
  17. Sharath Kumar D Shah, Mounika Kilari, Neelesh Kumar S Shah. Cross-sectional study of cardiovascular manifestations of hypothyroidism. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2013;2:5021-5029.
  18. Sabawoon M, Kazmi SH, Hussain SI, Maiwand M, Sharma A. Hypothyroidism Causing Pericardial Effusion: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(12). <https://doi.org/10.7759/cureus.6393>.
  19. Mahanta A, Choudhury S, Choudhury SD. Prevalence of hypothyroidism in Assam: A clinic-based observational study. *Thyroid Research and Practice*. 2017 May 1;14(2):63-70. [https://doi.org/10.4103/trp.trp\\_38\\_16](https://doi.org/10.4103/trp.trp_38_16).
  20. Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC cardiovascular disorders*. 2019 Dec;19:1-1.
  21. Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, Carey P, Addison C, et al. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020 Jul 21;324(3):249-58.

Received 29.08.2023

Accepted 16.09.2023

Одержано 29.08.2023

Затверджено до друку 16.09.2023

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

##### **Aedunutala SreeVeena Kashyap**

Post graduate, General Medicine Department, Apollo Institute of Medical Sciences And Research. Hyderabad, Telangana, India. Email: [sveena2796@gmail.com](mailto:sveena2796@gmail.com)

##### **Swarna Deepak Kuragayala**

Associate professor, General Medicine Department, Apollo Institute of Medical Sciences And Research. Hyderabad, Telangana, India. Email: [drksdeepak@gmail.com](mailto:drksdeepak@gmail.com)

##### **Krishna Prabhakar Kasam**

Associate professor, General Medicine Department, Apollo Institute of Medical Sciences And Research. Hyderabad, Telangana, India. Email: [drkrishnakasam@gmail.com](mailto:drkrishnakasam@gmail.com)

Наукове видання

## СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

---

Підписано до друку 30.10.2023. Формат 60x84/8

Папір офс. Друк офс.

Ум. друк. арк. 12,9.

Наклад 100 пр. Замовлення № \_\_\_\_\_

Сумський державний університет, вул. М. Сумцова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру  
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ  
Вул. М. Сумцова, 2, м. Суми, 40007