

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X
UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

UKRAINIAN
SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL

Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Засновник – Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.
Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
імені О.О.Богомольця
(протокол №2 від 23.08.2024 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,

а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації
в даному виданні.

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of
professional publications in Medical
and pharmaceutical Sciences**

(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 of 23.08.2024)

All rights concerning published articles are reserved
to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation
of the facts in the articles is held by authors,
and of the content of advertising material –
by advertisers.

Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.

Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

| | |
|--|-----------------------|
| Голова редакційної колегії: | Юрій Кучин |
| Головний редактор: | Сергій Земсков |
| Заступник головного редактора: | Павло Чернишов |
| Відповідальний секретар: | Анастасія Гринзовська |
| Редактор по науковій етиці: | Любов Петелицька |
| Редактор статистичних даних: | Віталій Гурьянов |
| Редактор контенту для соціальних мереж: | Анатолій Гринзовський |
| Літературний редактор: | Людмила Наумова |
| Секційні редактори: | |
| Стоматологія – | Ірина Логвиненко |
| Медицина – | Володимир Мельник |
| Фармація, промислова фармація – | Ірина Ніженковська |
| Педіатрія – | Олександр Волосовець |
| Громадське здоров'я – | Анна Благая |

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

EXECUTIVE BOARD

| | |
|---|-----------------------|
| Chairman Of The Editorial Board: | Iurii Kuchyn |
| Editor in Chief: | Sergii Zemskov |
| Deputy Editor-in-Chief: | Pavel Chernyshov |
| Executive Secretary: | Anastasiia Hrynzovska |
| Editor on scientific ethics: | Liubov Petelytska |
| Statistical Editor: | Vitaliy Gurianov |
| Social Media Editor: | Anatolii Hrynzovskyi |
| Language Editor: | Naumova Liudmyla |
| Associate Editors | |
| Stomatology – | Iryna Logvynenko |
| Medicine - | Volodymyr Melnyk |
| Pharmacy, Industrial Pharmacy – | Iryna Nizhenkovska |
| Pediatrics – | Oleksandr Volosovets |
| Public Health – | Anna Blagaia |

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchyk, Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliak, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany) Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

A clinical case of successful treatment of the dry form of age-related macular degeneration

Dziuba Alina, Skrypnychenko Inna

Клінічний випадок успішного лікування вікової макулярної дегенерації

Дзюба Аліна, Скрипниченко Інна

..... 7

Occlusal therapy in patients with temporomandibular joint dysfunction and occlusal and articulatory disorders

Chervonna Nadiya, Proschenko Andriy, Proschenko Nina

Оклюзійна терапія у пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу і оклюзійно-артикуляційними порушеннями

Червонна Надія, Проценко Андрій, Проценко Ніна

..... 12

MEDICINE / МЕДИЦИНА

A case of detection of esophageal pathology by dynamic esophagogastrosintigraphy

Lazar Yehor, Mazur Anastasya, Mironova Olena, Romanenko Hanna

Випадок виявлення патології стравоходу методом динамічної езофагогастросцинтиграфії

Лазар Єгор, Мазур Анастасія, Миронова Олена, Романенко Ганна

..... 19

Diagnostic capability of long-term electrocardiographic telemonitoring for detection of heart rhythm disorders

Berdnyk Inna, Bogomaz Volodymyr, Dolya Tetiana, Onofriichuk Yevhen

Діагностичні можливості довготривалого електрокардіографічного телемоніторингу для виявлення порушень ритму

Бердник Інна, Богомаз Володимир, Долина Тетяна, Онофрійчук Євгеній

..... 30

Effectiveness of using active drains in primary breast augmentation

Pidchenko Yurii, Khrapach Vasyl, Khrapach Oleksandr

Ефективність використання активних дренажів при первинній аугментації грудних залоз

Підченко Юрій, Храпач Василь, Храпач Олександр

..... 39

Integration of robotics into surgical practice

Bilodid Vladyslav

Інтеграція робототехніки до хірургічної практики

Білодід Владислав

..... 46

Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment

Chernega Violetta, Bila Victoria, Zahorodnia Oleksandra

Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування істміко-цервікальної недостатності

Чернега Віолета, Біла Вікторія, Загородня Олександра

..... 58

Long-term liver deportalisation in stable and time prolonged prehepatic portal hypertension model affects expression of hypoxia, angiogenesis, apoptosis, and autophagy markers in the young rats' liver

Godik Oleg

Тривала депорталізація печінки в стабільній пролонгованій моделі допечінкової портальної гіпертензії впливає на експресію маркерів гіпоксії, ангіогенезу, апоптозу та аутофагії в печінці молодих щурів

Годік Олег

66

Myelodysplastic syndrome (MDS)/Myeloproliferative neoplasm (MPN) with loss of long arm of chromosome 5 (del 5q): Clinical case and treatment perspectives

Khurdepa Kateryna, Karnabeda Oksana

Мієлодиспластичний синдром (МДС)/Мієлопроліферативна неоплазія (МПН) з втратою фрагменту довгого плеча хромосоми 5 (del 5q): Клінічний випадок та перспективи лікування

Хурдепа Катерина, Карнабеда Оксана

75

Peculiarities of building a program of physical therapy for people of the second mature age with diabetes of the 2nd type of moderate severity

Sorvenkova Olena, Sychov Sergiy, Naumenko Natalia

Побудова персоніфікованої програми реабілітації осіб другого зрілого віку хворих на цукровий діабет 2-го типу середньої форми важкості

Сорвенкова Олена, Сичов Сергій, Науменко Наталія

81

Possibility of correction of the blood-heart barrier damage as a consequence of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19

Netiazhenko Vasyl, Mostovyi Serhii, Safonova Olga, Mikhaliev Kyrylo

Корекція ураження гематокардіального бар'єру, як впливу вірусу SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19

Нетяженко Василь, Мостовий Сергій, Михалєв Кирило, Сафонова Ольга

93

Rat hippocampus structures after experimental traumatic brain injury and GABA-benzodiazepine receptor complex modulators administration

Shemet Yaroslav, Likhodiievskiy Volodymyr

Структура гіпокампа щурів після експериментальної травми головного мозку та застосування модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу

Шемент Ярослав, Ліходієвський Володимир

108

Results of surgical treatment of diseases of the pharynx in overweight and obese children

Fannan Ayman, Lamza Nellia, Vasylenko Maryna

Результати хірургічного лікування захворювань глотки у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням

Фаннан Айман, Ламза Нелля, Василенко Марина

114

The effect of implantation of spherical and aspherical intraocular lenses on functional visual parameters

Kochuhur Iryna

| | |
|--|-----|
| Вплив імплантації сферичних та асферичних інтраокулярних лінз на функціональні показники зору <i>Кочугур Ірина</i> | 122 |
| The first experience of a text-based role-playing game as a type of online class <i>Krishtafor Daria, Kravets Olha, Yekhalov Vasyl, Ploshchenko Yuliia, Pylypenko Olha, Yehorova Olha</i> | |
| Перший досвід текстової рольової гри як виду дистанційних практичних занять <i>Кріштафор Дар'я, Кравець Ольга, Єхалов Василь, Площенко Юлія, Пилипенко Ольга, Єгорова Ольга</i> | 128 |
| Ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension (literature review) <i>Khairnasova Alina</i> | |
| Неспецифічний виразковий коліт та супутня артеріальна гіпертензія (огляд літератури) <i>Хайрнасова Аліна</i> | 137 |
| PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ | |
| Management of protective lung ventilation in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection <i>Tkachuk Roman</i> | |
| Менеджмент протекторної вентиляції легень у дітей із критичним перебігом гострого респіраторного дистрес-синдрому викликаним коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2 <i>Ткачук Роман</i> | 146 |
| PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY / ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ | |
| Anatomical and phytochemical study of <i>Ocimum basilicum</i> L. leaves of two popular varieties in Ukraine <i>Pysklynets Iryna, Makhynia Larysa</i> | |
| Анатомічне та фітохімічне дослідження листків <i>Ocimum basilicum</i> (L.) <i>Писклинець Ірина, Махія Лариса</i> | 156 |
| Comparative effectiveness of new pharmacotherapy regimens for mild COVID-19 based on symptom resolution dynamics <i>Surtaieva Natalia, Yakovenko Oleg, Soloviov Serhii, Trokhymchuk Viktor, Babenko Mykhailo, Sukhin Rostyslav, Kapitan Georhiy, Dziublyk Oleksandr, Yachnyk Vitaliy</i> | |
| Порівняльна ефективність нових схем фармакотерапії нетяжкої форми COVID-19 за динамікою зникнення симптомів <i>Суртаєва Наталія, Яковенко Олег, Соловійов Сергій, Трохимчук Віктор, Бабенко Михайло, Сухін Ростіслав, Капітан Георгій, Дзюблик Олександр, Ячник Віталій</i> | 166 |
| The role of pharmaceutical care in the use of rifaximin for the treatment of diarrhea <i>Temirova Olena, Marchuk Daria</i> | |
| Роль фармацевтичної опіки при застосуванні рифаксиміну для лікування діареї <i>Темірова Олена, Марчук Дарія</i> | 175 |

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

UDC: 617.735-002-003.92-085.831

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.7-11](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.7-11)

Received: May 30, 2024

Accepted: August 29, 2024

Клінічний випадок успішного лікування вікової макулярної дегенерації

Дзюба Аліна¹, Скрипниченко Інна²

¹ Студентка, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Доцент, к.мед.н., кафедра офтальмології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Dziuba Alina

E-mail: dziubaalina7@gmail.com

Анотація: клінічний випадок є прикладом ефективності застосування в лікуванні сухої форми вікової макулярної дегенерації низькоенергетичної імпульсної хроматичної світлодіодної терапії зеленого (505 нм), червоного (625 нм) та інфрачервоного (940 нм) діапазонів, яку проводили пристроєм Spektra Light (Version MARK III, Vision AidInc., Канада). Хвору обстежували до лікування, через 1 місяць, 3 місяці та 6 місяців після лікування: визначали гостроту зору, проводили оптико-когерентну томографію макулярної зони та методом гетерохроматичної флік-фотометрії на денситометрі «Maculux praxis» (Німеччина, Ebiga VISION GmbH) визначали оптичну щільність макулярного пігменту обох очей. У хворой на вікову макулярну дегенерацію після двох короткотривалих курсів (2 сеанси на день з перервою 5 хвилин протягом 5 днів) низькоенергетичної світлодіодної терапії підвищилася гострота зору, збільшилася оптична щільність макулярного пігменту, відмічена позитивна динаміка на сканограмах оптико-когерентної томографії макулярної зони сітківки.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, суха форма, оптична когерентна томографія, оптична щільність макулярного пігменту, лікування.

Вступ

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) – це хронічне прогресуюче мультифакторне захворювання, що характеризується дегенеративним процесом у пігментному епітелії, мембрані Бруха та хоріокапілярах центральної (макулярної) зони очного дна зі вторинним ураженням нейроепітелію сітківки (Coleman H.R., 2008, Скрипник Р.Л., 2013). ВМД є найчастішою причиною незворотньої втрати центрального зору у людей віком понад 50 років в інду-

стріально розвинених країнах (AREDS, 2001, Wong W.L., 2014, Ruia S., 2023). Нині у світі налічується приблизно 170 млн хворих на ВМД. Прогнозують, що кількість хворих на ВМД в 2040 році збільшиться до 288 млн. (Wong W.L., 2014, Ruia S., 2023). Серед усіх форм ВМД, суха форма складає близько 90% (Пасечникова Н.В., 2007). Мета лікування сухої форми ВМД спрямована на зниження ризику прогресування захворювання та стабілізацію зорових функцій. Медико-соціальна значимість даної

проблеми полягає в недостатності ефективних способів лікування сухої форми ВМД, які б стабілізували зорові функції, зупинили прогресування процесу та забезпечили соціальну адаптацію пацієнтів.

Мета

Продемонструвати ефективність застосування низькоенергетичної світлодіодної терапії в лікуванні хворої на суху форму вікової макулярної дегенерації.

Опис випадку

Хвора Т., 1943 р. н., звернулася до офтальмологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» зі скаргами на зниження зору обох очей, більше на лівому оці, викривлення контурів предметів, появу мілких плям, «мушок», «блискавки» перед лівим оком. Із анамнезу відомо, що зір на лівому оці поступово знижувався протягом 4 років, на правому оці протягом 2 років.

При огляді: гострота зору правого ока – 76 знаків, гострота зору лівого ока – 62 знаки. Гостроту зору досліджували за допомогою таблиць LogMAR ETDRS, встановлювалася кількість правильно прочитаних знаків. Внутрішньоочний тиск (ВОТ): праве око – 19 мм рт.ст.; ліве око – 18 мм рт.ст. Поле зору: в межах норми.

Об'єктивно: при біомікроскопії обох очей очні яблука спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога

прозора, райдужка сірого кольору, субатрофічна, в кришталиках факосклероз, часткове помутніння кортикальних шарів по периферії, склисте тіло прозоре. При офтальмоскопії правого ока: в макулярній зоні вогнища гіпопигментації та гіперпигментації, поодинокі м'які друзи. При офтальмоскопії лівого ока: в макулярній зоні округле вогнище депігментації, вогнища гіпопигментації та гіперпигментації, поодинокі м'які друзи.

Проведена оптико-когерентна томографія (ОКТ) макулярної зони обох очей. Оптична когерентна томографія (Optical Coherence Tomography) виконувалася на томографі Dri OCT Triton plus (Topcon, Японія). На ОКТ – сканограмах виявлено ознаки сухої форми ВМД на обох очах та загрозу переходу сухої форми ВМД в ексудативну форму у вигляді початку відшарування пігментного епітелію сітківки в макулярній зоні на лівому оці.

Встановлений клінічний діагноз: вікова макулярна дегенерація, суха форма обох очей.

ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. до лікування представлена на рис.1.

На ОКТ – сканограмі макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. до лікування визначається атрофія пігментного епітелію сітківки, відкладення пігменту, аномальні утворення, початок відшарування пігментного епітелію сітківки, друзи.

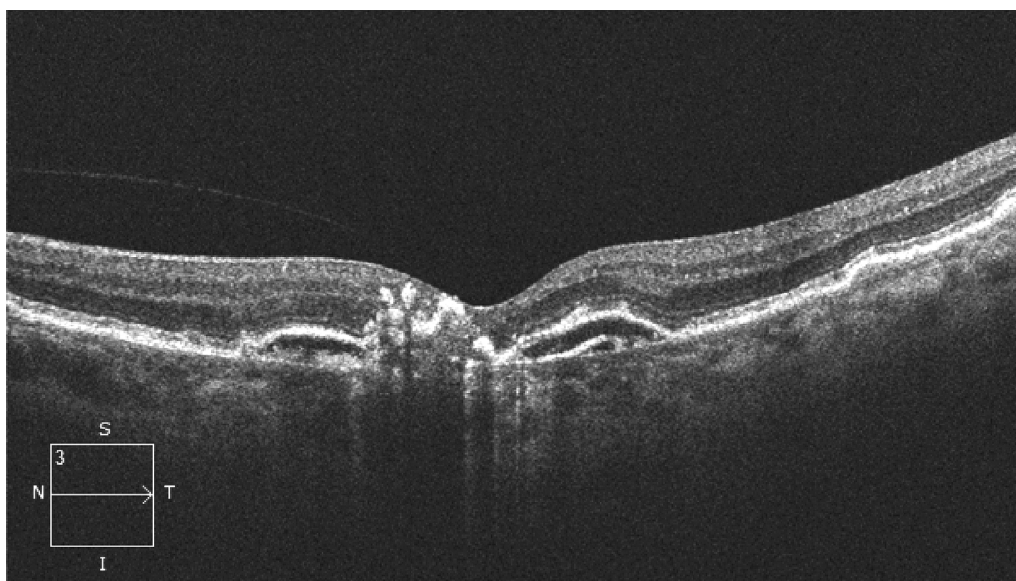


Рис. 1. ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. до лікування

Методом гетерохроматичної флік-фотометрії на денсинтометрі «Maculux praxis» (Німеччина, Ebiga VISION GmbH) визначена оптична щільність макулярного пігменту (ОЩМП). Нормальним результатом при визначенні ОЩМП на даному апараті (згідно з інструкцією виробника) вважається близько 0,4 абс. од. До лікування ОЩМП лівого ока склала 0,248 абс. од.

Хворій призначено короткотривалий курс низькоенергетичної світлодіодної терапії (НСТ) на ліве око (2 сеанси на день з перервою 5 хвилин протягом 5 днів). НСТ – це низькоенергетична імпульсна хроматична світлодіодна терапія зеленого (505 нм), червоного (625 нм) та інфрачервоного (940 нм) діапазонів. НСТ проводили пристроєм Spektra Light (Version MARK III, Vision AidInc., Канада).

Гострота зору лівого ока після лікування на 3 день – 73 знаки, після лікування на 5 день – 87 знаків, через 1 місяць – 76 знаків, через 3 місяці – 71 знаків, через 6 місяців – 67 знаків.

ОЩМП лівого ока через 1 місяць – 0,312 абс. од., через 3 місяці – 0,327 абс. од., через 6 місяців – 0,315 абс. од.

ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. через 6 місяців після першого курсу НСТ представлений на рис.2.

На ОКТ – сканограмі макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. через 6 місяців після першого курсу НСТ ділянка атрофії пігментного епітелію сітківки зменшилась, відкладення пігменту організувались, відшарування пігментного епітелію сітківки значно зменшились.

Через 6 місяців після першого курсу НСТ хворій було призначено другий курс НСТ на ліве око за аналогічною схемою.

Гострота зору лівого ока після лікування на 3 день – 76 знаків, після лікування на 5 день – 82 знаки, через 1 місяць – 76 знаків, через 3 місяці – 72 знаки, через 6 місяців – 68 знаків. ОЩМП лівого ока через 1 місяць – 0,447 абс. од., через 3 місяці – 0,413 абс. од., через 6 місяців – 0,387 абс. од.

ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. після двох курсів НСТ через 1 рік спостереження представлена на рис.3.

На ОКТ – сканограмі макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. після двох курсів НСТ через 1 рік спостереження відкладення пігменту організувались в більш однорідний шар і закрили ділянку атрофії пігментного епітелію, відшарування пігментного епітелію сітківки зменшились.

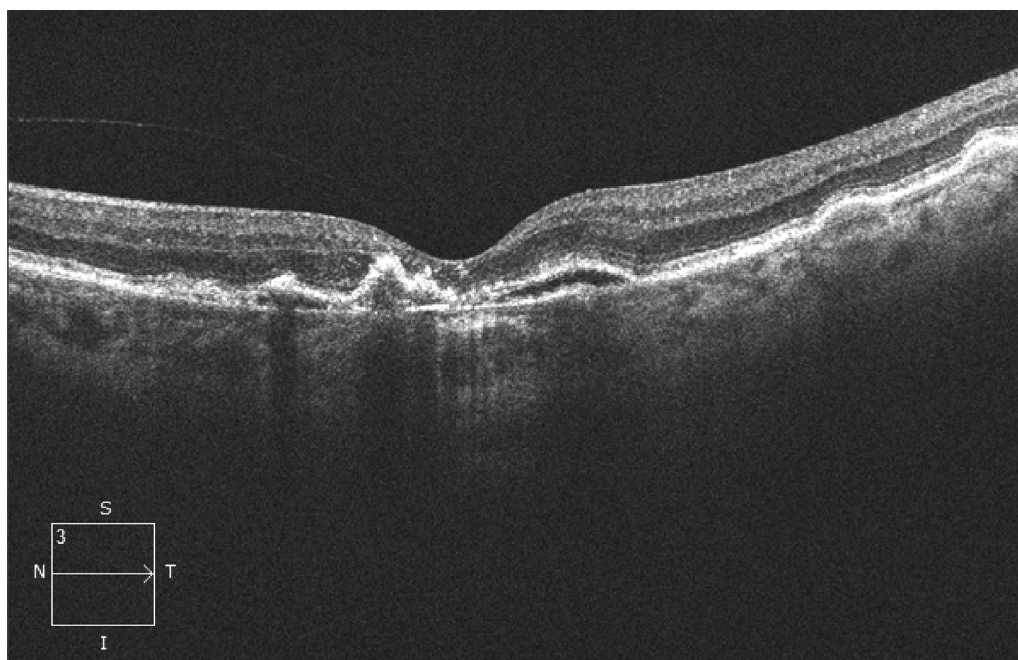


Рис. 2. ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. через 6 місяців після першого курсу НСТ

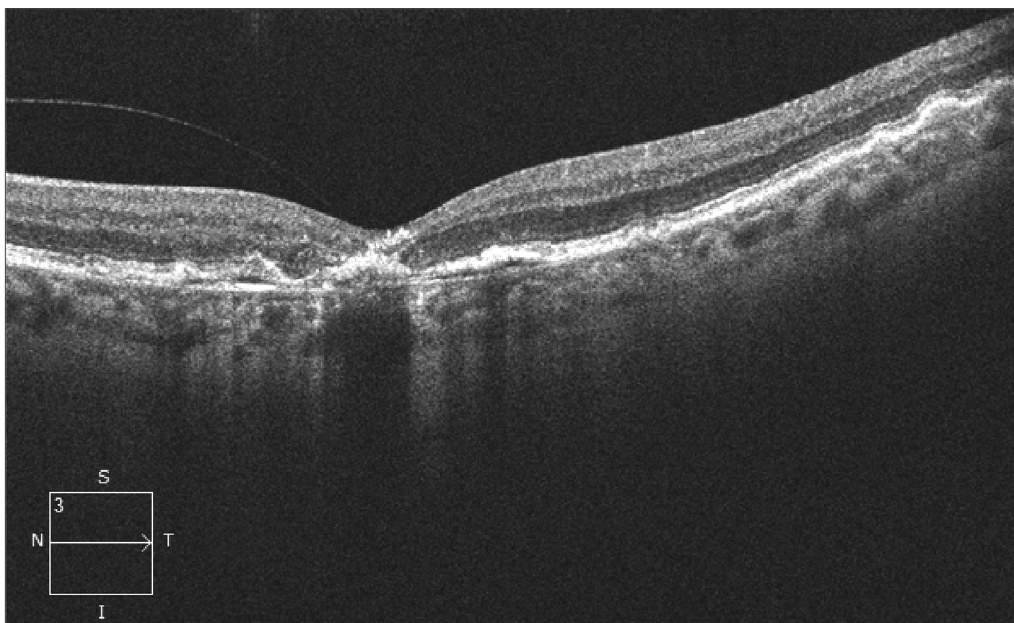


Рис. 3. ОКТ – сканограма макулярної зони сітківки лівого ока хворої Т. після двох курсів НСТ через 1 рік спостереження

Результати та обговорення

Хвора звернулась до офтальмологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» зі скаргами на поступове протягом декількох років зниження зору обох очей, більше на лівому оці, викривлення контурів предметів, появу мілких плям, «мушок», «блискавки» перед лівим оком.

Під час огляду у хворої виявлено зниження гостроти зору, зменшення ОЦМП обох очей, на ОКТ – сканограмах макулярної зони сітківки обох очей виявлено ознаки сухої форми ВМД та загроза переходу сухої форми ВМД в ексудативну форму у вигляді початку відшарування пігментного епітелію сітківки в макулярній зоні на лівому оці, м'яких друз та ділянки дезорганізації пігменту в шарі пігментного епітелію сітківки в макулярній зоні на лівому оці. Встановлений клінічний діагноз: вікова макулярна дегенерація, суха форма обох очей.

Хворій призначено два короткотривалих курси низькоенергетичної світлодіодної терапії (НСТ) на ліве око протягом року з інтервалом в 6 місяців (2 сеанси на день протягом 5 днів, перерва між сеансами 5 хвилин). Іншого лікування хвора не отримувала.

Після застосування короткотривалого курсу НСТ на лівому оці у хворої підвищилася гострота зору та збільшилася ОЦМП лівого ока,

відмічена позитивна динаміка на ОКТ – сканограмі макулярної зони сітківки лівого ока. Зокрема, після двох курсів НСТ протягом року з інтервалом в 6 місяців на ОКТ – сканограмах макулярної зони сітківки лівого ока відкладення пігменту організувались в більш однорідний шар і закрили ділянку атрофії пігментного епітелію, відшарування пігментного епітелію сітківки зменшились. Отримані дані свідчать про ефективність застосування низькоенергетичної світлодіодної терапії в лікуванні сухої форми вікової макулярної дегенерації.

Висновки

У результаті застосування двох короткотривалих курсів низькоенергетичної світлодіодної терапії в лікуванні сухої форми вікової макулярної дегенерації у хворої підвищилася гострота зору та збільшилася оптична щільність макулярного пігменту, відмічена позитивна динаміка на ОКТ – сканограмах макулярної зони сітківки, що свідчить про ефективність даного методу при сухій формі вікової макулярної дегенерації.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів у будь-якій формі відсутній.

Згода на публікацію

Згоду на публікацію від пацієнтки отримано.

ORCIDID та внесок авторів

(A, B, C, D) Alina Dziuba

[0009-0001-3749-7474](https://orcid.org/0009-0001-3749-7474) (A, C, E, F) Inna

Skrypnychenko

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCE

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. (2001). Arch Ophthalmol., 119(10), 1417-36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.

Coleman H.R., Chan C.C., Ferris F.L. 3rd, Chew E.Y. (2008). Age-related macular degeneration. Lancet, Nov 22; 372(9652), 1835-45. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61759-6.

Ruia S., Kaufman E.J. Macular Degeneration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Jul 31.

Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health, 2(2), 106-16. doi: 10.1016/S2214-109X (13)70145-1.

Пасечникова Н.В. Лазерное лечение при патологии глазного дна. Киев: Наук. думка; 2007, 206 с.

Скрипник Р.Л., Скрипниченко И.Д., Кривая С.И. (2013). Современная профилактика возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. Вост. Европа, 1(16), 119-24.

A clinical case of successful treatment of the dry form of age-related macular degeneration

Dziuba Alina, Skrypnychenko Inna

Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Associate Professor, Candidate of medical science, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Dziuba Alina

E-mail: dziubaalina7@gmail.com

Abstract: the clinical case is an example of the effectiveness of low-energy pulsed chromatic LED therapy of green (505 nm), red (625 nm) and infrared (940 nm) ranges in the treatment of dry age-related macular degeneration, which was performed with the Spektra Light device (Version MARK III, Vision Aid Inc., Canada). The patient was examined before treatment, 1 month, 3 months and 6 months after treatment: visual acuity was determined, optical coherence tomography of the macular zone was performed, and the optical density of the macular pigment of both eyes was determined by heterochromatic flicker photometry using a Maculux praxis densitometer (Germany, Ebiga VISION GmbH). In a patient with age-related macular degeneration, after two short-term courses (2 sessions per day with a 5-minute break for 5 days) of low-energy LED therapy, visual acuity increased, the optical density of the macular pigment increased, and positive dynamics was noted in the scans of optical coherence tomography of the macular zone of the retina.

Keywords: [Macular Degeneration](#); [Tomography](#); [Macular Pigment](#); [Therapeutics](#); [Patients](#); optical coherence.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.724-008.6-073.7-089.23-76
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.12-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.12-18)

Received: May 31, 2024
Accepted: September 01, 2024

Occlusal therapy in patients with temporomandibular joint dysfunction and occlusal and articulatory disorders

Chervonna Nadiya¹, Proschenko Andriy², Proschenko Nina³

¹ Phd student of the Department of Dentistry of the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² MD, PhD, performs duties of the Head of the Department of Dentistry of the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

³ MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Director General of the University Clinic of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Proschenko Andriy

E-mail: andrey.proschenko@gmail.com

Abstract: the article presents a statistical analysis of the assessment of the impact of various factors that led to occlusal and articulatory disorders and functional disorders of the masticatory apparatus on the choice of occlusal constructions therapy for the treatment of temporomandibular joint dysfunction. For conducting the research, a clinical and laboratory examination was carried out and orthopedic treatment of 150 patients with various occlusal options violations Variants of occlusion therapy are described and given characteristic.

Keywords: [Dental Arch/diagnostic imaging](#), [Models, Dental](#); [Occlusal Splints](#), [Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome](#); [Temporomandibular Joint Disorders / therapy](#); [Traumatic Dental Occlusion](#); [Vertical Dimension](#).

Introduction

Temporomandibular disorders and temporomandibular joint (TMJ) dysfunction, in particular, is a common pathology among patients not only of dentists, but also of doctors of related specialties – neuropathologists, otorhinolaryngologists, therapists. This pathology doesn't threaten the patient's life, but it can significantly negatively affect the quality of his life, primarily due to the long-term existence of a debilitating pain syndrome. Thus, a recent large multicenter prospective cohort study in the United States (the OPPERA research) showed that each year 4% of adults aged 18–44 years without previously diagnosed TMJ dysfunction develop a clinically confirmed tempo-

mandibular pain syndrome for the first time, and the annual incidence of such cases increases with age: 18–25 years – 2.5%; 35–44 years old – 4.5%). Overall, 19% of adults demonstrated symptoms of temporomandibular disorders (orofacial pain at least 5 episodes per month for one or more months) (Slade GD et al., 2013; Kim JE et al., 2019).

Various modifications of occlusive devices are widely used to treat TMJ dysfunction. Several recent systematic reviews on the effects of occlusive therapy on pain in temporomandibular disorders confirm that a stabilizing splint leads to improvement compared with no treatment, physical therapy, behavioral therapy, and acupuncture, but at the same time, when compared with placebo (a non-oc-

clusive palatal splint), the evidence was inconclusive (List T. & Axelsson S., 2010). However, the treatment effect from the stabilization mechanism is not fully understood.

Most studies evaluating the effects of treatment do not take into account etiopathogenetic mechanisms and the predominance of muscle or joint components. Thus, some studies prove the effectiveness of night-time occlusive splints for myogenic pain, and round-the-clock splints for arthrogenic pain (Wassell RW et al., 2014). And splints that do not cover the entire chewing surface and splints that are not selected by the doctor, as well as nociceptive inhibition of the trigeminal nerve can be associated with undesirable occlusal changes (Brown JL et al., 2020; Cadar M, Almășan O., 2024). Controversial issues remain regarding the factors influencing the effectiveness of splints in TMJ dysfunction, for example, reduced masticatory muscle activity, change in proprioceptive influence due to occlusal obstacles, changes in intra-articular head-socket ratios, occlusion stabilization effect, increase in interalveolar height, as well as the placebo effect (Dimitroulis G., 2018; Duman F, et al., 2020; Proshchenko A.M. et al., 2024).

Aim

The aim of the research was to evaluate the predictors of choosing the stage of occlusion therapy with the help of removable or non-removable occlusion structures in the orthopedic treatment of functional disorders of the masticatory apparatus caused by occlusal and articulatory disorders.

Materials and methods

In order to solve the task of our research, a prospective examination and treatment of 150 patients with TMJ dysfunction and various variants of occlusal disorders was carried out. Exclusion criteria were injuries, TMJ arthritis of infectious or autoimmune origin, severe somatic diseases, refusal of patients to participate in the study.

Factors that can potentially be associated with the choice of occlusive therapy design were identified during a clinical dental examination, during additional research methods – electromyography using the TEETHAN device, cone-beam CT of the TMJ, T-Scan computer occlusion analysis system.

Statistical analysis was performed in R statistical programming (r-project.org, ver. 4.0). The method of univariate binary logistic regression

analysis with odds ratio calculation was used to assess the impact of each of the predictors. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. The magnitude of the effect was determined by the magnitude of the odds ratio (OR, 95% confidence interval). This method uses the binomial theory of probability, in which there are only two values for the forecast: the probability is 1 or 0, that is, the event belongs to only one or the other group. At the same time, logistic regression uses the maximum likelihood method, which allows you to increase the probability of classifying the observed data into a certain category using regression coefficients.

The conduct of the study was coordinated with the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research of Bogomolets National Medical University (protocol No. 185 dated 05/27/2024), the study was conducted with the informed consent of the patients and in compliance with the principles of bioethics and patient rights.

Results and their discussion

During the initial examination, we assessed signs of TMJ dysfunction with a predominance of muscular or articular components. First of all, the presence of pain syndrome was established in 60 patients (40.00%), and in 22 patients (14.67%) its duration was up to 2 months. 19 patients (12.67%) had pain syndrome for about 2-6 months and other 19 patients (12.67%) complained of pain for more than half a year. The intensity of pain sensations was assessed using the visual analog pain (VAP) scale. TMJ pain was found in 30 (20.00%) patients, in masticatory muscles in 43 patients (28.67%), headache in 47 patients (31.33%).

During bimanual palpation of the masticatory muscles at rest and during contraction, their tone, presence of hypertrophy and segmentation, the number of sensitive muscle points – trigger pain points, the intensity of sensitivity in the most sensitive point, and the range of pain-free opening of the mouth were determined. Hypertonus of the masticatory muscles was established – 94 patients -62.67% with their hypertrophy – 46 patients -30.67%, both unilateral and bilateral, which were observed simultaneously with the parafunction of the masticatory muscles (34- patients 22.67%). These data were confirmed by additional examination methods. When analyzing the neuromuscular and occlusal characteristics of the dental and jaw

apparatus of patients by the electromyography method using the TEETHAN device, an imbalance of the symmetry of muscle activity in correlation with the occlusal component was established in 122 patients -81.33% and moderate (76 patients -50.67%) and severe (74 patients -49.33%) imbalance of muscle activity of masticatory muscles according to the total index.

Therefore, the obtained data indicate the presence of a muscular component in the pathogenesis of TMJ dysfunction to a greater or lesser extent, and the absence of pain syndrome indicates only a temporary compensation of an already initiated pathological process and thereby justify the need for occlusion therapy for the relaxation of individual masticatory muscles and the formation of harmonious work of all their groups during chewing, speaking with the formation of a new myotatic reflex. When palpating the TMJ, the presence of a pathognomonic sign of functional disorders of the maxillofacial apparatus was evaluated – the presence of crunching and clicking in the joint (89 patients – 59.33%) – unilateral or bilateral, during opening or closing of the mouth and articulation of the lower jaw. An equally important sign was the limitation of opening the mouth, which was present in 57 patients – 38.00%, and in 22 patients – 14.67% it was less than 2.5 cm. These clinical signs indirectly indicated a functional stable displacement of the lower jaw – 135 patients -90.00%, which can be significant – 57 patients – 8.00%; or insignificant – 78 patients -52.00%.

This was also confirmed by the data of cone-beam tomography with an assessment of intra-articular ratios (the ratio of the anterior/posterior and lateral/medial articular spaces in each joint was calculated, as well as the ratio of the upper articular space to the average value of the anterior and posterior spaces was calculated, which indirectly indicated a deficiency of the interalveolar altitude). When assessing the clinical situation in the oral cavity at the stage of planning orthopedic treatment, a decrease in the interalveolar height was established in 85 patients (56.67%) from moderate (0.5-2.5 mm – 67 patients -44.67%) to significant (2.5 mm and more – 18 patients -12.00%), excessive abrasion of the chewing surface of teeth with exposed dentin (133 patients – 88.67%), especially generalized form (74 patients -49.33%),

pathological types of bite – 55 patients -36.67%, presence supracontacts – 145 patients -96.67%, which apparently arose due to dento-jaw deformations – 67 patients -44.67%, multiple defects of tooth rows – 41 patients -27.33%, irrationally modeled chewing surfaces on direct and indirect restorations 121 patients – 0, 67%.

Thus, violations of the occlusal-articulation relations lead to a violation of the functioning of the entire dental and jaw apparatus, affecting the change of intra-articular relations and the work of the masticatory muscles, with the predominance of this effect on the muscular or articular component (Cadaru, M., & Almășan, O. 2024). At the same time, temporomandibular disorders are a multifactorial pathological process and depend on internal and external modified and unmodified factors: traumatic injuries of the maxillofacial area, orthopedic dental treatment, migraine, insomnia, depression, irritable bowel syndrome, fibromyalgia, systemic autoimmune pathology, genetic determinants, age.

At the same time, the planning of orthopedic treatment must necessarily take into account the undeniable influence of occlusal disorders caused by defects of the teeth and dental rows, dental and jaw deformities, iatrogenic causes due to orthodontic and orthopedic treatment on the formation of intra-articular disorders with and without pain syndrome. And it is advisable to start precisely with the normalization of TMJ and masticatory muscles, which is achieved in these cases by occlusion therapy.

In our research, we used permanent mouthguards in 53.33% (80 patients): in 41 (68.33%) – patients with pain syndrome and in 39 (43.00%) patients without it (Fig. 1a). For the rest of the patients (70–46.67%), the manufacture of non-removable temporary structures was used – occlusion therapy from protemp 4 material (full or partial Mock-up) (Fig. 1b).

Mock-up structures were digitally modeled in the Exo-Cad software: first, the new articulation-occlusion relationships of the upper and lower jaws were modeled in a constructive bite with the necessary increase in the interalveolar height, after which the models were printed on a 3D printer. In the clinic, a silicone two-layer impression was obtained from the models, filled with protemp 4 material and positioned on the jaw. Made in a direct

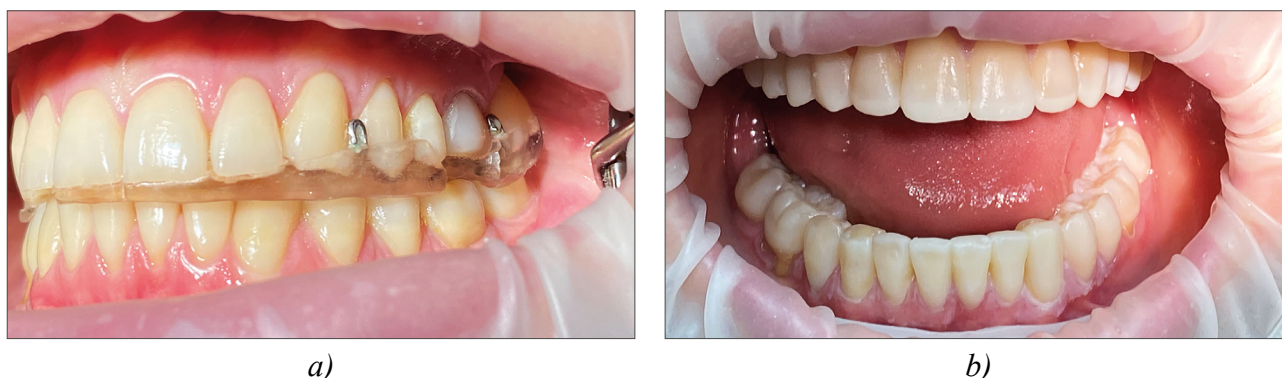


Figure 1. Image of occlusive devices for orthopedic treatment of patients with TMJ dysfunction and occlusal-articulation disorders (*a* – permanent splint on the upper jaw, *b* – complete Mock-up)

way – in the oral cavity, temporary occlusion therapy structures were fixed in the oral cavity with the help of an adhesive system or temporary cement. The criterion for effective transfer of occlusion-articulation ratios from 3D models to temporary structures was the same location of contact points both on the models and in the oral cavity.

The aim of occlusion therapy as a stage of orthopedic treatment is to restore the physiological position of the head of the lower jaw in the TMJ, stabilize the lower jaw and relax the tension of the masticatory muscles and gradually form a physiological myotatic reflex and balanced harmonious work of the TMJ and masticatory muscles. This stage involves a consistent change and restoration of the physiological movements of the lower jaw under the influence of the formation of new occlusal-articulation relationships. This is achieved by directing the movements of the lower jaw along the created inclined planes on the occlusal apparatus, their dynamic correction – polishing and modeling of the chewing surface of the splint or Mock-up (change of centric and eccentric contacts between the teeth of the lower jaw and the splint or Mock-up). The quality indicators at this stage were considered to be the normalization of the interalveolar height, the creation of optimal centric contacts, the elimination of occlusal blocks of the lower jaw, dento-maxillary deformations, supra-contacts, the creation of occlusive protection of the TMJ, the restoration of the synchronous excursion of the heads of the lower jaw during its vertical movements, the physiological volume of movements of the lower jaw (opening the mouth in full) simultaneously with a decrease in intensity and the absence of pain syndrome when the patient

subjectively assesses pain according to the VAP scale, a decrease in the number of sensitive muscle points and the intensity of sensitivity in them, a decrease in tone and asymmetric tension of the masticatory muscles, disappearance intra-articular noises (crunching and clicking), disappearance of complaints related to the hearing aid; if necessary, cone-beam CT of the TMJ was performed to assess intra-articular relationships in dynamics.

In our study, we carried out selective grinding and modeling of the chewing surface of occlusal structures using the computer occlusion analysis system – T-Scan NOVUS. In recent years, the concept of digital modeling has taken a dominant place in orthopedic treatment. This approach allows for the personalization of the creation of primary structures in a shorter time, taking into account individual parameters, improving the adaptation of the chewing muscles, reducing the stress reaction, reducing the load on the supporting structures, increasing the efficiency at the stage of their correction, reducing the duration and number of visits, which is an indisputable advantage for the patient. Digital analysis of occlusal ratios allows analysis and reporting of occlusion in terms of sequence of contact of each tooth, location of force on tooth contact surfaces, relative occlusal force in percent, and center of force trajectory (Figure 2). And 3D digital models obtained by intraoral dental scanning are just as accurate and reliable as extraoral scanned models. The use of digital precise methods of correcting centric and eccentric contacts on temporary structures or mouthguards, which provides a number of physiological advantages, such as improving the adaptation of the masticatory muscles, reducing the stress reaction, optimal positioning

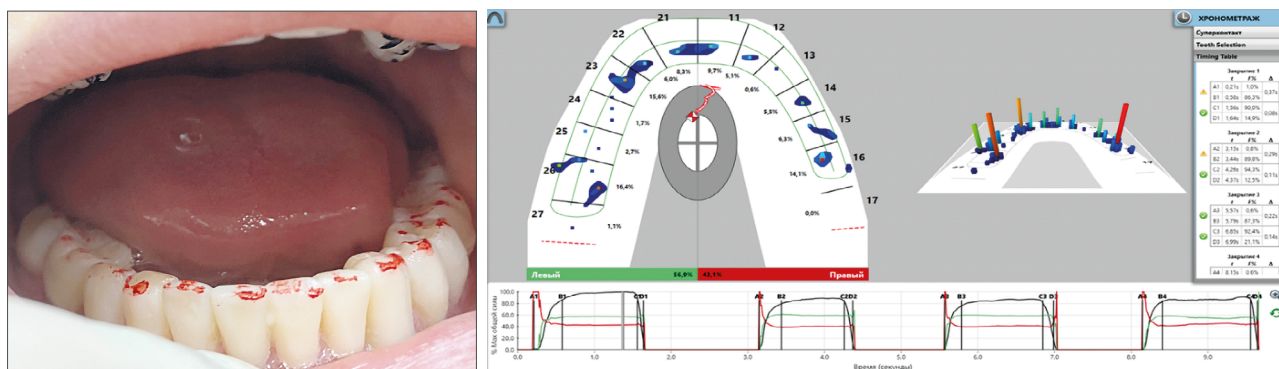


Figure 2. Image of centric contacts determined by digital analysis (full Mock-up)

of the head of the lower jaw, reducing the load on supporting structures, improving tissue perfusion gums and periodontium, masticatory muscles, improving patient compliance.

The possibility of easy correction by selective grinding and rebasing of the splint (layering of acrylic material on the chewing surface with subsequent polymerization directly in the oral cavity) is an indisputable advantage of using a splint. Which makes it possible to change the parameters of the interalveolar height directly in the clinic, to create occlusive protection of the TMJ by selective grinding or layering of plastic on the inclined plane of the splint, which are guides during the articulation of the lower jaw – correction of eccentric contacts and opening of the lower jaw during protrusive and laterotrusive movements.

The ability to quickly create optimal occlusal contacts between the supporting tubercles of the lower jaw and the chewing surface of the tire, control of the area of occlusal contacts is also available. Thereby ensuring adequate relaxation of the masticatory muscles, elimination of centric and eccentric supracontacts, alignment of the occlusal plane and creation of the necessary sagittal and transverse occlusal curves, elimination of the forced position of the lower jaw. At the same time, the main disadvantage of the tire is that it is a removable structure that requires adaptation. During this period, the patient may feel discomfort associated with the feeling of a foreign body in the oral cavity, speech disorder, discomfort during chewing. At the same time, non-removable Mock-up structures, in addition to the absence of the above-described adaptation, do not require prior tooth preparation, have an aesthetic effect and provide guidelines for tooth preparation and are a prototype of permanent structures.

When conducting a statistical evaluation of the obtained data, a number of predictors were established that were associated with the need to use splints as an occlusive device:

- parafunction of masticatory muscles (OR 16.507, regression coefficient 2.803, $p=0.000$)
- pathological types of bite (OR 9.000, regression coefficient 2.197, $p=0.000$)
- multiple defects of the crown part of the tooth (OR 6.960, regression coefficient 1.940, $p=0.004$)
- hypertrophy of masticatory muscles (OR 6.447, regression coefficient 1.863, $p=0.000$)
- functional persistent significant displacement of the lower jaw (OR 6.142, regression coefficient 1.815, $p=0.004$)
- headache (OR 6.132, regression coefficient 1.813, $p=0.000$)
- restriction of opening the mouth (OR 4.387, regression coefficient 1.478, $p=0.000$)
- masticatory muscle hypertonus (OR 3.399, regression coefficient 1.224, $p=0.001$).

At the same time, individual tooth defects were associated with the possibility of using Mock-up as a design for occlusion therapy (OR 2.488, regression coefficient 1.098, $p=0.023$). It should be noted that 11 (7.33%) patients failed to achieve the expected effect of TMJ dysfunction treatment using Mock-up as designs for occlusal therapy and they required further placement of the splint. 9 of them had a long-term pain syndrome with a predominance of the muscular component and violations of occlusal-articulation relations with lateral multiple defects of the tooth rows and a significant loss of the interalveolar height.

Conclusions

A detailed analysis of clinical and laboratory examination data of patients allows to objectively assess the state of the maxillofacial system and carry out rational planning of orthopedic treatment. The use of occlusive therapy for TMJ dysfunction should be individualized taking into account the clinical situation in the oral cavity. Parafunction of the masticatory muscles (OR 16.507, $p=0.000$), hypertonus of the masticatory muscles (OR 3.399, $p=0.001$), hypertrophy of the masticatory muscles (OR 6.447, $p=0.000$), functional stable displacement of the lower jaw (OR 6.142, $p=0.000$) demonstrate an association with the need to use non-removable, 24-hour constructions made of hard materials for occlusive therapy of TMJ dysfunction. The construction of occlusal appliances and the correction of occlusal surfaces on them should be carried out by digital analysis of occlusal ratios.

Financing

This work is a fragment of the research work of the Department of Dentistry of Institute of

Postgraduate Education of Bogomolets NMU «Interdisciplinary approach in the prevention, treatment and rehabilitation of patients with periodontal diseases and functional occlusion disorders» (state register No. 0123U105134), (initiative and search).

Conflict of interest

The authors certify the absence of conflicts of interest.

Consent to publish

All authors have read the text of the manuscript and have given their consent for its publication.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0003-4499-5399](https://orcid.org/0000-0003-4499-5399) (E, F) Chervonna Nadiya

(A, B, F) Proschenko Andriy

(A, C, D) Nina Proschenko

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 article.

REFERENCES

- Brown J. L. (2020). Brendan C. Stack, The Father of TMJ Treatment. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 38(6), 357. <https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1823792>
- Cadar, M., & Almășan, O. (2024). Dental occlusion characteristics in subjects with bruxism. *Medicine and pharmacy reports*, 97(1), 70–75. <https://doi.org/10.15386/mpr-2548>
- Dimitroulis G. (2018). Management of temporomandibular joint disorders: A surgeon's perspective. *Australian dental journal*, 63 Suppl 1, S79–S90. <https://doi.org/10.1111/adj.12593>
- Duman, F., Çiçekciabaşı, A., Atci, N., Öztürk Keleş, F., et al. (2020). Morphological changes in temporomandibular joint dysfunction and effectiveness of different treatment methods. *Anatomy*, 14(2), 102-110. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/pub/anatomy/issue/58860/734801>
- Gopi, Indra & Muthukrishnan, Arvind & Maragathavalli, Gopal. (2021). Clinical Practice Guidelines for the Management of Temporomandibular Joint Disorders – A Review. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 10. 2809-2815. 10.14260/jemds/2021/573.
- Kashiwagi, K., Noguchi, T., & Fukuda, K. (2021). Effects of soft occlusal appliance therapy for patients with masticatory muscle pain. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 21(1), 71–80. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.1.71>
- Kim, J. E., Park, J. H., Moon, H. S., & Shim, J. S. (2019). Complete assessment of occlusal dynamics and establishment of a digital workflow by using target tracking with a three-dimensional facial scanner. *Journal of prosthodontic research*, 63(1), 120–124. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2018.10.003>
- Lekaviciute, R., & Kriauciunas, A. (2024). Relationship Between Occlusal Factors and Temporomandibular Disorders: A Systematic Literature Review. *Cureus*, 16(2), e54130. <https://doi.org/10.7759/cureus.54130>
- List, T., & Axelsson, S. (2010). Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation*, 37(6), 430–451. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02089.x>
- Slade, G. D., Fillingim, R. B., Sanders, A. E., Bair, E., Greenspan, J. D., Ohrbach, R., Dubner, R., Diatchenko, L., Smith, S. B., Knott, C., & Maixner, W. (2013). Summary of findings from the OPPERA prospective cohort study of incidence of first-onset temporomandibular disorder: implications and future directions. *The journal of pain*, 14(12 Suppl), T116–T124. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.010>
- Wassell, R. W., Verhees, L., Lawrence, K., Davies, S., & Lobbezoo, F. (2014). Over-the-counter (OTC) bruxism splints available on the Internet. *British dental journal*, 216(11), E24. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.452>

Прощенко, А. М., Прощенко, Н. С., Шемелько, М. Л., Решетник, Л. Л., Червонна, Н. В. & Сорокіна, К. О. (2024). Оцінка якості лікування пацієнтів з функціональними розладами зубо-щелепного апарату, поєднаних з дентоальвеолярною формою глибокого прикусу. Клінічна та профілактична медицина, (4), 26-32. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.04>

Оклюдійна терапія у пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу і оклюдійно-артикуляційними порушеннями

Червонна Надія, Прощенко Андрій, Прощенко Ніна

Кафедра стоматології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Proschenko Andriy

E-mail: andrey.proschenko@gmail.com

Анотація: у статті представлено статистичний аналіз оцінки впливу різних факторів, що призвели до оклюдійно-артикуляційними порушень й функціональних розладів жувального апарату на вибір конструкцій оклюдійної терапії лікування дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу. Для проведення дослідження було проведено клініко-лабораторне обстеження і ортопедичне лікування 150 пацієнтів із різними варіантами оклюдійних порушень. Описано варіанти проведення оклюдійної терапії та дана їх характеристика.

Ключові слова: Дисфункція СНЩС; зубна дуга/діагностичне зображення; комп'ютерна обробка зображень, лікування скронево-нижньощелепних розладів; моделі, стоматологія; оклюдійна капа; травматична оклюдія зубів.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 616.329-072.1:57.088.6

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.19-29](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.19-29)

Received: March 20, 2024

Accepted: August 18, 2024

**Випадок виявлення патології стравоходу
методом динамічної езофагогастросцинтиграфії**Лазар Єгор¹, Мазур Анастасія², Миронова Олена², Романенко Ганна²¹ Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна, м. Київ.² Кафедра радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна, м. Київ.**Address for correspondence:**

Myronova Olena

E-mail: mironovarad@gmail.com

+380506418181

Анотація: останнім часом дедалі ширше в діагностичну практику впроваджується радіонуклідна сцинтиграфія шлунково-кишкового тракту, яка дозволяє окрім якісних отримувати і кількісні параметри при різній його патології. В розвинених країнах динамічна езофагогастросцинтиграфія вважається «золотим стандартом» для виявлення функціональних порушень верхніх відділів травного тракту, які неможливо отримати іншими променевими методами. Незначне променеве навантаження порівняно з рентгенологічними методами і неінвазивність дозволяє проводити це дослідження пацієнтам з будь-якою патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Однак, на сьогоднішній день радіонуклідне дослідження верхніх його відділів є малодоступним методом в Україні, що пов'язано з дефіцитом спеціальної апаратури, радіофармпрепаратів та відповідних фахівців, здатних правильно інтерпретувати отримані результати. Враховуючи клінічні прояви та скарги пацієнтки К., 25 років, в радіологічному відділенні київської міської клінічної лікарні №18, яке розташоване на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ імені О.О. Богомольця була виконана динамічна езофагогастросцинтиграфія. Попередні інструментальні чи променеві методи дослідження пацієнтка не проходила. За результатами дослідження були виявлені зміни на сцинтиграфічному зображенні органу, а саме: відхилення стравоходу ліворуч на межі верхньої і середньої третини, звуження його в цій ділянці, затримка радіофармпрепарату в верхній частині. Спостерігались і кількісні зміни при комп'ютерній обробці результатів: збільшення езофагеального транзитного часу майже в 3 рази, зменшення кліренсу стравоходу і швидкості проходження препарату по ньому. З боку шлунку спостерігалась затримка надходження радіофармпрепарату до нього, а також із нього в кишківник. Враховуючи отримані результати для визначення причини вказаних змін, пацієнтку було направлено на дообстеження: фіброезофагоскопію, в результаті якої виявлена компресійна деформація середньої третини стравоходу, гастропатія еритематозна та дискінезія дванадцятипалої кишки; мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини з контрастуванням ультравістом, в результаті якої було виявлене об'ємне утворення заднього середостіння, деструкція Тh3, збільшення розмірів внутрішньогрудних

лімфатичних вузлів; лабораторне дослідження крові, при якому встановлені нейтрофілія, еозинофілія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, нормоцитарна анемія, підвищення активності ЛДГ і лужної фосфатази, підвищення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія та зниження рівня альбуміну; трепанобіопсія кісткового мозку з виявленням лімфоїдних клітин. В результаті дообстеження пацієнці був встановлений діагноз класичної форми лімфоми Ходжкіна – лімфогрануломатоз II стадії.

Ключові слова: езофагоскопія, лімфоматоїдний гранулематоз, радіоізотопне сканування, радіофармпрепарат, шлунково-кишкова система.

Вступ

Останнім часом гастроентерологів в усьому світі все більше приваблюють функціональні порушення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Досить довго для визначення функціонального стану як стравоходу, так і шлунку використовувалось традиційне рентгенологічне дослідження зі штучним їх контрастуванням сульфатом барію. Однак, цей метод давав тільки якісну оцінку досліджуваних органів, а саме – їх прохідність, положення, форму, стан слизової оболонки та моторику (Connelly J., Fjeld J., Revheim M., 2021; Ziessman H., Fahey F., Atkins F. et al., 2019). Отримати ще й кількісні параметри окрім якісних для первинного виявлення або підтвердження тої чи іншої патології верхніх відділів ШКТ на сьогоднішній день дає тільки радіонуклідний метод – динамічна езофагогастросцинтиграфія (ДЕГСГ) (Harvey A. Ziessman, Mathurika Jeyasingam, Ahsan U., 2020; Urbain L., Vekemans M., Parkman H. et al., 2020). Це неінвазивне променеве дослідження при якому радіофармпрепарат (РФП) вводиться per os. Незначне променеве навантаження (до 1 мЗв, що значно менше, ніж гранично допустимі дози опромінення хворих категорії БД на рік – 20 мЗв), порівняно з рентгенологічними методами (наприклад, при рентгеноскопії стравоходу і шлунку 6 мЗв, при КТ – 8 мЗв) дозволяє проводити таке дослідження пацієнтам з будь-якою патологією верхніх відділів ШКТ (Abell Th., Camilleri M., Donohoe K. et al., 2020; Lemme E., Penas M., Fonseca L. et al., 1987). Отримання інформації про функціональний стан органів, який неможливо оцінити іншими променевими методами дослідження і можливість більш

чіткого їх контрастування (незважаючи на невелику роздільну здатність ДЕГСГ) надають цьому радіонуклідному методу дослідження значну перевагу перед іншими. В розвинених країнах динамічна сцинтиграфія верхніх відділів ШКТ вважається «золотим стандартом» для виявлення їх функціональних порушень (Maurer A., Parkman H., 2020; Maurer A., Silver P., Yu D. et al., 2023; Solnes L., Sheikhabaеi S., Ziessman H., 2018). Однак, на сьогоднішній день цей метод радіонуклідного дослідження є малодоступним в Україні у зв'язку з дефіцитом спеціальної апаратури, РФП та відповідних фахівців, здатних правильно інтерпретувати отримані результати.

Мета

Дослідити діагностичну значущість динамічної езофагогастросцинтиграфії в виявленні патології верхнього відділу ШКТ.

Матеріали та методи

Радіонуклідне дослідження ДЕГСГ проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з використанням РФП ^{99m}Tc -пертехнетат фірми «Polatom» (Польща) активністю 1МБк/кг маси тіла пацієнта. В якості рідкого субстрату для прийому РФП використовували ряжанку об'ємом 150 мл. Дослідження виконували натщесерце (не менш ніж 12-годинного голодування) в положенні пацієнтки сидячі, що дозволяло їй довгий час зберігати нерухомість, не відчуваючи незручностей. Детектор гамма-камери розташовували паралельно передній поверхні тіла. Поле зору детектора захоплювало глотку, стравохід, шлунок та верхні відділи кишківника (рис. 1а). Перед початком дослідження підраховували загальну радіоактивність ємності з РФП (рис. 1б). Гомогенний розчин РФП та молочнокислого продукту вводили per os у два етапи. На першо-

му етапі пацієнт робив великий ковток розчину з РФП для дослідження стравоходу (рис. 1в). Запис інформації на комп'ютер гамма-камери розпочинався відразу після прийому пацієнтом рясанки з РФП протягом 20с з експозицією 1 кадр/с (Миронова Е.В., 2009; Shestopalov B., Shammas K., Mikhailov A., 2020).

На другому етапі пацієнтка приймала залишок розчину з РФП, після чого продовжували запис інформації протягом 30 хвилин з експозицією 1 кадр/хв.

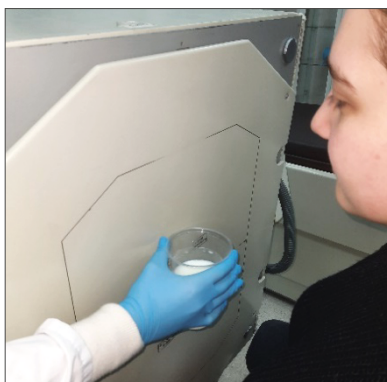
З метою виявлення гастро-езофагеального рефлюксу за 3-4 хв до закінчення дослідження ділянка епігастрію піддавалася компресії. Якщо була виявлена сповільнена евакуація після динамічного дослідження через 60 хв від початку ДЕГСГ, проводили статичну

сцинтиграфію з метою визначення ступеню спорожнення шлунку і візуалізації верхніх відділів кишківника (Salaun P., Querellou S., Nguyen J. et al., 2022).

Результати ДЕГСГ оцінювали якісно і кількісно, починаючи з першого етапу – дослідження стравоходу. Отримавши серію зображень на екрані монітору електронної обчислювальної машини (рис. 2а), проводили їх якісний аналіз. Обравши відповідні зони цікавості стравоходу (якщо необхідно верхню, середню і нижню третини) та верхню частину шлунку (рис. 2б), а також зони цікавості шлунку (при необхідності окремо дно, тіло або ділянка воротаря) і верхніх відділів кишківника отримували криві динамічного розподілу РФП між ними (3б, 4в).



а – положення тіла перед початком дослідження

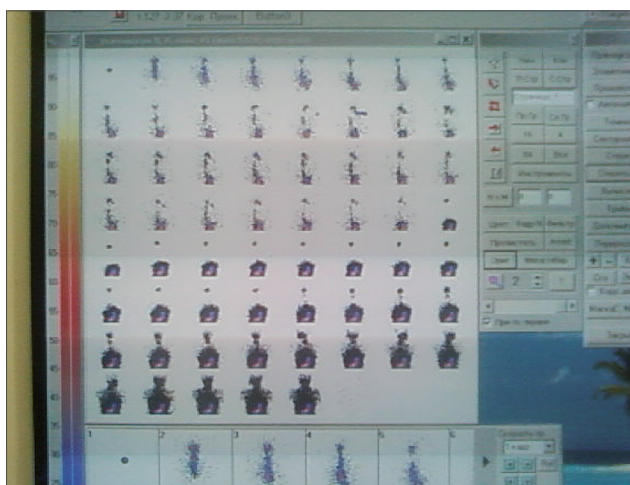


б – вимірювання загальної радіоактивності РФП



в – перший етап дослідження

Рис. 1. Етапи проведення і положення пацієнта при ДЕГСГ

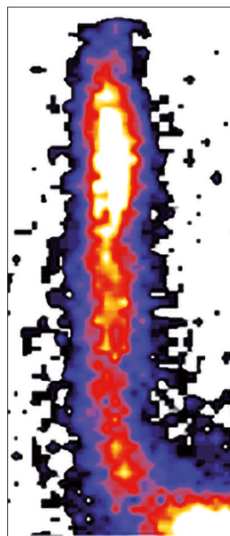


а – покадрове зображення динаміки РФП по верхніх відділах ШКТ за 30 хв дослідження

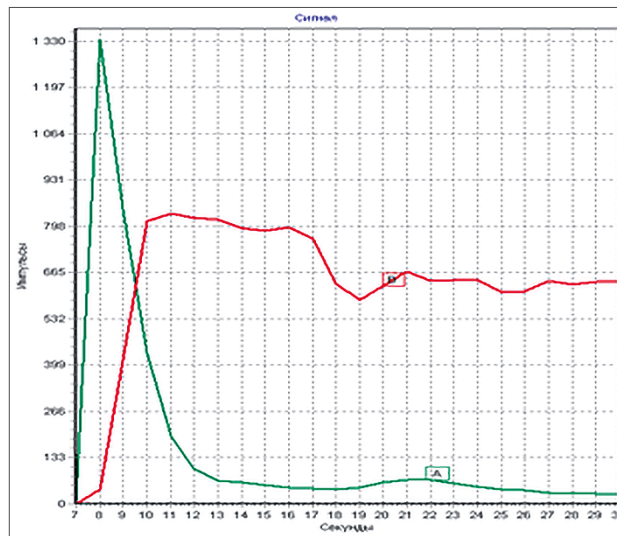


б – вибір зон цікавості: область стравоходу та дно шлунку

Рис. 2. Програмне оброблення результатів ДЕГСГ



а – сцинтифото стравоходу в нормі



б – криві динаміки РФП за зонами цікавості в нормі (А – стравохід, Б – шлунок)

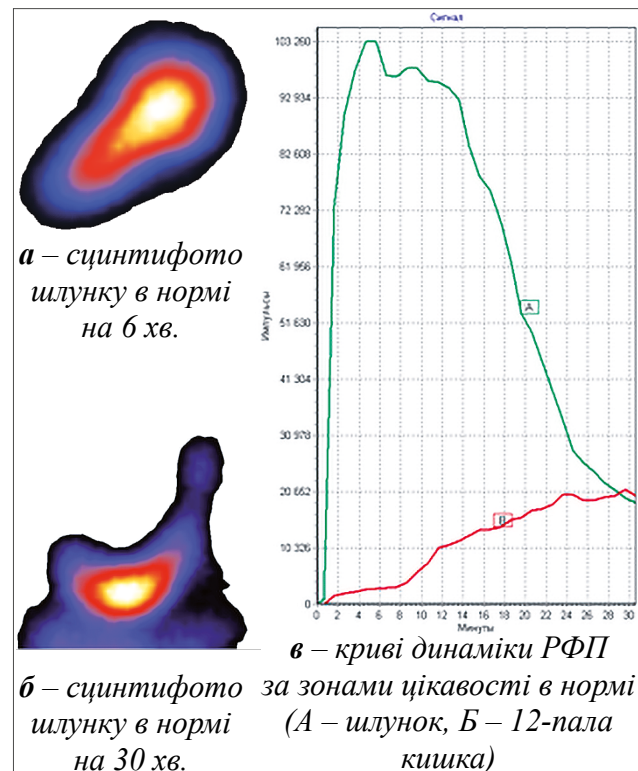
Рис. 3. Результати першого етапу ДЕГСГ в нормі

При ретельному дослідженні стравоходу визначали його форму, положення, контури, розміри, моторику. Звертали увагу на наявність звужень, відхилень, затримки РФП в якій-небудь частині стравоходу. В нормі стравохід розташований вертикально з невеликим відхиленням у нижній третині ліворуч. Контури його повинні бути рівними та чіткими впродовж всього органу, просвіт відносно однаковий (рис. 3а).

На другому етапі вивчалися сцинтиграфічні особливості шлунку. У нормі шлунок має чіткі контури, гладкі за малою кривизною і дещо хвилясті за великою. На перших хвилинах дослідження (до 7-ї хв) шлунок має форму перевернутої реторти (рис. 4а). До кінця дослідження вся порожнина шлунку повинна візуалізуватися (рис. 4б). При нормальному стані моторно-евакуаторної функції шлунку протягом 30 хв дослідження РФП заповнював петлю 12-палої кишки та частково переходив у тонку кишку (рис. 4в), що відображувалося відповідними кривими розподілу препарату у часі. У дорослих вертикальний розмір його дорівнює 14-16 см.

При кількісній обробці результатів дослідження визначали наступні параметри кінетики РФП по верхніх відділах ШКТ (Perry O., Simin D., Bhishak K. et al., 2020; Perry O., Dadparvar S., Parkman H., 2019):

1) Езофагеальний транзитний час (ЕТЧ, с) або час очищення стравоходу (від моменту появи міченої рідини в стравоході до її надходження в шлунок) – норма $9,5 \pm 1,5$ с (8,0-11,0с). Якщо час проходження ЕТЧ > 12 с – затримка його в стравоході, < 8с – прискорений пасаж РФП.



а – сцинтифото шлунку в нормі на 6 хв.

б – сцинтифото шлунку в нормі на 30 хв.

в – криві динаміки РФП за зонами цікавості в нормі (А – шлунок, Б – 12-пала кишка)

Рис. 4. Результати другого етапу ДЕГСГ в нормі

2) Кліренс стравоходу (С, %) – відсоток очищення стравоходу на момент переходу кривої активності в плато. У нормі $90,4 \pm 1,4$ % (89,0-91,8 %). Менш ніж 89% – зниження ступеня очищення стравоходу від РФП.

3) Середню швидкість проходження болюсу РФП по стравоходу (вср.), який розраховується шляхом поділу його кліренсу в % на час у секундах. У нормі $10,6 \pm 0,4$ %/с ($10,2-11,0$ %/с).

4) Час візуалізації всієї порожнини шлунку (Т, хв) – норма на 5-7-й хв. Якщо вся порожнина шлунку не візуалізується до 15 хв – непряма ознака гіпертонусу (спазму, локального звуження), візуалізація до 5 хв – гіпотонус.

5) Час початку евакуації РФП зі шлунку (Т, хв) – норма на 7хв. Якщо початок евакуації більше ніж на 7хв – уповільнення, менше ніж на 3хв – прискорення евакуації РФП.

6) Час половинного спорожнення шлунку ($T_{1/2}$ хв). У нормі $25,5 \pm 0,5$ (25,0-30,0 хв). Якщо $T < 25$ хв, то це вважається прискореною евакуацією, якщо > 26 хв – уповільненою.

7) % виведення РФП із шлунку за 30 хв дослідження. У нормі 50-55%. Якщо параметр дорівнює 35-45% – незначне уповільнення евакуаторної здатності, 25-35% – уповільнення евакуації, < 25 % – значне уповільнення евакуації. При значеннях понад 55% – прискорена евакуація.

8) Час появи гастроєзофагеального рефлюксу. Сцинтиграфічними його ознаками вважається протифазна зміна відповідних кривих на певній секунді дослідження. Гастроєзофагеальний рефлюкс понад 4-5% активності шлунку вважався патологічним.

9) Час появи дуоденогастрального рефлюксу – протифазна зміна відповідних кривих на певній хвилині дослідження.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка К., 25 років скаржилася на хвилеподібну лихоманку до 38°C , періодичну слабкість, втрату маси тіла на 5 кг протягом року, дисфагію, тиск за грудиною, періодичні напади печії і відчуття дискомфорту в епігастрії та черевній порожнині. Враховуючи клінічні прояви, їй була проведена ДЕГСГ для виявлення функціональних порушень верхніх відділів ШКТ. Дослідження виконувалось в

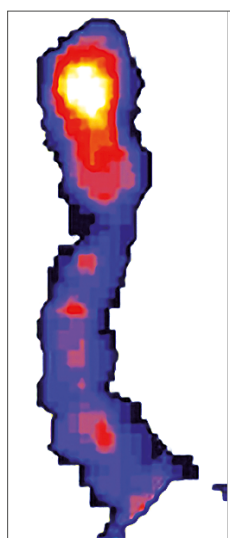
радіологічному відділенні київської міської клінічної лікарні №18, яке розташоване на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ імені О.О. Богомольця. Попередні інструментальні чи променеві методи дослідження пацієнтка не проходила.

Після проведення ДЕГСГ були отримані несподівані результати. При якісній оцінці результатів першого етапу було виявлено, що сцинтиграфічно стравохід був відхилений ліворуч на межі верхньої і середньої третини і звужений в цій ділянці. В верхній його частині спостерігалась значна затримка РФП (рис. 5а). Кількісні дані теж підтверджували це. Так, якщо ЕТЧ (час очищення стравоходу від РФП) в нормі 8,0-11,0 с, то у даної пацієнтки спостерігалось збільшення цього параметру майже в 3 рази – до 32 с, що відображалось і графічно (рис. 5б).

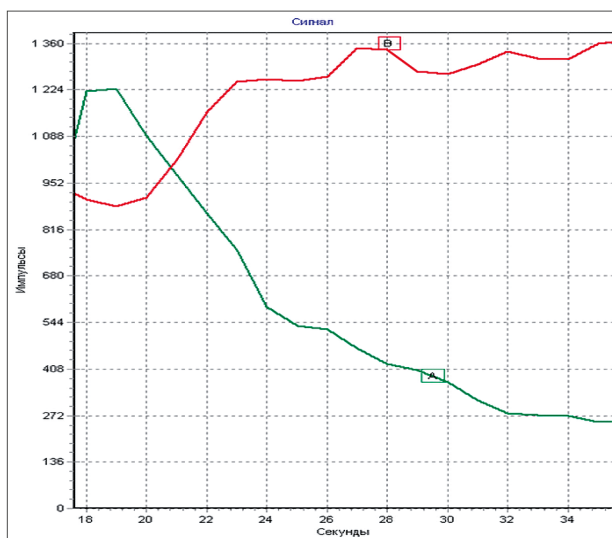
Відповідно і кліренс стравоходу (С, %) був значно менший нижньої межі референтних значень (в нормі 89,0-91,8 %) – всього 75 %, що свідчило про суттєве зниження ступеня очищення стравоходу від РФП. Те ж стосувалося і середньої швидкості проходження болюсу РФП по стравоходу (вср.), яка була уповільнена до 7,0%/с (при нормі $10,2-11,0$ %/с).

На другому етапі ДЕГСГ були виявлені зміни з боку шлунку. Вся порожнина його візуалізувалася на 26 хв (при нормі до 7 хв), що свідчило про затримку надходження РФП до шлунку. Деформації його не спостерігалось (рис. 6а). Повільна динаміка РФП із стравоходу в шлунок, та із нього в кишківник відображена і на кривих (рис. 5б та 6б). За даними ЕВМ аналізу евакуація РФП зі шлунку почалася лише на 24 хв (норма на 7 хв). За час дослідження не відбулося половинного спорожнення шлунку, що повинно бути в нормі, а вивелося лише 20 % РФП. Це все підтверджує уповільнення моторики шлунку.

Таким чином, за результатами ДЕГСГ у пацієнтки К. було виявлено відхилення стравоходу ліворуч з невідомих причин на межі верхньої та середньої третини та затримання РФП в цій області. Значне уповільнення транзиту РФП по стравоходу і значне уповільнення евакуації його з шлунку. Враховуючи

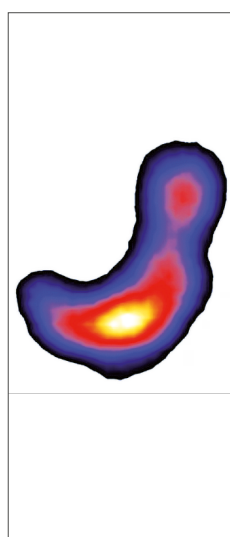


а – сцинтифото стравоходу

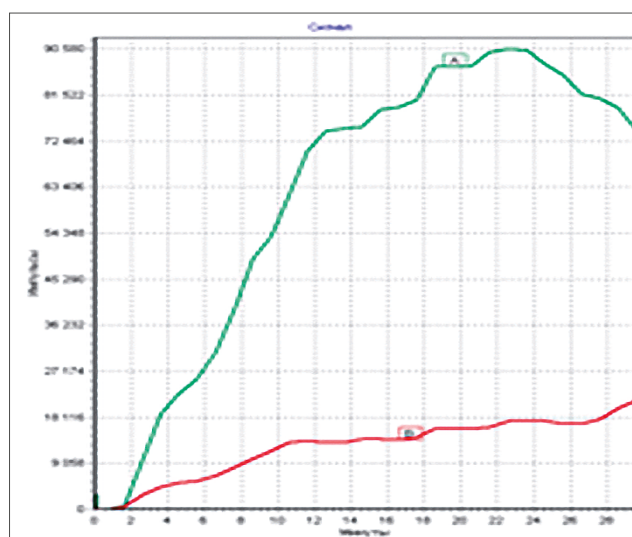


б – криві динаміки РФП за зонами цікавості (А – стравохід, Б – шлунок)

Рис. 5. Результати першого етапу ДЕГСГ у пацієнтки К.



а – сцинтифото шлунку на 26 хв.



б – криві динаміки РФП за зонами цікавості (А – антральний відділ шлунку, Б – 12-пала кишка). Дуоденогастральний рефлюкс

Рис. 6. Результати другого етапу ДЕГСГ у пацієнтки К.

отримані результати для визначення причини вказаних змін пацієнтку було направлено на дообстеження.

В подальшому їй були проведені наступні дослідження:

- Фіброезофагоскопія (ФЕС), в результаті якої виявлена компресійна деформація середньої третини стравоходу, еритематозні гастропатія та дискінезія дванадцятипалої кишки.

- Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (МСКТ ОГК) з внутрішньовенним контрастуванням ультравістом, в результаті якої були визначені КТ-ознаки об'ємного утворення заднього середостіння, деструкція Th3, збільшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і ступеня накопичення ними контрастної речовини (рис. 7).



Рис. 7. Результати МСКТ ОГП у пацієнтки К.

- Лабораторно-інструментальні методи діагностики, а саме: загальний аналіз крові, при якому спостерігалась нейтрофілія, еозинофілія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, нормоцитарна анемія, підвищення активності ЛДГ, лужної фосфатази і ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія, зниження рівня альбуміну.
- Трепанобіопсія кісткового мозку (виявлені лімфоїдні клітини).

В результаті всіх досліджень пацієнтці був встановлений діагноз: класична форма лімфоми Ходжкіна – лімфогрануломатоз II стадії.

Обговорення

Складність виявлення пухлин середостіння обумовлена відсутністю специфічних симптомів і можливістю тривалого безсимптомного перебігу. Є основне правило променевої діагностики – починати з простих методів, а при їх малоінформативності переходити до більш складних. Логічно в даному клінічному випадку було б спочатку використати оглядову цифрову рентгенографію органів грудної порожнини в 2-х проекціях або радіонуклідну езофагогастросцинтиграфію.

МСКТ ОГК, яку пацієнтці було призначено вже після ДЕГСГ – це більш інформативне променеве дослідження, яке в даному випадку дає відповідь на причину відхилення стравоходу і наявність інших змін в грудній порожнині. Натомість на підставі тільки скарг хворої відразу призначати МСКТ ОГП не було сенсу, тому що враховуючи клінічні прояви захворювання в першу чергу підозрі підлягали

саме функціональні порушення з боку верхніх відділів ШКТ. Крім того, слід пам'ятати, що цей метод діагностики дає значне променеве навантаження на пацієнта, тому, як правило, призначається після попередніх досліджень і є уточнюючим.

Зрозуміло, що на комп'ютерній томограмі ОГП дислокацію стравоходу важко виявити без його контрастування, але новоутворення в середостінні чітко візуалізується. Зміни в положенні стравоходу можна було б виявити і при рентгеноскопічному дослідженні з контрастуванням сульфатом барію останнього. Натомість, якщо порівняти променеве навантаження при рентгенологічному і радіонуклідному дослідженнях, то при ДЕГСГ ці значення не перевищують 1 мЗв, а при рентгеноскопії 6 мЗв. Крім того, оцінка результатів ДЕГСГ носить як якісний, так і кількісний характер змін, що безумовно є значною перевагою цього методу дослідження верхніх відділів ШКТ перед іншими променевими методами в виявленні як органічних змін так і функціональних. Основним недоліком цього методу є відсутність інформації щодо причин патологічного відхилення стравоходу та змін функціонального стану верхніх відділів ШКТ.

У даному випадку завдяки проведеному динамічному радіонуклідному дослідженні стравоходу та шлунку були визначені саме такі зміни, що спонукало провести дообстеження пацієнтки, внаслідок якого і була встановлена причина цих змін.

Слід відмітити, що радіонуклідні дослідження поділяються на «in vivo» (тобто дослідження тіла людини шляхом введення в нього РФП) та «in vitro» (виявлення тієї чи іншої речовини в будь-якій рідині організму, а частіше в сироватці крові, яке проводиться буквально в пробірці завдяки спеціальним специфічним наборам). ДЕГСГ – це саме дослідження «in vivo». Натомість, ми вирішили після встановлення остаточного діагнозу ще перевірити кров пацієнтки методом радіоімунного аналізу (RIA) на вміст пухлинних маркерів, які є головними для цього захворювання, а саме – бета-2 мікроглобуліна (β 2-МГ) та тимідинкінази (ТК). RIA відноситься до конкурентних видів аналізу. Дослідження зразків сироватки крові на вміст ТК та β 2-МГ методом RIA проводилося згідно інструкцій до відповідних наборів (IMMUNOTECH, Чехія).

β 2-МГ – низькомолекулярний білок з відносною молекулярною масою 11 800 дальтон, який знаходиться на поверхні антигенів ядер клітин в якості легкої цепи антигену головного комплексу гістосумісності (HLA). Але до 98% β 2-МГ в рідинах організму знаходиться у не пов'язаній з HLA формі, і тільки 2% його зв'язано з цією молекулою. Радіус Стокса β 2-МГ всього 16 Å і при електрофорезі він мігрує в область β -2 глобулінів (відкля і назва β 2-мікроглобулін) (Dammeyer P., Mwakigonja A., Rethi B. et al., 2009; Nissen M.H., 1993). Переважно цей поліпептид виявляється в моно- та поліядерних лейкоцитах і лімфоцитах, його рівень в крові відображає клітинний оборот та проліферацію лімфоцитів, в яких він представлений у великій кількості (Bauer S., Williams M., Howell A. et al., 2008). Біосинтез β 2-МГ здійснюється практично всіма клітинами організму, однак найбільш високою здатністю володіють лімфоцити (до 50%) та пухлинні клітини. У здорової людини швидкість синтезу β 2-МГ складає в середньому 0,13 мг/год/кг (0,11-0,18 мг/год/кг), а це 100-150 мг на добу або 0,8-3,0 мг/л. Біологічна роль β 2-МГ полягає в регуляції імунологічних реакцій організму (Avilés A., Zepeda G., Díaz-Maqueo J. et al., 2008). Зразок крові, що досліджувався, контрольні та калібрувальні проби проходили інкубацію з меткою ^{125}I - β 2-МГ в пробірках, вкритих моноклональними антитілами. По-

тім видалявся зміст пробірок та вимірювалась пов'язана активність ^{125}I . Концентрацію β 2-МГ, зворотно пропорційну зв'язаній активності, визначали методом інтерполяції по калібрувальній кривій. Набір для визначення β 2-МГ в сироватці крові дозволяє виявити концентрацію цього білка в діапазоні 0,48-52,0 мг/л. Нормою вважається рівень цього пухлинного маркера 0-1,5 мг/л, граничними рівнями 1,5-2,5 мг/л, а все що вище 2,5 мг/л свідчить про патологічний стан.

ТК є онкофетальним ензимом і в здоровому організмі присутня в незначних кількостях. Вона каталізує перетворення тимідину на тимідинмонофосфат (ТМФ), який потім у фосфоризованій формі включається до складу ДНК. Існує два ізоензими ТК: ТК1 та ТК2, але прогностичне значення має ТК1, котра виявляється у біологічних рідинах, з якими безпосередньо контактують пухлинні клітини (Birringer M., Perozzo R., Kut E. et al., 2006). Набір для визначення ТК в сироватці крові дозволяв виявити її концентрацію від 0-80,0 Од/л (5-9 Од/л граничні значення, >9 Од/л – патологія) (He Q., Skog S., Welander I., Tribukait B., 2002). В результаті проведеного дослідження на ці пухлинні маркери, у пацієнтки К. були виявлені наступні значення: β 2-МГ – 9,8 мг/л, а ТК – 35 Од/л.

При проведенні радіонуклідного методу дослідження «in vivo», а саме – ДЕГСГ, були виявлені як кількісні, так і якісні зміни з боку органів верхнього відділу ШКТ, а саме – стравоходу і шлунку. Це спонукало провести подальше дообстеження хворої для визначення остаточного діагнозу. Проведення дослідження «in vitro» методом RIA пухлинних маркерів в сироватці крові підтвердило виставлений остаточний діагноз.

Висновки

Таким чином, головними перевагами ДЕГСГ над іншими променевими методами дослідження є:

- легкість виконання і значно менше променевого навантаження ніж при рентгенологічних методах дослідження;
- неінвазивність і відсутність необхідності парентерального введення препарату;
- можливість отримати якісну інформацію (тобто зображення органів);

- кількісна оцінка показників, які характеризують ту чи іншу патологію верхніх відділів ШКТ є доволі точною і дає можливість оцінити функціональний стан верхніх відділів ШКТ;
- широкий діапазон показань: функціональна диспепсія, різна патологія стравоходу і шлунку, виразкова хвороба, пухлинне ураження або гостре чи хронічне запалення верхніх відділів ШКТ;
- ДЕГСГ в багатьох випадках може замінити рентгенологічне дослідження;
- можливість динамічного спостереження за ефективністю лікування.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде

предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE)

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0009-2453-4828](https://orcid.org/0009-0009-2453-4828) (A, B, C, D, E, F)

Lazar Yehor

[0000-0001-5435-9105](https://orcid.org/0000-0001-5435-9105) (A, B, C, D, E, F)

Mazur Anastasiya

[0000-0003-1444-6858](https://orcid.org/0000-0003-1444-6858) (A, B, C, D, E, F)

Mironova Olena

[0000-0001-9527-4925](https://orcid.org/0000-0001-9527-4925) (A, B, C, D, E, F)

Romanenko Hanna

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

REFERENCE

- Миронова Е.В. Динамическая гастросцинтиграфия в оценке моторно-эвакуаторной функции желудка // Місцецтво лікування. -№ 4 (60). – 2009.- С.87-90.
- Abell Th., Camilleri M., Donohoe K. et al. Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. June 29. – 2020. DOI: 10.2967/jnmt.107.048116.
- Avilés A., Zepeda G., Díaz-Maqueo J. et al. Beta 2 microglobulin level as an indicator of prognosis in diffuse large cell lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. – 2008. – № 1-2. – P. 135-138.
- Bailey E., Dixon H., Dobson M. et al. Gastric emptying scintigraphy. Clinical practice guide. State of New South Wales (NSW Agency for Clinical Innovation). March 2023.
- Bauer SM, Williams MA, Howell AP. et al. Maximizing immune responses: the effects of covalent peptide linkage to beta-2-microglobulin // *Oncol. Res*. – 2008. – № 5. – P. 205-216.
- Birring M., Perozzo R., Kut E. et al. High-level expression and purification of human thymidine kinase 1: Quaternary structure, stability, and kinetics // *Protein Expr Purif*. – 2006. – № 1. – P. 12-16.
- Connolly J., Fjeld J., Revheim M. Gastrointestinal & Hepatobiliary Scintigraphy. *Fastest Radiology Insight Engine* // *J. Nucl. Med*. – 2021. -V. 45. -№ 5. – P. 760-764.
- Cremonini F., Mullan B., Camilleri M. et al. Performance characteristics of scintigraphic transit measurements for studies of experimental therapies // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2022. -V. 16. – P. 1781-1790.
- Dammeyer P, Mwakigonja AR, Rethi B. et al. Vaccination with beta(2)-microglobulin-deficient dendritic cells protects against growth of beta(2)-microglobulin-deficient tumours // *Scand. J. Immunol*. – 2009. – № 1. – P. 44-52.
- Harvey A. Ziessman, Mathurika Jeyasingam, Ahsan U. Experience with Esophago-Gastro-Intestinal Transit Scintigraphy –Initial 229 patients: Multiple Regions of Dysmotility are Common. *Journal of Nuclear Medicine*, published on June 1, 2020.
- He Q., Skog S., Welander I., Tribukait B. X-irradiation effects on thymidine kinase (TK):I. TK1 and 2 in normal and malignant cell // *Cell. Prolif*. -2002. – № 35(2). – P. 69-81.
- Lemme E., Penas M., Fonseca L. et al. Dynamic scintigraphy of the esophagus a method for esophageal dysfunction. *Arq Gastroenterol*. 1987. Jul-Dec; 24(3-4): 139-145.
- Maurer A., Parkman H. Update on gastrointestinal scintigraphy // *Semin Nucl Med*. -2020. -V. 36. – P. 110-118.
- Maurer A., Silver P., Yu D. et al. Fourier Phase Analysis of Dynamic Antral Contraction Scintigraphy: New Software, Reference Values, and Comparisons to Conventional Gastric Emptying. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. June 2023, *jnmt.122.265037*; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnmt.122.265037>.

Nissen MH. Proteolytic modification of beta 2-microglobulin in human serum // Dan. Med. Bull. – 1993. – № 1. – P. 56-64.

Perry O., Dadparvar S., Parkman H. Enhanced gastric emptying scintigraphy to assess fundic accommodation using intragastric meal distribution and antral contractility. J. Nucl Med Technol. -2019. 47: 138-143.

Perry O., Simin D., Bhishak K. et al. Using gastric emptying scintigraphy to evaluate antral contractions and duodenal bolus propagation. Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol. -2020. 318: 203-209.

Salaun P., Querellou S., Nguyen J. et al. Comparison of gastric emptying scintigraphy based on the geometric mean of the gastric proportion of the abdominal radioactivity or on the geometric mean of the intragastric radioactivity // Nucl Med Commun. – 2022. – V. 27. – P. 431-437.

Shestopalov B., Shammak K., Mikhailov A. Dynamic gastroscintigraphy in the evaluation of the motor-emptying function of the stomach after selective proximal vagotomy // Klin. Khir.- 2020.-N10.- P.59.

Solnes L., Sheikhabaehi S., Ziessman H. Nuclear Scintigraphy in Practice: Gastrointestinal Motility. Nuclear Medicine and Molecular Imaging. May 29. – 2018. Volume 211, Issue 2. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19787>.

Urbain L., Vekemans M., Parkman H. et al. Dynamic Antral Scintigraphy to Characterize Gastric Antral Motility in Functional Dyspepsia. J Nucl Med. March 21. – 2020. 36:1579-1586.

Ziessman H., Fahey F., Atkins F. et al. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies // J. Nucl. Med. -2019. -V. 45. – № 5. -P. 760-764.

A case of detection of esophageal pathology by dynamic esophagogastrosintigraphy

Lazar Yehor¹, Mazur Anastasya², Mironova Olena³, Romanenko Hanna⁴

¹ Resident doctor of the radiology department of the KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Ukraine, Kyiv.

² Doctor of Medicine, assistant professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv.

³ Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv.

⁴ Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv.

Address for correspondence:

Myronova Olena

E-mail: mirovarad@gmail.com

+380506418181

Abstract: Recently, radionuclide scintigraphy of the gastrointestinal tract has been increasingly introduced into diagnostic practice, which allows obtaining, in addition to qualitative parameters, quantitative parameters for various pathologies. In developed countries, dynamic esophagogastrosintigraphy is considered the «gold standard» for detecting functional disorders of the upper parts of the digestive tract, which cannot be obtained by other radiation methods. Insignificant radiation exposure compared to x-ray methods and non-invasiveness allows this study to be performed on patients with any pathology of the upper parts of the gastrointestinal tract. However, to date, radionuclide research of its upper parts is a scarcely available method in Ukraine, which is associated with a shortage of special equipment, radiopharmaceuticals and relevant specialists capable of correctly interpreting the obtained results. Taking into account the clinical manifestations and complaints of the patient K., 25 years old, in the radiology department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18, which is located on the basis of the Department of Radiology and Radiation Medicine of the National Medical University named after O.O. Bogomolets

underwent dynamic esophagoscintigraphy. The patient did not undergo previous instrumental or radiological research methods. According to the results of the study, changes were found on the scintigraphic image of the organ, namely: the deviation of the esophagus to the left at the border of the upper and middle third, its narrowing in this area, and the retention of the radiopharmaceutical in the upper part. Quantitative changes were also observed during computer processing of the results: an increase in ETC by almost 3 times, a decrease in the clearance of the esophagus and the speed of passage of the drug through it. From the side of the stomach, a delay in the arrival of the radiopharmaceutical to it and from it to the intestine was observed. Taking into account the obtained results, to determine the cause of the specified changes, the patient was sent for further examination: fibroesophagoscopy, which revealed compressive deformation of the middle third of the esophagus, erythematous gastropathy and duodenal dyskinesia; multispiral computed tomography of the chest cavity with intravenous contrast with ultravist, which revealed a bulky formation of the posterior mediastinum, destruction of Th3, and an increase in the size of intrathoracic lymph nodes; blood test, in which neutrophilia, eosinophilia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, normocytic anemia, increased activity of LDH and alkaline phosphatase in blood serum, increased ESR, hypergammaglobulinemia, decreased albumin level are established; trepanobiopsy of the bone marrow was performed with the detection of lymphoid cells. As a result of the additional examination, the patient was diagnosed with the classical form of Hodgkin's lymphoma – stage II lymphogranulomatosis.

Keywords: [Esophagoscopy](#); [Lymphomatoid Granulomatosis](#); [Radioisotope Scanning](#); [Radiopharmaceutical](#), gastrointestinal system.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 616.12-008.318-073.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.30-38](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.30-38)

Received: April 22, 2024

Accepted: July 27, 2024

Diagnostic capability of long-term electrocardiographic telemonitoring for detection of heart rhythm disorders

Berdnyk Inna¹, Bogomaz Volodymyr^{2,3}, Dolyna Tetiana³, Onofriichuk Yevhen²¹ Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» at Taras Shevchenko² National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine³ Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Berdnyk Inna

E-mail: inna.berdnyk@knu.ua

Abstract: prevalence of cardiac rhythm and conduction disorders is increasing and associated with the growing amount of people of older age groups. The extended use of traditional electrocardiography (ECG) recorders is currently limited due to duration of the investigation, possible skin irritation and withdrawal of consent by the patients. The aim: evaluation of the frequency of arrhythmia incidents in adult patients of different ages by assessing the patch monitoring results, and the impact of the monitoring duration on the possibility of diagnosis. Materials and methods: study included 1123 patients aged from 18 to 99 (599 women and 524 men), data about whom was collected in 2021-2022. ECG was recorded by the «Mawi Heart patch» – a single-use dual-channel device for continuous ECG recording for up to 7 days. Results: the average ECG monitoring time was $81,03 \pm 18,5$ hours or $3,37 \pm 0,7$ days. The majority of the participants (74,35%) received the continuous 3-day ECG monitoring. Most rhythm disorders were recorded in the first 24 hours, but over the next 2 days, atrial fibrillation (AF) was detected in 7,66%, more often in men (48 participants, $p = 0,048$) and with some differences in age groups. Starting above 50 years of age, the frequency of AF diagnosing on the first monitoring days is decreased and it is significantly statistically lower (61,11%, $p < 0,05$). Three-day ECG monitoring is associated with a higher chance of detecting AF (OR = 2,03; 1,53-3,02, $p = 0,031$) regardless of gender, while the 5-day monitoring wasn't as effective. The prolonging of the monitoring time increased the number of diagnosed supraventricular tachycardia (SVT) cases by 5,53% in men and 8,35% in women. The 3 days of monitoring are associated with a higher chance of SVT detection (OR = 4,18; 3,32-4,95, $p = 0,009$). There is a direct correlation between SVT detection and the older age groups ($r = 0,53$, $p < 0,05$). SVT detection is higher in patients of 71-80 years old (OR = 2,71; 2,35-3,75, $p = 0,0041$), and of 81-99 years (OR = 2,92; 2,56-3,49, $p = 0,0039$). Conclusion: The frequency of arrhythmia detection, in patients referred to long-term patch monitoring, is high both for AF and SVT. The sex and age patterns for the prevalence of the described arrhythmias were statistically confirmed. The use of long-term ECG patch monitoring increases the chance of arrhythmia detection, primarily for older patients.

Keywords: [Atrial Fibrillation](#); [Supraventricular Tachycardia](#); [Risk](#); [Cardiac arrhythmias](#); [Tachycardia](#), ECG patch monitoring

Introduction

The disorders of the cardiac rhythm and conduction, which significantly affect life expectancy and severely worsen the patients' quality of life, are common reasons for referring to medical help. The prevalence of these disease groups is increasing, which is associated with the aging of the population. Adverse prognostic disorders of cardiac rhythm and conduction include atrial fibrillation (AF), sustained ventricular tachycardia (VT), supraventricular tachycardia (SVT), sinus bradycardia/arrest, and atrioventricular (AV) blocks (Wilde A. et al., 2020; Yenikomshian M. et al., 2019; Matthew J. et al., 2018). The cardiac arrhythmias are not the only factor increasing the cardiovascular risk – it's also affected by the duration and frequency of non-sinus rhythm episodes. Arrhythmias-associated clinical cases increase the impact on healthcare systems and make up a big part of the economic costs for the treatment and support of patients with the current pathology (Go A. et al., 2018; Qian P. et al., 2020; Mullis A. et al., 2019).

The 12-lead electrocardiography (ECG) is a primary and the most available test for diagnosing cardiac rhythm and conduction disorders, but a part of them remains undetected due to the limited recording time. The continuous ECG monitoring significantly increases the efficiency of the cardiac rhythm and conduction diagnostics (Page R. et al., 2016; Patel U. et al., 2021). Nevertheless, the extended use of traditional ECG recorders is currently limited by the lack of patients' consent, duration of the recording, and possible skin irritation by the electrodes. The skin-implantable loop recorders, which provide continuous ECG recording for up to 3 years, are currently used in clinical practice. Compared to external ECG recorders, the level of arrhythmias detection is increased by the monitoring durability (Gladstone D. et al., 2021). However, considering the high cost of the procedure and the necessity of surgery, it's recommended to use the external recorders, and only consider using the implantable recorders in case of negative result (Heckbert S. et al., 2018).

One of the innovations in ECG diagnostics is patch monitors – single-use wireless devices for continuous recording of the heart's electrical activity. This tool improves patients' comfort and increases adherence compared to the traditional

24-hour Holter monitoring. The devices allow to identify a wide range of heart rhythm and conduction disorders (Reimers A. et al., 2018). More than 20 studies based on the results of cardiac arrhythmias diagnostics used patch monitors for patient observation. The current technology can majorly affect our perception of prevalence of arrhythmias and personalized instruction to begin and change the pharmacological treatment, prevent the development of cardiovascular events and reduce the economic effect on healthcare systems (Yenikomshian M. et al., 2019; Eisenberg E., 2014).

According to the research by Evann E. Eisenberg and Steven K. Carlson, in which the patch monitoring was used for patients of a middle age group with palpitations, suspected AF, syncope and pre-syncope, the most prevalent arrhythmia was premature ventricular contraction (93%). Supraventricular tachycardia was recorded in 44% of the patients, and lower rate was observed for atrial fibrillation (AF) /flutter (20%) and non-sustained VT (15%). Over a third of arrhythmias were recorded after 48 hours of monitoring. The average time for the detection of the first arrhythmia episode was 1,2-2,2 days, and the average time for detecting the first arrhythmia accompanied by symptoms was 3,0-2,9 days. The most common rhythm, related to patient-reported symptoms, was normal sinus rhythm (50%). The most precise symptomatic arrhythmia was AF; nevertheless, the majority of AF episodes (62%) were asymptomatic (Antonenko K., 2021).

The AF prevalence among the population grows annually, and it's one of the most significant individual risk factors for ischemic stroke, associated with the decline of positive treatment outcomes, higher mortality or disability risk, and higher probability of hemorrhagic transformation. Patients with AF have five times higher stroke risk compared to the same age group representatives without AF. The stroke risk is furthermore increased from 1,5% in patients aged 50-59 to 23,5% in patients aged 80-89 (Zharinov O., Kuts V., 2022; Steinhubl S. et al., 2018). Due to the high prevalence of the asymptomatic episodes, the outpatient monitoring of cardiac rhythm is an integral component of paroxysmal AF diagnostics. In plenty of cases, the clinical decisions, which include an adjustment of the antiarrhythmic drugs, the necessity

to provide cardioversion, and the possible need to use anticoagulants, are based on the ability to detect and record AF episodes (Kaura A. et al, 2018; Brembilla-Perrot B. et al, 2018).

According to the resolution of the American Heart Association, the prevalence of SVT in the general population is around three cases per 1000. It is noted that women have almost two times higher risk of developing this pathology than men, and elderly patients have 5 times higher risk of developing SVT than young. The statistical data shows that patients with paroxysmal SVT referred to specialized medical facilities to get cardiac ablation are mainly elderly individuals with equal gender distribution and low rate of cardiovascular diseases (Page R. et al, 2016; Waalen J. et al, 2020).

Béatrice Brembilla-Perrot et al. (2018) conducted a big prospective study of the long-term outcomes of 1960 patients with SVT. Among all the participants, 15,4% were older than 70 years old. During the monitoring, the higher risk of AF, stroke, implantation of artificial cardiac pacemaker, and mortality was observed in elderly patients, while the SVT recurrence risk was statistically similar in both groups. By using multifactorial analysis, the age ≥ 70 was independently associated with a higher risk of complications before cardiac ablation, development of conduction disorders, history of AF, high level of procedural complications and failed ablations (Brembilla-Perrot B. et al, 2018).

Aim

To evaluate the frequency of arrhythmia in adult patients of different age groups by the assessment of patch monitoring results, and the impact of the monitoring duration on the probability of diagnosis.

Materials and methods

The study was conducted by using the statistical analysis of anonymized data of long-term patch monitoring, provided in 2021-2022. The study included 1123 patients aged from 18 to 99: 599 women and 524 men. The average participants' age was $50,2 \pm 16,65$ years. The durable ECG monitoring was done due to the referral of general practitioners and cardiologists from 30 healthcare facilities according to various medical indications for the current research. The exclusion criteria were age under 18 y.o., previous diagnosis of persistent

atrial fibrillation, and implanted artificial cardiac pacemaker. ECG was recorded by the «Mawi Heart patch» – a single-use dual-channel device for continuous ECG recording for up to 7 days. After the end of the research, the primary analysis of the records was provided by using the Cardio.ai artificial intelligence algorithms, and secondary decoding and validation by certified functional diagnostics physicians. The patch electrode was attached to patients in healthcare facilities by medical staff. In a few cases, patients attached the patch themselves and at the end of the study gave them back to the clinic for further investigation. The statistical analysis was conducted by using the “Stata 12” assessment. The descriptive statistics for detecting the frequency of separate characteristics were presented by the absolute value of observations (patients) and distribution percentage. The statistical validity of the difference between the compared groups was assessed by the Student's t-test, the threshold validity of which was $<0,05$. The correlation between quantitative characteristics was assessed by Spearman's rank correlation coefficient, the distribution of which is different from normal (r). The Chedok scale was used to analyze the correlation results: the relationship was determined by the correlation coefficient value r (0,00-0,29 – very weak, 0,30–0,49 – weak, 0,50–0,69 – moderate, 0,70–0,89 – strong, 0,90-1,0 – very strong). The presence of a causal relationship was assessed by the odds ratio (OR), and with its help, the relationship between the result and causative factor was determined (the risk factor). The 95% confidence limits were calculated to assess the OR relevance. The frequency response and average values were compared by testing the hypothesis for equality of average values of indicators in study groups at a given validity of 0,95, and according to this, the significance of the corresponding indicator was defined.

Results and Discussion

The study enrolled 1123 patients ages from 18 to 99, with the absence of statistically significant differences between gender subgroups. Due to the age distribution, the biggest part was made up of young people and middle-aged patients, which equaled to 76,5% (860 patients); the elderly made up 15,4% (173 patients), and long-livers – 8% (90 patients). The detailed distribution is presented in Table 1.

Table 1. Age distribution of study participants

| Age range | Absolute number of patients | Relative number of patients (percent) |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 18-30 years | 141 | 12,56% |
| 31-40 years | 234 | 20,84% |
| 41-50 years | 215 | 19,15% |
| 51-60 years | 187 | 16,65% |
| 61-70 years | 190 | 16,92% |
| 71-80 years | 120 | 10,69% |
| 81-99 years | 36 | 3,21% |

The average ECG monitoring time was $81,03 \pm 18,5$ hours or $3,37 \pm 0,7$ days. The majority of the participants (74,35%) received the continuous 3-day ECG control, 20,75% – the 4-day control, and 2,58% – 5-day control. Fig.1 represents the distribution of ECG monitoring in the study group.

Fig. 1 represents the patients' distribution according to the time of AF detection. In the majority of both men and women, the rhythm disorders were recorded in the first 24 hours of monitoring (489 and 541 respectively, $p > 0,05$), without statistical difference between them. During the following 2 days, AF was detected in 86 patients (7,66%), higher percent was observed in men (48 participants, $p > 0,05$). Only 3 individuals were diagnosed with AF on the 3rd-5th day of monitoring (1 woman and 2 men). It was found that three-day ECG monitoring is associated with a higher chance of

detecting AF (OR = 2,03; 1,53-3,02, $p = 0,031$) regardless of gender, while the 5-day monitoring didn't provide such significant value (OR = 1,63; 1,72–2,96, $p > 0,05$).

More extensive research of the age and gender peculiarities of AF diagnostics in the study group can be found in another article [20]. According to our data, the ages older than 50 are associated with the growing frequency of AF detection, and the indicator reached 12% for the ages of 61-70, though without statistically significant difference between the age subgroups ($p > 0,05$). In the following decade-long gradation, the indicator grew twice (22,5%), which is considered statistically significant ($p = 0,026$) and reached its maximum value in the individuals aged 81-99 (38,8% examined). Overall, the disorder was diagnosed in elderly patients more often than in young and middle-aged (18,5% vs 3,6%, $p < 0,001$). The disorder was the most prevalent in patients older than 75 which shows more statistically significant difference between patients younger than 64 and patients of 65-74 years old (28,8% vs 3,6%; $p < 0,001$; 28,8% vs 18,5% respectively) [Bogomaz V. et al, 2023].

During the result analysis, we assessed the relationship between the age groups and the time of AF diagnosis (tab. 2). The absolute majority (1034 individuals, 92%), was diagnosed with AF on the first day of ECG monitoring without statistical difference in the age groups ($p > 0,05$). During the following two days, the arrhythmia was also diagnosed in 7,6% of the patients, though, with

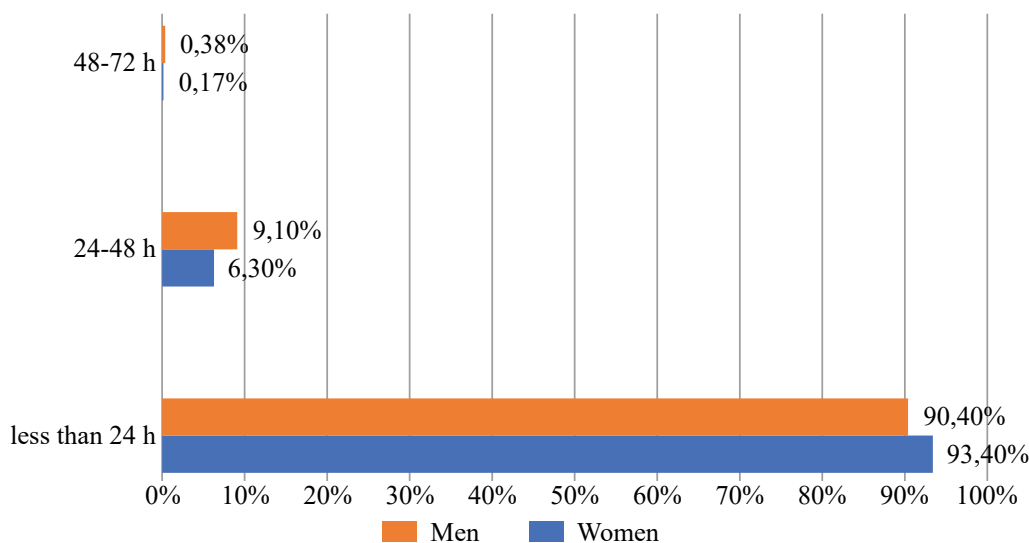


Fig. 1. Distribution of participants according to the time of AF detection

Table 2. Distribution of participants according to age groups and the time of AF development

| Age groups | First day of monitoring (absolute number of participants, %) | 1-2 day of monitoring (absolute number of participants, %) | 3-5 day of monitoring (absolute number of participants, %) |
|------------|--|--|--|
| 18-64 | 829 (96,4%) | 30 (3,5%) | 1 (0,12%) |
| 65-74 | 141 (81,5%) | 32 (18,5%) | 0 (0%) |
| 75-99 | 64 (71,1%) | 24 (26,6%) | 2 (2,2%) |
| Total | 1034 (92%) | 86 (7,6%) | 3 (0,27%) |

several differences in age groups: the rhythm disorder was validly often diagnosed in patients of 65-74 years (18,5% vs 3,5%, $p < 0,05$) and in patients after 70 (26,6% vs 3,5%, $p < 0,05$). This indicator was observed significantly more often in long-livers than in elderly patients ($p < 0,05$). Over the 3-5 days of monitoring only 3 patients were diagnosed with AF, and 2 of them were older than 75. During the risk assessment, it was revealed that age is independently associated with AF development in patients of 65-74 (OR = 3,02; 2,72-3,95, $p < 0,001$) and after 75 years (OR = 2,78; 2,68-3,05, $p = 0,021$).

As shown in the trend line on Fig. 2, starting from 50 years of age, the frequency of AF diagnosing on the first monitoring days is decreasing and patients have this indicator statistically lower (61,11%, $p < 0,05$).

SVT of different durations was detected in 429 patients (38,2% of the general number of partic-

ipants) with the following gender distribution: 264 women and 165 men ($p < 0,05$). The prevalence of SVT diagnostics in the women subgroup corresponds to the literary evidence of gender peculiarities of detecting this arrhythmia type [4,9].

SVT was diagnosed in 350 patients monitored for 3 days (81,6% of all cases of diagnosis), and in 79 (18,4%) monitored for 5 days. The 3 days of monitoring are associated with a higher risk of SVT detection (OR = 4,18; 3,32-4,95, $p = 0,009$). Among women, the most cases were registered during the first 3 monitoring days. That was 81% (214 patients), and 19% (50 patients) – during the following 2 days. In men, the same indicator was 82% (136 patients) and 18% (29 patients) respectively. The prolonging of the monitoring time increased the number of diagnosed SVT cases by 5,53% in men and 8,35% in women, without a statistically significant difference between them (in 50 and 29 participants respectively, $p < 0,05$). At

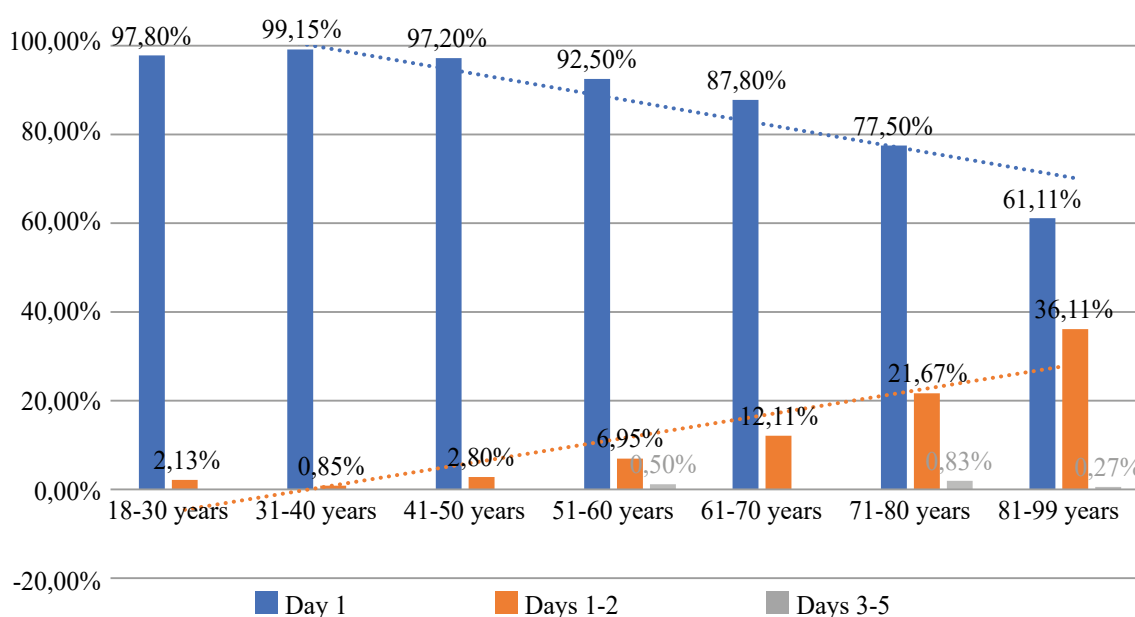


Fig. 2. Dynamics of AF diagnosis depending on the monitoring time and the age distribution

the same time, we detected the direct correlation between the monitoring duration of ≤ 3 days and SVT diagnosing ($r = 0,57, p < 0,05$).

The same tendency was observed during the analysis of frequency of SVT diagnostics depending on the monitoring duration in different age groups. This pathology during the first 3 days of monitoring was observed in all age groups in the range from 78% to 87,7% and the clear connection with the specific age range was not found ($p > 0,05$ between all groups). During the 4-5 days of monitoring the SVT was found in patients of 51-60 years old, though, without statistically significant difference among the participants of different ages ($p > 0,05$). It was determined that the 3-day ECG monitoring isn't associated with the higher chance of SVT diagnosis ($OR = 3,78; 3,21-4,95, p < 0,001$).

Table 3. Results of SVT detection depending on the monitoring duration and patient age

| Age (years) | Amount and % of SVT detection depending on the monitoring duration | |
|-------------|--|------------|
| | 3 days | 4-5 days |
| 18-30 | 9 (81,8%) | 2 (18,2%) |
| 31-40 | 29 (80,6%) | 7 (19,4%) |
| 41-50 | 54 (79,4%) | 14 (20,6%) |
| 51-60 | 72 (78,3%) | 20 (21,3%) |
| 61-70 | 100 (81,3%) | 23 (18,7%) |
| 71-80 | 71 (87,7%) | 10 (12,3%) |
| 81-99 | 15 (83,3%) | 3 (16,7%) |

SVT was most frequently diagnosed in patients of 51-70 years, which is 50% of all diagnosed SVT cases (the detailed distribution is presented

in Fig.4). Remarkably, the significant growth of the current rhythm disorder starts at the age of 50 and grows 1,6 times during the following decade (though, without a significant difference), and statistically higher incident rates were registered in the groups of 71-80 and 81-99 years (22,5% and 38,9% respectively, $p < 0,05$ in both cases). Overall, we observed the tendency of more frequent SVT diagnosing with the age increase (the ratio of detected SVT cases to the general number of examined patients of the specific age group). At the same time, there is a direct correlation between SVT detection and the older age groups ($r = 0,53, p < 0,05$), and the fact that SVT risk is associated with patients of 71-80 years ($OR = 2,71; 2,35-3,75, p = 0,0041$), and of 81-99 years ($OR = 2,92; 2,56-3,49, p = 0,0039$).

The current multicenter clinical implementation of patch monitoring demonstrated the obvious benefit of the technology – the maximum conservation of the patients' common lifestyle.

The limitation of the current study is the assessment of the monitoring results in patients without the analysis of the clinical causes, which was the reason for conducting the research. Increasing the number of observed cases in patients of the eldest age groups with a deep study of the clinical signs of the pathology would be reasonable for future studies.

Conclusion

In the vast majority of participants of both sexes, AF was recorded in the first 24 hours of monitoring (77.3%), but, during the next 2 days, AF was detected in another 7.66% of participants. Therefore, three-day ECG monitoring is associated with a higher chance of detecting AF ($OR = 2.03;$

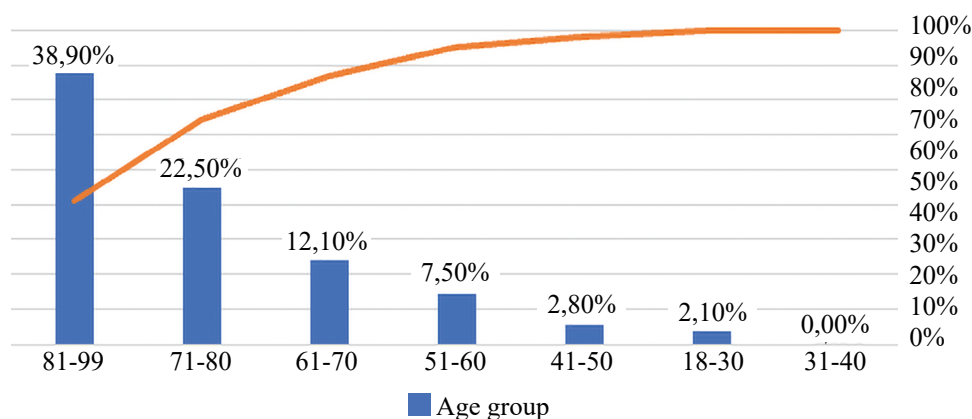


Fig. 3. Distribution of participants with SVT in different age groups

1.53–3.02, $p = 0.031$) regardless of sex, while five-day monitoring does not have such a significant value (OR = 1.63; 1.72–2.96, $p > 0.05$).

Evaluating data about SVT, we found that monitoring duration of three days is associated with a higher chance of detecting SVT (OR = 4.18; 3.32–4.95, $p = 0.009$), which is also confirmed by a direct high correlation between the duration of monitoring of up to 3 days and diagnosis of SVT ($r = 0.57$, $p < 0.05$).

It was found that age is independently associated with the risk of AF: in patients 65–74 years old (OR = 3.02; 2.72–3.95, $p < 0.001$) and after 75 years (OR = 2.78; 2.68–3.05, $p = 0.021$). Instead, 3-day ECG monitoring, regardless of age, is associated with a higher chance of SVT diagnosis (OR = 3.78; 3.21–4.95, $p < 0.001$).

In general, long-term patch monitoring is a highly effective method of detection both for AF and SVT. The use of long-term ECG patch monitoring increases the chance of arrhythmia detection, primarily for older patients, and allows to provide personalized pharmacotherapy and prevention strategies.

Perspectives of subsequent scientific research

In the future, we plan to investigate arrhythmias and conduction disturbances in patients of different age groups and sexes, and to analyze the presence of comorbid pathology and its influence

on the appearance or manifestations of arrhythmia in order to develop an algorithm for the early diagnosis of AF in elderly people without pronounced symptoms based on risk factors. In addition, we are interested in pharmacological therapy in asymptomatic patients: its feasibility, indications and possible risks.

Financing

There is no external financing.

Conflict of interest

The researchers declare no conflict of interest.

Consent to publication

The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki declaration of the World Medical Association (WMA) "Ethical principles of medical research involving human subjects". Informed consent was obtained from all subjects according to the Ukrainian law.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0001-5918-3743](https://orcid.org/0000-0001-5918-3743) (B,C,D,F) Inna Berdnyk

[0000-0003-1493-6558](https://orcid.org/0000-0003-1493-6558) (A,B,C,D) Volodymyr Bogomaz

[0009-0006-3611-9152](https://orcid.org/0009-0006-3611-9152) (A,B,F) Tetiana Dolyna

[0009-0004-7164-7263](https://orcid.org/0009-0004-7164-7263) (B,C) Yevhen Onofriichuk

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCE

Antonenko K.V., Flomin Yu.V., Hetman T.V. ta in. (2021). Suchasni mozhlyvosti diahnozyky ta likuvannia fibryliatsii peredserd dlia polipshennia vtorynoyi profilaktyky u patsientiv z insultom/tranzytornoiu ishemichnoiu atakoiu: naukovе polozhennia ukrainskoi asotsiatsii borotby z insultom. Sudynni zakhvoriuvannia holovnoho mozku №1.

Bogomaz V.M., Berdnyk I.O., Lysa L.I. (2023). Henderni ta vikovi osoblyvosti chastoty vyavleniia fibryliatsii peredserd za danyy dohotryvaloho telemonitoruvannia elektrokardiohramy. Kardiokhirurhiia ta interventsiina kardiolohiia, № 3–4, 16–22. <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.3-4.1622>

Brembilla-Perrot, B., Sellal, J. M., Olivier, A., Villemin, T., Beurrier, D., Vincent, J., Manenti, V., de Chillou, C., Bozec, E., & Girerd, N. (2018). Influence of advancing age on clinical presentation, treatment efficacy and safety, and long-term outcome of inducible paroxysmal supraventricular tachycardia without pre-excitation syndromes: A cohort study of 1960 patients included over 25 years. *PloS one*, 13(1), e0187895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187895>

Brembilla-Perrot, B., Sellal, J. M., Olivier, A., Villemin, T., Beurrier, D., Vincent, J., Manenti, V., de Chillou, C., Bozec, E., & Girerd, N. (2018). Influence of advancing age on clinical presentation, treatment efficacy and safety, and long-term outcome of inducible paroxysmal supraventricular tachycardia without pre-excitation syndromes: A cohort study of 1960 patients included over 25 years. *PloS one*, 13(1), e0187895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187895>

Eisenberg, E. E., Carlson, S. K., Doshi, R. N., Shinbane, J. S., Chang, P. M., & Saxon, L. A. (2014). Chronic ambulatory monitoring: results of a large single-center experience. *J. Innov. Card. Rhythm Manage*, 5, 1818–1823.

Gladstone, D. J., Wachter, R., Schmalstieg-Bahr, K., Quinn, F. R., Hummers, E., Ivers, N., Marsden, T., Thornton, A., Djuric, A., Suerbaum, J., von Grünhagen, D., McIntyre, W. F., Benz, A. P., Wong, J. A., Merali, F., Henein, S., Nichol,

C., Connolly, S. J., Healey, J. S., & SCREEN-AF Investigators and Coordinators (2021). Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 6(5), 558–567. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0038>

Go, A. S., Reynolds, K., Yang, J., Gupta, N., Lenane, J., Sung, S. H., Harrison, T. N., Liu, T. I., & Solomon, M. D. (2018). Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA cardiology*, 3(7), 601–608. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1176>

Heckbert, S. R., Austin, T. R., Jensen, P. N., Floyd, J. S., Psaty, B. M., Soliman, E. Z., & Kronmal, R. A. (2018). Yield and consistency of arrhythmia detection with patch electrocardiographic monitoring: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of electrocardiology*, 51(6), 997–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.07.027>

Kaura, A., Sztrihla, L., Chan, F. K., Aeron-Thomas, J., Gall, N., Piechowski-Jozwiak, B., & Teo, J. T. (2019). Early prolonged ambulatory cardiac monitoring in stroke (EPACS): an open-label randomised controlled trial. *European journal of medical research*, 24(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40001-019-0383-8>

Matthew J. Reed, H. Brutin, N. Grubb et al. (2018). Brain natriuretic peptide and high-sensitivity Troponin at 3 hours post emergency department attendance with unexplained syncope predict 90day outcome. *Emergency Care Journal*, 14:7652,68-73. <https://doi.org/10.4081/ecj.2018.7652>

Mullis, A. H., Ayoub, K., Shah, J., Butt, M., Suffredini, J., Czarapata, M., Delisle, B., Ogunbayo, G. O., Darrat, Y., & Elayi, C. S. (2019). Fluctuations in premature ventricular contraction burden can affect medical assessment and management. *Heart rhythm*, 16(10), 1570–1574. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.033>

Page, R. L., Joglar, J. A., Caldwell, M. A., Calkins, H., Conti, J. B., Deal, B. J., Estes, N. A., 3rd, Field, M. E., Goldberger, Z. D., Hammill, S. C., Indik, J. H., Lindsay, B. D., Olshansky, B., Russo, A. M., Shen, W. K., Tracy, C. M., Al-Khatib, S. M., & Evidence Review Committee Chair† (2016). 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 133(14), e471–e505. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000310>

Patel, U. K., Malik, P., Patel, N., Patel, P., Mehta, N., Urhoghide, E., Aedma, S., Chakinala, R. C., Shah, S., & Arumai-thurai, K. (2021). Newer Diagnostic and Cost-Effective Ways to Identify Asymptomatic Atrial Fibrillation for the Prevention of Stroke. *Cureus*, 13(1), e12437. <https://doi.org/10.7759/cureus.12437>

Qian, P. C., Azpiri, J. R., Assad, J., Gonzales Aceves, E. N., Cardona Ibarra, C. E., de la Pena, C., Hinojosa, M., Wong, D., Fogarty, T., Maguire, P., Jack, A., Gardner, E. A., & Zei, P. C. (2020). Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: First-in-man experience. *Journal of arrhythmia*, 36(1), 67–74. <https://doi.org/10.1002/joa3.12283>

Reimers, A. K., Knapp, G., & Reimers, C. D. (2018). Effects of Exercise on the Resting Heart Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies. *Journal of clinical medicine*, 7(12), 503. <https://doi.org/10.3390/jcm7120503>

Steinhubl, S. R., Waalen, J., Edwards, A. M., Ariniello, L. M., Mehta, R. R., Ebner, G. S., Carter, C., Baca-Motes, K., Felicione, E., Sarich, T., & Topol, E. J. (2018). Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(2), 146–155. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8102>

Waalén, J., Edwards, A. M., Sanyal, A., Zambon, R. A., Ariniello, L., Ebner, G. S., Baca-Motes, K., Carter, C., Felicione, E., Sarich, T., Topol, E. J., & Steinhubl, S. R. (2020). Healthcare resource utilization following ECG sensor patch screening for atrial fibrillation. *Heart rhythm O2*, 1(5), 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.09.005>

Wilde, A. A. M., Semsarian, C., Márquez, M. F., Shamloo, A. S., Ackerman, M. J., Ashley, E. A., Sternick, E. B., Barajas-Martinez, H., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Breckpot, J., Charron, P., Chockalingam, P., Crotti, L., Gollob, M. H., Lubitz, S., Makita, N., Ohno, S., Ortiz-Genga, M., Sacilotto, L., ... Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). (2022). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 24(8), 1307–1367. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>

Yenikomshian, M., Jarvis, J., Patton, C., Yee, C., Mortimer, R., Birnbaum, H., & Topash, M. (2019). Cardiac arrhythmia detection outcomes among patients monitored with the Zio patch system: a systematic literature review. *Current medical research and opinion*, 35(10), 1659–1670. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1610370>

Zharinov O.I., Kuts V.O. (2022). *Fibryliatsiia i tripotinnia peredsrd*. Kyiv: Chetverta khvyliia, 248s.

Діагностичні можливості довготривалого електрокардіографічного телемоніторингу для виявлення порушень ритму

Бердник Інна¹, Богомаз Володимир^{2,3}, Долина Тетяна³, Онофрійчук Євгеній⁴

¹ ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, Київ, Україна

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

³ Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»

Address for correspondence:

Berdnyk Inna

E-mail: inna.berdnyk@knu.ua

Анотація: поширеність порушень серцевого ритму і провідності зростає з часом та пов'язана зі збільшенням кількості людей старших вікових груп. Аритмії часті причини звернення за медичною допомогою, а також суттєво впливають на тривалість життя та значно погіршують якість життя пацієнтів. Широке застосування традиційної електрокардіографії (ЕКГ) наразі обмежене через лімітовану тривалість дослідження, можливе подразнення шкіри та погіршення комплаєнсу пацієнта. Мета дослідження: оцінити частоту випадків аритмій у дорослих пацієнтів різних вікових груп за результатами патч-моніторингу та впливу тривалості моніторингу на можливість їх діагностування. Матеріали і методи: протягом 2021-2022 років було обстежено 1123 пацієнти віком від 18 до 99 років: 599 жінок і 524 чоловіків. Фіксація ЕКГ відбувалась за допомогою «Mawi Heart patch» – одноразового двоканального пристрою для безперервної реєстрації ЕКГ до 7 днів. Результати дослідження: середній час моніторингу ЕКГ становив $81,03 \pm 18,5$ години або $3,37 \pm 0,7$ доби. Більшість учасників (74,35%) отримували безперервний 3-денний ЕКГ-контроль. Більшість порушень ритму реєстрували у перші 24 години, але протягом наступних 2 діб фібриляція передсердь (ФП) була виявлена у 7,66%, частіше у чоловіків (48 учасників, $p = 0,048$) та мала наступні відмінності у вікових групах: частіше спостерігалась у пацієнтів 65-74 років (18,5% vs 3,5%, $p < 0,05$) та у пацієнтів після 70 років (26,6% vs 3,5%, $p < 0,05$). Починаючи з 50 років частота діагностики ФП у перші дні моніторингу знижується і показник статистично нижчий (61,11%, $p < 0,05$). Триденний ЕКГ-моніторинг асоціюється з вищим ризиком виявлення ФП ($OR = 2,03$; 1,53-3,02, $p = 0,031$) незалежно від статі, тоді як 5-денний моніторинг не мав достовірної різниці. Подовження часу моніторингу призвело до збільшення кількості виявлених випадків суправентрикулярної тахікардії (СВТ) на 5,53% у чоловіків та на 8,35% у жінок. Трьох денний моніторинг асоціюється з вищим ризиком виявлення СВТ ($OR = 4,18$; 3,32-4,95, $p = 0,009$). Наявний прямий кореляційний зв'язок між виявленням СВТ та старшими віковими групами ($r = 0,53$, $p < 0,05$), а саме: виявлення СВТ асоціюється з пацієнтами 71-80 років ($OR = 2,71$; 2,35-3,75, $p = 0,0041$), та 81-99 років ($OR = 2,92$; 2,56-3,49, $p = 0,0039$). Висновок: при використанні тривалого патч-моніторингу збільшується частота виявлення порушень ритму як і ФП, так і СВТ. Підтверджено статеві-вікові закономірності поширеності описаних аритмій. Використання тривалого патч-моніторингу ЕКГ підвищує ймовірність виявлення аритмії, насамперед у літніх пацієнтів.

Ключові слова: фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, серцеві аритмії, ЕКГ патч-моніторинг



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.19-089.844-089.168:615.473.1**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.39-45](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.39-45)**

Received: March 20, 2024

Accepted: August 28, 2024

Ефективність використання активних дренажів при первинній аугментації грудних залоз

Підченко Юрій, Храпач Василь, Храпач ОлександрКафедра пластичної та реконструктивної хірургії ІПО НМУ
ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна**Address for correspondence:**

Pidchenko Yurii

E-mail: pidchenko.yura@gmail.com

Анотація: метою даної роботи є аналіз етіопатогенетичних особливостей виникнення гематом з метою виявлення факторів ризику на етапі планування операції. Небезпека розвитку гематоми знаходиться в прямій залежності від рівня кровоточивості та надійності інтраопераційного гемостазу. Загалом можна виділити фактори, що впливають на рівень кровоточивості, зсуваючи коагуляційну рівновагу в бік гіпокоагуляції. Вони спричиняють підвищення артеріального тиску або підвищують проникність судинної стінки. Їх знання та виявлення перед операцією попереджує виникнення потенційних ускладнень та дає змогу оптимізувати естетичний результат. Також ризик виникнення післяопераційної гематоми може підвищуватись із зростанням об'єму оперативного втручання. Що пояснюється наростанням втоми хірурга з часом, а також розвитком системних зрушень в організмі пацієнта. Було визначено критичний період – 24 години після операції, коли існує найбільший ризик виникнення ранніх ускладнень. Цей період потребує ретельного підходу щодо планування післяопераційного догляду за пацієнтом. Розвиток післяопераційної гематоми асоціюється з цілою низкою негативних наслідків. Серед них необхідність повторної госпіталізації та повернення в операційну з метою досягнення остаточного гемостазу, втрата часу хірургом, додатково анестезії для пацієнта, подовжений термін перебування в стаціонарі та всі супутні фінансові втрати. Розвиток гематоми віддалено підвищує ризик виникнення капсульної контрактури, що є однією з найпоширеніших причин реоперацій після аугментації грудної залози та призводить до значної стигматизації пацієнток. Аналіз найбільш актуальних джерел щодо ефективності використання активних дренажів після первинного ендопротезування грудних залоз не виявив переконливих доказів ефективності активної аспірації в попередженні ранніх післяопераційних ускладнень. Тому при співставленні позитивних та негативних наслідків їх рутинного використання, за даними актуальних досліджень, переважають останні. Поєднання таких факторів, як досягнення ретельного інтраопераційного гемостазу, фіксація грудних залоз та використання правильно підібраної компресійної білизни, дає змогу відмовитись від рутинного використання активних дренажів без підвищення ризику розвитку ранніх ускладнень при первинному ендопротезуванні грудної залози. Зважаючи на те, що гематома є доведеним фактором ризику формування капсульної контрактури, перспективним є подальше проведення аналізу щодо ефективності використання дренажів з метою попередження розвитку капсульної контрактури у віддаленому періоді.

Ключові слова: Хірургія, Пластична; Гематома; Дренаж; побічні ефекти; реабілітація.

Вступ

За даними офіційної статистики The International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) операція щодо ендопротезування грудних залоз утримує першість в рейтингу найпоширеніших хірургічних операцій, що виконуються за естетичними показаннями, і складають 16% від їх загальної кількості. За 2020 рік таких хірургічних втручань в світі було виконано біля 1,624,281. Ситуація в Україні відображає світові тенденції. Зважаючи на зростаючу кількість ендопротезувань грудної залози, існує безпосередня необхідність виявлення факторів ризику з метою попередження потенційних ускладнень та оптимізації естетичного результату (Ellsworth WA, Basu CB, Iverson RE, 2009).

Мета

Метою даної роботи є аналіз етіопатогенетичних особливостей виникнення гематом з метою виявлення факторів ризику на етапі планування операції, визначення ефективності та доцільності використання активних дренажів при первинній аугментації грудних залоз.

Матеріали та методи

Був проведений аналіз найбільш актуальних та авторитетних літературних джерел, що стосуються етіопатогенетичних особливостей виникнення гематом та ефективності використання активного дренирування з метою їх профілактики при первинній аугментації грудних залоз.

Огляд і обговорення

FDA (Food and Drug Administration) США виділяє 30 патологічних станів, які виникають після аугментації грудних залоз (Hood K, Ganesh Kumar N, Kaoutzanis C, Higdon K.K., 2018). За даними Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast (кількість пацієнтів – 5373, тривалість спостереження – 5 років): 1) у термін 30 днів після імплантації найпоширенішими є гематоми – 1,1% та інфекції – 1,2%; 2) за весь час спостереження зміни тактильної чутливості виникли у 8,7% випадків, асиметрія чи порушення розташування протезу – 5,2%. (Hvilsom, G. V. et al., 2009). За даними багатьох наукових досліджень гематома грудної залози після ендопротезування є досить поширеним ускладненням, що виникає в

ранньому післяопераційному періоді в середньому із частотою 1,0%. Цей відсоток складають виключно гематоми великого розміру, які потребують повторної госпіталізації, ре-операції або стабілізації стану у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (Kaoutzanis C et al., 2017). Вважається, що критичним періодом після ендопротезування грудних залоз є перші 24 години, протягом яких ризик виникнення гематоми є найбільшим. Тому цей період потребує ретельного підходу щодо планування післяопераційного догляду за пацієнтом (Daar DA et al., 2021), (Hemmingsen MN, 2022). Окрім ранніх негативних наслідків, як то необхідність повернення в операційну з метою досягнення остаточного гемостазу, подовжений термін перебування в стаціонарі, економічні втрати пацієнта, розвиток гематоми доведено віддалено підвищує ризик виникнення капсульної контрактури (Daar DA et al., 2021), (Vachour Y et al., 2021), (Hood K, 2018).

Небезпека розвитку гематоми знаходиться в прямій залежності від рівня кровоточивості та надійності інтраопераційного гемостазу. Можна виділити такі фактори підвищеного ризику, вік, наявність супутніх медичних захворювань, що зсувають коагуляційну рівновагу в бік гіпокоагуляції або спричиняють підвищення артеріального тиску, підвищення проникності судинної стінки, прийом антикоагулянтів, антиагрегантів та інших медикаментозних засобів, що мають вплив на систему гемостазу, особливості анестезіологічного забезпечення та технічні особливості оперативного втручання. Підвищений індекс маси тіла, куріння, цукровий діабет самі по собі не підвищують ризики, але треба враховувати їх вплив на організм (Kaoutzanis C et al., 2017), (Hemmingsen MN et al., 2022), (Gusenoff JA, 2014), (Richard P, 2013).

Також ризик виникнення післяопераційної гематоми може підвищуватись із зростанням об'єму оперативного втручання. Так, відповідно до даних дослідження, опублікованих (Kaoutzanis C et al., 2017), які спостерігали за 129,000 пацієнтами протягом 5 років, частота післяопераційних гематом була значно вищою у пацієнтів, яким були проведені комбіновані оперативні втручання на різних ділянках тіла,

які мають низку спокусливих переваг як для пацієнта, так і для хірурга (Nguyen L et al., 2016). Ризик виникнення гематом також безпосередньо залежить від анатомічних особливостей кровопостачання кожної конкретної ділянки. Так частота виникнення гематоми є вищою для операцій на грудній залозі в порівнянні із пластичними операціями на тілі або обличчі і складає 1,0% проти 0,8% та 0,7% відповідно. Але ризик ускладнень при комбінованих операціях не дорівнює сумі їх окремих складових. Наприклад, він складає при комбінації різних ділянок втручання: груди + тіло – 1,4%, груди + обличчя – 1,1% (Kaoutzanis C et al., 2017). Підвищений ризик імовірно можна пояснити подовженою тривалістю операції, що у свою чергу призводить до наростання втоми хірурга, зниження концентрації уваги та менш ретельного гемостазу. Також підвищена тривалість операції із більшою імовірністю робить можливим розвиток інтраопераційної гіпотермії, що може потенційно порушити ланцюжок активації коагуляційної системи крові.

В останній час все більша увага під час передопераційної підготовки та планування приділяється віку пацієнта, адже все більше літніх людей обирають для себе можливість пластичної хірургії. Тому дуже важливим є врахування всіх супутніх ризиків та особливостей. В літературі питання віку як фактору ризику виникнення післяопераційних гематом є досить дискусійним. Багато наукових досліджень свідчать про відсутність достовірно значимої різниці в розвитку ускладнень після пластичних хірургічних операцій між віковими (>65) та більш молодими пацієнтами (<65) (Collins JB, Verheyden CN, 2012), (Martén E et al. 2011), (Becker FF, Castellano RD, 2004). В той же час, існують більш нові дані, що свідчать на користь підвищення ризику післяопераційних гематом у літніх людей, пов'язане з розповсюдженими у цій віковій групі артеріальною гіпертензією, прийомом медикаментів, що впливають на гемостаз або іншими наявними причинами (Richard P et al., 2013), (Abboushi N et al., 2012)

Підвищений Індекс маси тіла асоціюється з багатьма коморбідними станами, які обтя-

жують перебіг післяопераційного періоду та сприяють розвитку багатьох ускладнень. Але результати наукових досліджень, щодо цього питання також є суперечливими. З однієї сторони є дані, що свідчать про підвищення ризику виникнення гематом у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла > 25 кг/м² (Abboushi N et al., 2012). З іншої – при мультифакторіальному аналізі не було виявлено переконливих свідчень про те, що підвищений Індекс маси тіла є значущим та незалежним предиктором виникнення саме післяопераційних гематом. (Kaoutzanis C et al., 2017), (Collins JB, Verheyden CN, 2012), (Costa CR et al., 2015).

Паління та цукровий діабет прийнято вважати важливим фактором підвищеного ризику післяопераційних ранових ускладнень (Kaoutzanis C et al., 2017). Але безпосереднього зв'язку між цими факторами та формуванням післяопераційних гематом виявлено не було (Collins JB, Verheyden CN, 2012).

Пластичний хірург має не тільки докласти максимум зусиль для досягнення надійного інтраопераційного гемостазу під час виконання пластичної операції, але і прораховувати всі ризики при плануванні операції. В післяопераційному періоді критично важливим є пильність щодо раннього виявлення та лікування цього ускладнення.

Дренування післяопераційних ран часто використовується хірургами під час первинного ендопротезування грудних залоз з метою попередження розвитку можливих ускладнень. Використання дренажів асоціюється із зниженням рівня розвитку капсульної контрактури у віддаленому періоді в порівнянні із такими випадками, коли дренажі не встановлюються (Charles-de-Sá L et al., 2021). Дренажі після ендопротезування грудних залоз є ефективним інструментом контролю кількості геморагічного ексудату та єдиним можливим інструментом його видалення з простору кишені навколо протезу з метою профілактики формування рідинних накопичень – ранньої сероми або гематоми після операції (Xiao Y et al., 2020), (Pallara T et al., 2020). Попередні наукові дослідження свідчать, що незважаючи на ретельний інтраопераційний гемостаз, через 12-15 годин по дренажу завжди є

відносно значна кількість відокремлюваного (Gherardini, G. et al., 2006). В своєму дослідженні Charles-de-Sá L et al. визначив кількість ексудату в перші 2 доби після ендопротезування грудних залоз. В перші 24 години об'єм рідини по дренажу склав 12 мл – 210 мл, через 48 годин після операції – 10 мл – 120 мл. Далі досліджуваній та контрольній групі була проведена серія рутинних УЗ-досліджень на 7 дні та на 3 місяці після операції, які виявили відсутність достовірно значимої різниці між пацієнтами обох груп щодо об'ємів рідинних накопичень в кишені протезу. Що пояснюється потужними можливостями лімфодренажної системи грудних залоз (Charles-de-Sá L et al., 2021). Схожі результати демонструють дослідження (Xiao Y et al., 2020) який не виявив достовірно значимої різниці в рівні післяопераційних ускладнень, рівня психоемоціонального, соціального, сексуального благополуччя у пацієнтів з дренажуванням та без після ендопротезування грудних залоз.

Багато хірургів не використовують рутинне дренажування ран після первинного ендопротезування грудних залоз, аргументуючи це низкою причин. По-перше, існує багато сумнівів, щодо їх реальної ефективності в попередженні післяопераційних ускладнень (Torresetti et al., 2022), (Daar DA et al., 2021). Дискутабельним є питання, чи переважає користь від їх використання над негативними наслідками, що пов'язані з ними. Вакуумні дренажі, що забезпечують активну аспірацію, можуть призводити до пошкодження м'яких тканин та навпаки підвищувати ризик формування гематоми, що пов'язано із надмірною присмоктуючою дією дренажу (Hadam E et al., 2017), (Woo PYM et al., 2019).

Тривалість часу, протягом якого дренажі функціонують, визначається кількістю ексудату. Більшість хірургів видаляють їх, коли об'єм рідинного відокремлюваного становить менше ніж 40-50 мл/добу. В середньому при використанні дренажів тривалість перебування в стаціонарі може підвищуватись до 2-5 днів, в порівнянні з 1 добою знаходження в стаціонарі без використання дренажів. Подовження функціонування дренажу асоціюється із підвищенням ризику приєднання міс-

цевої хірургічної інфекції. Так у дослідженні (Yoon et al., 2018) 16 пацієток (26,23%) мали позитивний ріст культури з біологічного матеріалу, представленого ексудатом, забраним з дренажу і в подальшому 6 з них мали розвиток місцевої хірургічної інфекції. Також потрібно враховувати, що чим довше стоять дренажі в рані – тим триваліше процес механічного тиску дренажу на краї рани, що підвищує рівень травматизації та ішемії і відповідним чином відображується на процесі загоювання та естетичних характеристиках післяопераційного рубця, що може бути причиною незадоволення та стигматизації пацієнта. Зокрема також потрібно враховувати збільшення економічних втрат пацієнта, що збільшує вартість перебування в стаціонарі в 2-5 рази, а також обумовлено самою дренажною системою, вартість якої варіюється в залежності від обраного виробника. Відповідно до актуальних даних наукових досліджень та нашого практичного досвіду пацієнтки, яким застосовувались дренажі оцінюють рівень дискомфорту в ранньому післяопераційному періоді вище, ніж такі, яким дренажі не застосовувались. Що в першу чергу, імовірно, пов'язано із додатковим місцем, яке займає дренаж в кармані, біля імпланту та відповідно посилює больові відчуття. А також моментом видалення дренажів, що нерідко супроводжується вираженим больовим синдромом, досить тривалим у часі та потребою пацієнта у додатковій знеболювальній терапії. (Charles-de-Sá L et al., 2021), (Hadam E et al., 2017), (Nishioka H et al., 2020), (Shima H et al., 2021), (Xiao Y et al., 2020).

Висновки

В літературі на даний момент немає переконливих даних про те, що використання дренажів після ендопротезування грудних залоз є ефективним в попередженні розвитку ранніх післяопераційних ускладнень, зокрема гематоми або сероми. В той же час «шкідливі» наслідки від використання дренажів, такі як підвищення ризику інфікування післяопераційної рани, більш тривале перебування у стаціонарі, збільшені економічних втрати, дискомфорт пацієнта, значно переважають над потенційною користю, яка наразі залишається сумнівною і не доведеною.

Таким чином, згідно аналізу даних літературних джерел, питання щодо використання дренажів необхідно вирішувати в кожному конкретному випадку індивідуально. Невикористання дренажів бажано за таких умов:

1. Використання периореолярного або субмамарного доступу, що забезпечує достатній рівень візуалізації. Відповідно можливим є досягнення остаточного гемостазу, уникнення створення зайвого простору в кишені для протезу.

2. Забезпечення гемостазу протягом всієї операції при кожній візуалізації кровотечі є кращім, ніж зупинка кровотечі лише після виконання певного етапу операції.

3. Правильна зовнішня фіксація та компресія зони аугментації є дуже важливими в ранньому післяопераційному періоді.

4. Відсутність рекомендації виробника щодо використання активного дренивання кишені імпланту (наприклад, при встановленні поліуретанових імплантів).

Перспективним є подальше проведення аналізу щодо ефективності використання

дренажів з метою попередження розвитку капсульної контрактури у віддаленому періоді.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCIDID та внесок авторів

[0000-0002-3347-8268](https://orcid.org/0000-0002-3347-8268) (A, C, D, E, F) Pidchenko Yurii

[0000-0002-9843-7053](https://orcid.org/0000-0002-9843-7053) (B, C, D, E, F) Khrapach Oleksandr

[0000-0002-5665-1908](https://orcid.org/0000-0002-5665-1908) (A, C, D, E, F) Khrapach Vasyl

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

REFERENCE

Abboushi N, Yezhelyev M, Symbas J, Nahai F. Facelift complications and the risk of venous thromboembolism: a single center's experience. *Aesthet Surg J.* 2012;32(4):413-420.

Bachour Y. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Jun;45(3):1328-1337. doi: 10.1007/s00266-021-02141-6. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33559094.

Becker FF, Castellano RD. Safety of face-lifts in the older patient. *Arch Facial Plast Surg.* 2004;6(5):311-314.

Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Rossi JK, Messeder AMDC, Jorge LNA, da Mota DSC, Aboudib JH. Drainage on augmentation mammoplasty: Does it work? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 May;74(5):1093-1100. doi: 10.1016/j.bjps.2020.10.059. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33250388.

Collins JB, Verheyden CN. Incidence of breast hematoma after placement of breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Mar;129(3):413e-420e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182402ce0. PMID: 22373988.

Costa CR, Ramanadham SR, O'Reilly E, Coleman JE, Rohrich RJ. The role of the superwet technique in face lift: an analysis of 1089 patients over 23 years. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1566-1572.

Daar DA, Bekisz JM, Chiodo MV, DeMitchell-Rodriguez EM, Saadeh PB. Hematoma After Non-Oncologic Breast Procedures: A Comprehensive Review of the Evidence. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Dec;45(6):2602-2617. doi: 10.1007/s00266-021-02276-6. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33864116.

Ellsworth WA, Basu CB, Iverson RE. Perioperative considerations for patient safety during cosmetic surgery—preventing complications. *Can J Plast Surg.* 2009;17(1):9-16.

Gherardini, G.; Zaccheddu, R.; Milner, S. M.; El-Shazly, M.; Liapakis, I. Breast augmentation with silicone implants: the role of surgical drainage—report on 502 consecutive patients. *Eur J Plast Surg.* 2006; 29: 9–12.

Gusenoff JA. Prevention and management of complications in body contouring surgery. *Clin Plast Surg.* 2014;41(4):805-818.

Hadad E, Wisner I, Rosenthal A, Landau G, Ziv E, Heller L, Suction drains in aesthetic breast implant exchange are associated with surgical site infections: A retrospective cohort study, *British Journal of Plastic Surgery* (2017)

Hemmingsen MN, Larsen A, Ørholt M, Rasmussen LE, Weltz TK, Andersen PS, Sarmady F, Elberg JJ, Vester-Glowinski PV, Herly M. Hematoma and deep surgical site infection following primary breast augmentation: A retrospective review

of 1128 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Mar;75(3):1197-1203. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.067. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34924323.

Hood K(1), Ganesh Kumar N(2), Kaoutzanis C, Higdon K.K. Hematomas in Aesthetic Surgery. *Aesthet Surg J.* 2018 Aug 16; 38(9):1013-1025.

Hvilsom, G. B., Hölmich, L. R., Henriksen, T. F., Lipworth, L., McLaughlin, J. K., & Friis, S. (2009). Local complications after cosmetic breast augmentation: results from the Danish Registry for Plastic Surgery of the breast. *Plastic and reconstructive surgery*, 124(3), 919-925

ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2020. 2021

Kaoutzanis C, Winocour J, Gupta V, Ganesh Kumar N, Sarosiek K, Wormer B et al (2017) Incidence and risk factors for major hematomas in aesthetic surgery: analysis of 129,007 patients. *Aesthet Surg J* 37(10):1175–1185

Liu W, Luan J. Recent Advances on the Application of Negative Pressure External Volume Expansion in Breast Plastic Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2018 Feb;42(1):112-117. doi: 10.1007/s00266-017-0986-9. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29075815.

Martén E, Langevin CJ, Kaswan S, Zins JE. The safety of rhytidectomy in the elderly. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(6):2455-2463.

Nguyen L, Gupta V, Afshari A, Shack RB, Grotting JC, Higdon KK. Incidence and risk factors of major complications in brachioplasty: analysis of 2,294 patients. *Aesthet Surg J.* 2016;36(7):792-803.

Nishioka H, Yasunaga Y, Yanagisawa D, Yuzuriha S, Ito KI. Where do you insert a drain tube during breast reconstruction? *Surg Today.* 2020 Dec;50(12):1626-1632. doi: 10.1007/s00595-020-02043-1. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32507906.

Pallara T, Fortunato L, Folli S, Roncella M, Scuderi N, Friedman D, Arnez Z, Ribuffo D, Manna E, Persichetti P; Senonetwork Italia Breast Centres Responders. Practice patterns regarding drains management in breast surgery: Results of a survey of Senonetwork Italia breast centers. *Breast J.* 2020 Mar;26(3):560-562. doi: 10.1111/tbj.13602. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31549473.

Richard P, Huesler R, Banic A, Erni D, Plock JA. Perioperative risk factors for haematoma after breast augmentation. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013;47(2):130-134.

Shima H, Kutomi G, Sato K, Kuga Y, Wada A, Satomi F, Uno S, Nisikawa N, Kameshima H, Ohmura T, Mizuguchi T, Takemasa I. An Optimal Timing for Removing a Drain After Breast Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2021 Nov;267:267-273. doi: 10.1016/j.jss.2021.05.031. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34171562.

Torresetti, M., Zavalloni, Y., Peltristo, B. et al. A Shakespearean Dilemma in Breast Augmentation: to Use Drains or not? a Systematic Review. *Aesth Plast Surg* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02693-7>

US Food and Drug Administration. (2020). Risks and Complications of Breast Implants. (<https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/risks-and-complications-breast-implants>).

Woo PYM, Ng BCF, Xiao JX, et al. The importance of aspirin, catheterization accuracy, and catheter design in external ventricular drainage-related hemorrhage: a multicenter study of 1002 procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:1623–32.

Xiao Y, Hu J, Zhang M, Zhang W, Qin F, Zeng A, Wang X, Liu Z, Zhu L, Yu N, Si L, Long F, Ding Y. To use indwelling drainage or not in dual-plane breast augmentation mammoplasty patients: A comparative study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17;99(29):e21305. doi: 10.1097/MD.00000000000021305. PMID: 32702925; PMCID: PMC7373562.

Yoon, Chung JH, Hwang NH, Lee BI, Park SH, Yoon ES. Bacterial profile of suction drains and the relationship thereof to surgical-site infections in prosthetic breast reconstruction. *Arch Plast Surg.* 2018 Nov; 45(6):542-549.

Effectiveness of using active drains in primary breast augmentation

Pidchenko Yurii, Khrapach Vasyl, Khrapach Oleksandr

Department of plastic and reconstructive surgery of postgraduate education Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Pidchenko Yurii

E-mail: pidchenko.yura@gmail.com

Abstract: the purpose of this work was to analyze the etiopathogenetic hematoma risk factors in order to identify them at the stage of planning the operation. The risk of hematoma is directly dependent

on the level of bleeding during the operation and the reliability of intraoperative hemostasis. In general, these factors affect the level of bleeding, shifting the coagulation balance towards hypocoagulation. In addition, they could increase blood pressure or the permeability of the vascular wall. Their knowledge and detection before surgery prevents the occurrence of potential complications and makes it possible to optimize the aesthetic result. In addition, the risk of postoperative hematoma may increase as the volume of surgery increases. This happens because of the gradual fatigue increase of the surgeon, as well as the development of systemic changes in the patient's body. A critical period was determined like 24 hours after surgery, when there is the highest risk of early complications. This period requires a careful approach in the postoperative care planning. The development of postoperative hematoma is associated with a number of negative consequences. Among them, the necessity of re-hospitalization and return to the operating room in order to achieve final hemostasis, loss of time for the surgeon, additional anesthesia for the patient, extended hospital stay and all associated financial losses. The development of a hematoma remotely increase the risk of capsular contracture, which is the one of the most common reasons for reoperations after breast augmentation and leads to significant stigmatization of female patients. The analysis of actual sources did not reveal the evident connection between the use of active drainage after primary breast augmentation and the prevention of early postoperative complications. Therefore, when comparing the positive and negative consequences of their routine use, according to current research, the negative ones prevail. The combination of such factors as the achievement of thorough intraoperative hemostasis, fixation of the mammary glands, and the use of properly selected compression underwear, makes it possible to abandon the routine use of active drains without increasing the risk of early complications development during primary breast augmentation. Considering the fact that the hematoma is a proven risk factor for the capsular contracture formation, it is necessary to further investigation of drains effectiveness in order to prevent the development of capsular contracture in the long term.

Keywords: [Surgery](#); [Plastic](#); [Hematoma](#); [Drainage](#); adverse effects; [rehabilitation](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-089:004.896

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.46-57](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.46-57)

Received: March 20, 2024

Accepted: August 28, 2024

Інтеграція робототехніки до хірургічної практики

Білодід Владислав

Студент, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна.

Address for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavlilodid2001@gmail.com

***Анотація:** стаття присвячена дослідженню сучасних тенденцій та практично-інтеграційних аспектів щодо застосування засад робототехніки в межах вітчизняної та міжнародної хірургічної практики. Мета статті – системний розгляд фахових праць в межах аналізу сучасних досягнень та особливостей щодо інтеграційного впровадження робототехніки у хірургічну практику. Для визначення сучасного стану досліджень з реалізації інтеграції робототехніки до хірургічної практики був проведений систематичний пошук наукових публікацій в різних базах даних, після чого інформація з обраних публікацій була систематизована та інтегрована для визначення основних тенденцій інтеграції робототехніки в хірургічну практику та здійснено синтез результатів для визначення інноваційних аспектів та викликів. В роботі проведено аналіз переваг та обмежень інтеграційного використання робототехніки в хірургічній практиці. Автори проводять оглядовий аналіз перспективних роботизованих хірургічних систем. Висновки: Отримані результати вказують на значний успіх у використанні робототехніки в хірургічній практиці. В ході аналізу було встановлено, що впровадження сучасних роботизованих систем дозволяє значно підвищити точність хірургічних втручань, що сприяє зменшенню травматизму для пацієнтів та скороченню тривалості їхнього відновлювального періоду після операції. Також виявлена тенденція, щодо зменшення інцидентів післяопераційних ускладнень, яка досягається шляхом застосування різноманітних інтеграційних алгоритмів в межах практичного застосування робототехніки в хірургічній практиці, що є ключовим показником покращення якості сучасної медичної допомоги.*

Ключові слова: комп'ютерні системи, алгоритми, штучний інтелект, загальна хірургія, хірургія, хірургічні процедури, роботи.

Вступ

Останнім часом інтеграція робототехніки в різні сфери діяльності революціонує традиційні практики, і ніде це не стає так очевидним, як у хірургічних процедурах. Згідно з працею (Esposito (2023)) об'єднання робототехніки з хірургічною практикою представляє собою зміну парадигми, що пропонує неперевершену точність, ефективність та результати. Відповідно праці (Ває (2022)) інтеграція

роботизованих систем у сучасну хірургічну практику для медичної технології поправу виступає кроком у майбутнє та є досить актуальним спрямуванням. Дана актуальність пов'язана із постійними пошуками новітніх шляхів покращення медичного обслуговування. У відповідності до праці (Azagra & Morales-García (2023)) розробка нових роботизованих систем та їх інтеграція у хірургічну практику є невід'ємною частиною науко-

вих досліджень, спрямованих на підвищення якості медичного обслуговування. Натомість в праці (Attanasio et al., (2021)) відмічається необхідність постійного оновлення технологій у медицині, що в свою чергу підкреслює актуальність досліджень з інтеграції робототехніки у хірургічну практику. Зважаючи на вище наведене досить важливо детально розглянути інтеграційні особливості, які вносить інтеграція робототехніки у сучасну хірургію, та зрозуміти, як вона реалізується в сучасній хірургічній практиці.

Мета

Мета статті – системний розгляд фахових праць в межах аналізу сучасних досягнень та особливостей щодо інтеграційного впровадження робототехніки у хірургічну практику. Автори ставлять перед собою завдання визначити ключові проблеми, які пов'язані із інтеграцією робототехніки у сучасну хірургію. На базі узагальненого вирішення поставленого завдання необхідно на комплексному рівні оцінити інтеграційну ефективність та переваги використання роботизованих систем у хірургічній практиці та визначити ключові напрямки подальшого розвитку даної інтеграції, що досягається шляхом аналізу потенційних ризиків та викликів, які пов'язані зі впровадженням робототехніки в хірургічну сферу. Шлях досягнення мети: дослідницька група планує використовувати методи аналізу літератури та огляду наукових праць для систематичного визначення інтеграційних аспектів щодо застосування робототехніки в сучасній практичній хірургії. Це дослідження спрямоване на заповнення прогалів у розумінні та визначенні ключових аспектів щодо інтеграції робототехніки в сучасну хірургічну практику, зокрема, акцентуючи переваги використання роботизованих систем, їхній вплив на зменшення ризиків для пацієнтів та потенціал для розвитку нових хірургічних методик.

Матеріали та методи

Для визначення сучасного стану досліджень з реалізації інтеграції робототехніки до хірургічної практики був проведений систематичний пошук наукових публікацій в різних базах даних, таких, як PubMed, IEEE Xplore, Scopus, та Google Scholar. Після аналізу нау-

кових публікацій з інтеграції робототехніки в хірургічну практику було проведено систематизацію інформації для визначення основних тенденцій. В ході аналізу було здійснено синтез результатів для виявлення інноваційних аспектів та викликів цього процесу. Обрані публікації пройшли детальний аналіз з урахуванням критеріїв включення та виключення, таких як рік публікації та методологія дослідження. Отримана інформація була систематизована та інтегрована для визначення основних тенденцій у використанні робототехніки в хірургічній практиці, після чого було проведено синтез результатів для визначення інноваційних аспектів та викликів. На основі аналізу був підготовлений критичний огляд, в якому висвітлені основні висновки та подальші перспективи розвитку цього процесу в медичній сфері.

Огляд і обговорення

В праці (Alip et al., (2022)) відмічається, що роботизована хірургія має великий потенціал для її подальшої інтеграції в сучасну хірургічну практику. Зокрема, в даній праці акцентується дослідна увага на прогнозуванні майбутнього розвитку інтеграції роботизованої хірургії та ідентифікації потенційних напрямків її вдосконалення. В вище зазначеній праці досить детально розкрито ключові аспекти, які можуть вплинути на еволюцію цієї галузі медицини, зокрема:

- технологічні інновації в практичній хірургії: автори вказують на важливість розвитку нових технологій у роботизованій хірургії, таких як покращення робототехнічних платформ та розширення їхнього функціоналу;

- застосування в різних галузях хірургії: обговорюються можливості використання роботизованої хірургії у різних спеціалізаціях, від урології та кардіології до онкології та нейрохірургії;

- аналізуються майбутні перспективи: автори намагаються передбачити, які напрямки розвитку роботизованої хірургії можуть бути актуальними в найближчому майбутньому, і як це може вплинути на методи та підходи до хірургічного лікування.

Проте праця (Alip et al., (2022)) спрямована переважно на описовий аналіз технічних

інтеграційних аспектів роботизованої хірургії, залишаючи осторонь питання етичних, правових та соціальних аспектів її впровадження. В праці (Comas et al., (2022)) досить детально розглядається питання щодо важливості врахування точності позиціонування в межах окреслення інтеграційних аспектів сучасної роботизованої хірургії. Варто зазначити, що у відповідності до праці (Gaia et al., (2023)) термін «точність позиціонування» варто розуміти, як здатність хірургічного робота переміщати свої інструменти з певною мірою точності. Згідно з працею (D’Ettorre et al., (2018)) «точність позиціонування» це один із найважливіших факторів, які слід враховувати при оцінці точності хірургічного робота, оскільки він впливає на здатність робота виконувати делікатні процедури. Згідно з працею (De Backer & Nickel, (2024)) точність позиціонування зазвичай вимірюється в міліметрах, або мікронах. Чим менше число, тим точніше робот. Більшість сучасних хірургічних роботів мають точність позиціонування в межах 1 міліметра, а деякі можуть досягати точності до 0,1 міліметра (Seastedt et al., (2023)). Згідно з (Seeliger & Marescaux (2024)) існує кілька факторів, які можуть впливати на точність позиціонування хірургічного робота, зокрема:

- Механічна конструкція робота: роботи з жорсткою конструкцією, як правило, мають кращу точність позиціонування, ніж роботи з гнучкою конструкцією.

- Якість компонентів: використання високоякісних компонентів, таких як двигуни та датчики, може допомогти підвищити точність позиціонування.

- Калібрування: роботи потребують регулярного калібрування, щоб забезпечити їхню точність.

- Програмне забезпечення: програмне забезпечення робота має бути ретельно розроблено та протестовано, щоб гарантувати, що воно правильно керує рухами робота.

В праці (Servais & Smit (2023)) підкреслюється важливість врахування «точності траєкторії» хірургічних роботів. Згідно з вище зазначеною працею «точність траєкторії» – це здатність хірургічного робота слідувати зада-

ній траєкторії під час руху. Згідно з працею (Sharma et al., (2022)) «точність траєкторії» досить важлива для процедур, які потребують високої точності, таких як нейрохірургія, оскільки вона гарантує, що інструменти робота не зіб’ються з курсу і не пошкодять здорові тканини. У відповідності до праці (Servais & Smit (2023)) точність траєкторії зазвичай вимірюється в градусах або міліметрах. Чим менше число, тим точніше робот може слідувати заданій траєкторії. Більшість сучасних хірургічних роботів мають точність траєкторії в межах 1 градуса, а деякі можуть досягати точності до 0,1 градуса (Sharma et al., (2022)). В праці Sheetz et al., (2024)) розглядається важливість повторюваності хірургічних роботів. Згідно з вище зазначеною працею «повторюваність хірургічних роботів» – це здатність хірургічного робота виконувати одну й ту саму процедуру з однаковою точністю щоразу. В праці (Gaia et al., (2023)) відмічається, що повторюваність хірургічних роботів важлива для процедур, які потребують множинних розрізів або швів, оскільки воно гарантує, що кожен розріз або шов буде виконано з однаковою точністю. В праці (Attanasio et al., (2021)) вказується, що «повторюваність хірургічних роботів» зазвичай вимірюється у відсотках. Чим вище число, тим краще робот може виконувати одну й ту саму процедуру з однаковою точністю щоразу. Більшість сучасних хірургічних роботів мають повторюваність вище 95%, а деякі можуть досягати 99%. В праці (D’Ettorre et al., (2018)) розглядається важливість врахування «тремтіння хірургічних роботів», де «тремтіння» – це небажаний рух інструментів хірургічного робота. Воно може бути спричинене різними факторами, такими як механічні вібрації або помилки в програмному забезпеченні. Тремтіння може негативно вплинути на точність процедури та призвести до пошкодження здорових тканин. У західній літературі тремтіння хірургічних роботів називають по-різному, але найпоширеніші терміни: Surgical robot tremor: Це найпростіший і найпряміший термін, який використовується для опису небажаного руху інструментів робота. Robotic tremor: Цей термін схожий на «surgical robot

tremor», але він може також використовуватися для опису тремтіння будь-якого типу робота, а не лише хірургічного. Hand tremor: цей термін використовується, коли тремтіння обмежується інструментами робота, які тримають хірургічні інструменти. Mechanical tremor: цей термін використовується, коли тремтіння спричинене механічними вібраціями в роботі. Software tremor: цей термін використовується, коли тремтіння спричинене помилками в програмному забезпеченні робота. Окрім цих загальних термінів, існує також кілька більш специфічних термінів, які використовуються для опису різних типів тремтіння хірургічних роботів. Наприклад: Positional tremor: це тремтіння, яке виникає, коли робот знаходиться в певному положенні. Movement tremor: це тремтіння, яке виникає, коли робот рухається. Fine tremor: це тремтіння з невеликою амплітудою. Grosse tremor: це тремтіння з великою амплітудою. Існує кілька способів зменшити тремтіння хірургічного робота, зокрема:

– Використання жорсткої конструкції: роботи з жорсткою конструкцією, як правило, мають менше тремтіння, ніж роботи з гнучкою конструкцією.

– Використання високоякісних компонентів: використання високоякісних компонентів, таких як двигуни та датчики, може допомогти зменшити тремтіння.

– Фільтрація вібрацій: програмне забезпечення робота може бути запрограмоване для фільтрації вібрацій, що може допомогти зменшити тремтіння;

– Компенсація руху: програмне забезпечення робота може бути запрограмоване для компенсації руху, спричиненого тремтінням.

Враховуючи недоліки виявлені в праці (Alip et al., (2022)) в табл.1. наведено результати проведеного нами комплексного аналізу інтеграції сучасних роботизованих хірургічних систем в хірургічну практику.

У відповідності до табл.1. варто відмітити, що Da Vinci Surgical System, є першим поколінням роботизованих систем в практичній

Таблиця 1. Результати комплексного аналізу інтеграції сучасних роботизованих хірургічних систем в хірургічну практику

| Характеристика | Найменування сучасних систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ | | | | |
|---|---|-------------------|---------------|---|---|
| | Da Vinci Surgical System | Medtronic's Hugo™ | Verb Surgical | TransEnterix Senhance | Titan Medical's SPORT |
| Автоматична стабілізація | Так | | | Ні (планується в подальших версіях роботизованої системи) | Ні (планується в подальших версіях роботизованої системи) |
| Автоматичне визначення анатомічних структур | Так | | | | |
| Автоматичне управління інструментами | Так | | | | |
| Вартість | Висока | Середня | | | |
| Віддалене керування | Так | | | | Ні |
| Етичні аспекти | Враховують питання щодо етичного використання технологій у медицині, включаючи автономію пацієнта, довіру до систем, та відповідальність за помилки та їхні наслідки для пацієнтів. | | | | |

Закінчення табл. 1

| Характеристика | Найменування сучасних систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| | Da Vinci Surgical System | Medtronic's Hugo™ | Verb Surgical | TransEnterix Senhance | Titan Medical's SPORT |
| Інтеграція інтелектуальних алгоритмів | Роботопідтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами | | | | |
| Керування жестами | Так | | | Ні (в процесі розробки) | Ні (в процесі розробки) |
| Правові аспекти | Питання права стосуються ліцензування, сертифікації та регулювання медичних пристроїв, а також стандартів безпеки та відповідальності за використання. | | | | |
| Роботопідтримка | Так | | | | |
| Соціальні аспекти | Впровадження роботизованої хірургії може впливати на доступність медичних послуг для різних соціальних груп та розподіл ресурсів у сфері охорони здоров'я. Соціальні аспекти включають питання доступності та вартості медичних послуг, а також рівня доступу до новітніх технологій для різних соціальних груп. | | | | |
| Технології візуалізації | 3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія | | | | |
| Точність та стабільність рухів | Висока | | | | |
| Швидкість реакції | Висока | | | Помірна | Середня |

хірургії – поправу виступає вражаючим прикладом інтеграції передових технологій у медичну практику (Alip et al., (2022)). Основні характеристики інтеграції системи Da Vinci включають:

- роботизована технологія: система Da Vinci використовує комп'ютерно-керованих роботів для виконання хірургічних процедур. Ці роботи дозволяють хірургам виконувати операції з великою точністю та контролем;

- телемедицина: Da Vinci забезпечує можливість віддаленого керування, дозволяючи хірургам виконувати операції на великій відстані. Це відкриває нові можливості для надання медичної допомоги пацієнтам в регіонах, де доступ до кваліфікованих хірургів обмежений;

- 3D Візуалізація: система Da Vinci забезпечує тривимірне візуалізаційне середовище, що дозволяє хірургам отримувати більш детальну та реалістичну картину операційного поля;

- покращена ергономіка: Da Vinci розроблений з урахуванням потреб хірургів, що дозволяє їм здійснювати операції з більшою зручністю та ефективністю;

- навчальні програми: для інтеграції Da Vinci в практичну хірургію також проводяться спеціалізовані навчальні програми для медичних фахівців, які бажають вивчити та майстерно використовувати цю технологію (Alip et al., (2022)).

Зважаючи на вище наведене інтеграція системи Da Vinci в практичну хірургію відкриває нові можливості для хірургів та пацієнтів, забезпечуючи високу точність, ефективність та безпеку операцій.

Система Medtronic's Hugo™ є однією з передових роботизованих систем, яка інтегрується в практичну хірургію з метою поліпшення результатів операцій та забезпечення більшого комфорту для хірургів. Основними аспектами інтеграції цієї системи в практичну хірургію є:

– Роботизована технологія: система Medtronic's Hugo™ використовує роботизовану технологію для виконання різних типів хірургічних процедур. Роботи забезпечують плавні та точні рухи, що дозволяють зменшити ризик ушкодження тканин та забезпечити більшу точність.

– Телемедицина та віддалене керування: Medtronic's Hugo™ підтримує можливість віддаленого керування, що дозволяє досвідченим хірургам проводити операції з великої відстані. Це збільшує доступність висококваліфікованої медичної допомоги для пацієнтів у віддалених регіонах.

– Ергономіка та зручність: система Medtronic's Hugo™ розроблена з урахуванням потреб хірургів, що дозволяє їм працювати з більшою зручністю та ефективністю. Комфортне робоче середовище може позитивно впливати на продуктивність та результати операцій.

– Навчання та підтримка: Medtronic надає спеціалізовані навчальні програми для медичних фахівців з використання системи Hugo™. Ці програми допомагають хірургам оволодіти навичками використання системи та максимізувати її потенціал.

– Візуалізація та інтелектуальні функції: Medtronic's Hugo™ має покращену систему візуалізації, яка дозволяє хірургам отримувати детальну картину операційного поля. Крім того, система може мати інтелектуальні функції, які допомагають хірургам під час операційних втручань ((Alip et al., (2022)). На технічному рівні інтеграція системи Medtronic's Hugo™ в практичну хірургію є важливим кроком у напрямку удосконалення медичної практики. Вона дозволяє забезпечити пацієнтів більш високоякісною та безпечною медичною допомогою, а також підвищує ефективність роботи медичного персоналу. Розглядаючи інтеграції системи Verb Surgical у практичну хірургію: варто відмітити, що система Verb Surgical використовує передові роботизовані технології для виконання хірургічних процедур (De Backer & Nickel, (2024)). Ці роботи дозволяють хірургам виконувати операції з високою точністю та контролем, що може покращити результати операцій. Verb

Surgical підтримує можливість віддаленого керування, що дозволяє досвідченим хірургам проводити операції на великій відстані. Це дозволяє пацієнтам отримувати доступ до висококваліфікованої медичної допомоги, незалежно від їхнього місця проживання. Система Verb Surgical розроблена з урахуванням потреб хірургів, що дозволяє їм працювати з більшою зручністю та ефективністю. Це може покращити комфорт роботи хірургів та знизити ризик помилок. Verb Surgical надає навчальні програми та підтримку для медичних фахівців з використання їхньої системи. Ці програми допомагають хірургам оволодіти навичками використання системи та забезпечити безпеку та ефективність операцій. Verb Surgical пропонує покращену систему візуалізації та інтелектуальні функції, які допомагають хірургам під час операцій. В ході аналізу було встановлено, що система TransEnterix Senhance використовує передову роботизовану технологію для виконання різних хірургічних процедур (Esposito (2023)). Вона дозволяє хірургам виконувати складні маніпуляції з великою точністю та контролем. Senhance розроблена з урахуванням потреб хірургів, що дозволяє їм працювати з більшою зручністю та ефективністю. Це може покращити комфорт роботи хірургів та знизити ризик помилок. Senhance підтримує можливість віддаленого керування, що дозволяє досвідченим хірургам проводити операції на великій відстані. Це розширює доступність висококваліфікованої медичної допомоги для пацієнтів у віддалених регіонах. Система Titan Medical's SPORT також використовує передову роботизовану технологію для виконання різних видів хірургічних процедур (De Backer & Nickel, (2024)). Вона забезпечує хірургам можливість виконувати точні та складні рухи під час операції. Titan Medical надає спеціалізовані навчальні програми та підтримку для медичних фахівців з використання системи SPORT. Ці програми допомагають хірургам оволодіти навичками використання системи та максимізувати її потенціал. Зважаючи на вище вказане легко помітити, що впровадження сучасних роботизованих систем дозволяє значно підвищити точність хірургічних втручань, що

сприяє зменшенню травматизму для пацієнтів та скороченню тривалості їхнього відновлювального періоду після операції. На комплексному рівні враховуючи інтеграційні аспекти роботизованої хірургії, розкриємо питання етичних, правових та соціальних аспектів її впровадження (табл.2).

З табл.2. наочно видно що інтеграція сучасної роботизованої хірургії в медичну практику породжує значні етичні, правові та соціальні питання. Серед них основні аспекти автономії пацієнта, довіри до системи та відповідальності хірургів за помилки. Щодо

правових аспектів, важливість ліцензування та сертифікації роботизованих систем і регулювання їх використання. Нарешті, соціальні аспекти охоплюють доступність медичної допомоги, розподіл ресурсів та довіру громадськості до цих технологій. Враховуючи всі ці фактори, необхідно ретельно вивчати й утримувати їх при впровадженні роботизованої хірургії в медичну практику. Також на основі аналізу праці (Gaia et al., (2023)) була виявлена тенденція зменшення післяопераційних ускладнень за допомогою інтеграційних алгоритмів виявлена завдяки поєднанню пере-

Таблиця 2. Комплексне узагальнення розкриття питання етичних, правових та соціальних аспектів в інтеграції сучасної роботизованої хірургії

| Аспекти | Опис |
|---|---|
| <i>Етичні аспекти в межах інтеграції сучасних роботизованих хірургічних систем в хірургічну практику</i> | |
| Автономія пацієнта | Центральним етичним принципом використання роботизованих хірургічних систем є збереження автономії пацієнта. Пацієнти мають право на інформований вибір щодо використання цієї технології в їхній лікувальній програмі. |
| Довіра до системи | Забезпечення довіри до роботизованих хірургічних систем є важливим етичним аспектом. Хірурги повинні забезпечити, що вони мають відповідну підготовку та навички для безпечного та ефективного використання цієї технології. |
| Відповідальність за помилки | Оскільки Da Vinci використовується для проведення складних хірургічних процедур, етична відповідальність хірургів за помилки та їхні наслідки для пацієнтів є важливою. |
| <i>Правові аспекти в межах інтеграції сучасних роботизованих хірургічних систем в хірургічну практику</i> | |
| Ліцензування та сертифікація | Роботизована система як медичний пристрій, повинна пройти процедури ліцензування та сертифікації відповідно до місцевих та міжнародних стандартів безпеки та якості. |
| Регулювання | У багатьох країнах існують спеціальні правові норми, що регулюють використання роботизованих систем у медичних процедурах. |
| <i>Соціальні аспекти в межах інтеграції сучасних роботизованих хірургічних систем в хірургічну практику</i> | |
| Доступність медичної допомоги | Впровадження роботизованих хірургічних систем може впливати на доступність медичної допомоги для різних соціальних груп. Важливо враховувати, як ця технологія може бути доступна для всіх шарів суспільства. |
| Розподіл ресурсів | Використання роботизованих хірургічних систем може вимагати значних інвестицій у відповідну інфраструктуру та навчання медичного персоналу. Питання етичного розподілу ресурсів між різними галузями охорони здоров'я важливо враховувати. |
| Довіра громадськості | Сприйняття громадськістю роботизованих хірургічних систем у медицині може впливати на їхнє використання та прийняття. Важливо створити відкриту та прозору комунікаційну стратегію, щоб забезпечити довіру громадськості та пацієнтів до цієї технології. |

дових технологій та аналізу великих обсягів даних у медичній сфері. Основні механізми виявлення цієї тенденції включають:

- Алгоритми ризику та передбачення: використання алгоритмів машинного навчання для аналізу клінічних даних та ідентифікації факторів ризику, що сприяють виникненню післяопераційних ускладнень;

- Покращені методи хірургічного планування: застосування комп'ютерних програм та візуалізаційних технологій для докладного планування операцій, що дозволяє уникнути потенційних проблемних ситуацій під час хірургічного втручання;

- Технології реального часу під час операції: використання систем реального часу для моніторингу функцій органів та рухів хірурга під час операції, що дозволяє вчасно реагувати на потенційні ускладнення;

- Інтеграція робототехніки: використання роботизованих систем для виконання складних процедур з високою точністю та мінімізацією пошкоджень тканин, що сприяє зменшенню ризику післяопераційних ускладнень;

- Аналіз інцидентів та постопераційного моніторингу: систематичний аналіз післяопераційних ускладнень та вдосконалення методів моніторингу пацієнтів після операції для вчасного виявлення та лікування можливих проблем (Esposito (2023)).

В загальному розумінні вище зазначені підходи спрямовані на покращення якості хірургічної практики та забезпечення безпеки та ефективності операційного процесу.

В табл.3. наведено результати проведеного нами комплексного аналізу порівняння роботизованих систем у хірургічній практиці.

Згідно табл.3. Da Vinci Surgical System показує найкращі результати за більшістю показників, включаючи найнижчий рівень післяопераційних ускладнень (8%) та найвищу точність хірургічних процедур (± 0.5 мм). Вона також забезпечує виконання більшої кількості операцій на день (5) і підтримує можливість віддаленого керування. Medtronic's Hugo™ та Verb Surgical демонструють подібні результати, але з дещо вищим рівнем післяопераційних ускладнень та тривалістю госпіталізації. TransEnterix Senhance відстає

Таблиця 3. Порівняння роботизованих систем у хірургічній практиці

| Параметр | Da Vinci Surgical System | Medtronic's Hugo™ | Verb Surgical | TransEnterix Senhance | Titan Medical's SPORT |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Рівень післяопераційних ускладнень | 8% | 10% | 9% | 11% | 10% |
| Середня тривалість госпіталізації | 4 дні | 5 днів | 4.5 дні | 6 днів | 5 днів |
| Точність хірургічних процедур | ± 0.5 мм | ± 1 мм | ± 0.8 мм | ± 1.2 мм | ± 1 мм |
| Кількість операцій на день | 5 | 4 | 4.5 | 3 | 4 |
| Середня тривалість операції | 90 хвилин | 100 хвилин | 95 хвилин | 110 хвилин | 100 хвилин |
| Кількість складних операцій | 80% | 75% | 78% | 70% | 75% |
| Можливість віддаленого керування | Так | Так | Так | Ні | Так |
| Інтеграція інтелектуальних алгоритмів | Так | Так | Так | Ні | Так |

за кількістю проведених операцій на день і точністю хірургічних процедур, але залишається конкурентоспроможною для певних видів операцій. Titan Medical's SPORT показує середні результати за більшістю параметрів, що робить її придатною для застосування в різних умовах, хоча її точність і швидкість поступаються лідерам.

Загалом, дані показують, що вибір роботизованої системи повинен базуватися на конкретних потребах і умовах хірургічного втручання. Усі системи забезпечують значне покращення точності та безпеки операцій у порівнянні з традиційними методами, але їх

ефективність може варіюватися залежно від використовуваних технологій та можливостей інтеграції.

В табл.4. наведено класифікацією робототехніки в медицині та даними про біологічні молекулярні нанороботи.

На сьогоднішній день розробка молекулярних нанороботів для доставки ліків знаходиться на стадії досліджень та експериментів, тому конкретних комерційно доступних моделей ще не існує (Esposito (2023)). Однак, є кілька відомих дослідницьких проектів та підходів, які можна вважати перспективними прототипами для майбутніх моделей (табл.5.).

Таблиця 4. Класифікація робототехніки в медицині та даними про біологічні молекулярні нанороботи

| Категорія | Модель/Приклад | Основні функції | Реальні показники та застосування |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Хірургічні роботи | Da Vinci Surgical System | Мінімально інвазивні операції, 3D візуалізація, телемедицина, висока точність. | Зменшення післяопераційних ускладнень до 8%, точність ± 0.5 мм, 5 операцій на день. |
| | Medtronic's Hugo™ | Роботизовані хірургічні процедури, віддалене керування, покращена ергономіка. | 10% післяопераційних ускладнень, точність ± 1 мм, 4 операції на день. |
| | Verb Surgical | Інтелектуальні алгоритми, автоматичне визначення анатомічних структур, підтримка жестового керування. | 9% післяопераційних ускладнень, точність ± 0.8 мм, 4.5 операцій на день. |
| Роботи для діагностики | Роботизовані ендоскопи | Автоматизація ендоскопії, висока точність, мінімальна інвазивність. | Збільшення кількості діагностичних процедур на 30%, точність ± 0.2 мм. |
| Роботи для реабілітації | Екзоскелети | Підтримка рухової активності після травм та інсультів, реабілітація. | Збільшення швидкості відновлення рухових функцій на 25%, точність рухів ± 1 мм. |
| Роботи для підтримки життєдіяльності | Медичні асистенти | Допомога в догляді за пацієнтами, автоматизація рутинних медичних завдань. | Скорочення часу на рутинні процедури до 40%, підвищення ефективності догляду. |
| Біологічні молекулярні нанороботи | Молекулярні нанороботи для доставки ліків | Таргетна доставка лікарських препаратів до уражених клітин, молекулярна хірургія. | Експериментальні результати: збільшення ефективності лікування на 50%, зменшення побічних ефектів. |
| | Нанодіагностичні роботи | Виявлення захворювань на молекулярному рівні, аналіз молекулярних процесів. | Раннє виявлення онкологічних захворювань на 30% швидше, підвищення точності діагностики. |

Таблиця 5. Дані про розробку молекулярних нанороботів для доставки ліків

| Компанія розробник | Напрямок | Моделі/Технології | Числові дані експериментальних досягнень |
|--|---|--|--|
| Calviri, Inc. | Розробка наночастинок для ранньої діагностики та лікування раку. | Nanoparticle-based imaging and therapeutic agents | Підвищення точності діагностики на 30% (дослідження фази 1) |
| CytImmune Sciences | Розробка золотих наночастинок для цільової доставки хіміотерапії. | AuNPs (Gold Nanoparticles) for targeted drug delivery | Зменшення побічних ефектів на 40% (дослідження фази 2) |
| Bind Therapeutics (тепер частина Pfizer) | Таргетні наночастинок для доставки ліків, зокрема для онкології. | Targeted polymeric nanoparticles | Підвищення ефективності хіміотерапії на 50% (дослідження фази 3) |
| BlueWillow Biologics | Наночастинкові системи для вакцинації та доставки ліків через слизові оболонки. | Nano-emulsion systems and mucosal delivery platforms | Підвищення ефективності вакцин на 25% (дослідження фази 2) |
| Liquidia Technologies | Полімерні частинки для доставки ліків і вакцин з високою точністю розмірів. | PRINT® (Particle Replication In Non-wetting Templates) | Точність розмірів до 10 нанометрів (дослідження фази 1) |
| Arrowhead Pharmaceuticals | РНК-інтерференційні наночастинок для цільової терапії генетичних захворювань. | RNAi nanoparticles | Зменшення експресії патологічних генів на 60% (дослідження фази 2) |
| Nanospectra Biosciences | Золоті наночастинок для локальної гіпертермії в онкології. | Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy | Зниження пухлинної маси на 45% (дослідження фази 1) |
| Arcturus Therapeutics | Ліпідні наночастинок для доставки мРНК-вакцин і терапевтичних агентів. | Lipid nanoparticles (LNPs) for mRNA delivery | Успішне завершення фази 1 з підвищенням безпеки на 35% |

На сьогоднішній день розробка молекулярних нанороботів для доставки ліків знаходиться на стадії досліджень та експериментів, тому конкретних комерційно доступних моделей ще не існує (Gaia et al., (2023)). Однак, кілька відомих дослідницьких проектів і підходів можна вважати перспективними прототипами для майбутніх моделей:

1. DNA Origami Robots (ДНК-орігамі роботи): дані нанороботи створені з ДНК, складеної в складні структури, здатні нести і вивільняти лікарські препарати. Вони можуть бути запрограмовані для доставки ліків у специфічні клітини, або органи, реагуючи на певні біомаркери.

2. Ліпосомальні нанороботи: сферичні наночастинок, що можуть бути завантажені ліками. Вони здатні доставляти ліки до конкретних місць в організмі, знижуючи токсичність для здорових клітин. Деякі ліпосомальні

препарати вже використовуються в клінічній практиці, хоча вони ще не мають активного нанороботизованого управління.

3. Золото-наночастинок (Gold Nanoparticles): наночастинок можуть бути функціоналізовані для цільової доставки ліків та можуть нагріватися для локальної гіпертермії (знищення ракових клітин), коли піддаються впливу певних частот світла.

4. Пептидні нанороботи (Peptide-based Nanorobots): складаються з пептидів, які можуть бути запрограмовані на розпізнавання специфічних рецепторів на клітинах-мішенях, що дозволяє цільову доставку ліків.

5. Polymer-based Nanocarriers (Нанотранспортери на основі полімерів): наночастинок, які можуть доставляти ліки до певних частин тіла, реагуючи на зміни в середовищі, такі як рН або температура.

В свою чергу варто відмітити, що хоча вище наведені нанороботи ще не є повністю розробленими і доступними для клінічного використання, вони представляють основні напрямки досліджень у цій галузі і можуть бути прототипами для майбутніх нанороботизованих систем доставки ліків.

Висновки

Отримані результати вказують на значний успіх у використанні робототехніки в хірургічній практиці. В ході аналізу було встановлено, що впровадження сучасних роботизованих систем дозволяє значно підвищити точність хірургічних втручань, що сприяє зменшенню травматизму для пацієнтів та скороченню тривалості їхнього відновлювального періоду після операції. Також виявлена тенденція, щодо зменшення інцидентів післяопераційних ускладнень, яка досягається шляхом застосування різноманітних інтеграційних ал-

горитмів в межах практичного застосування робототехніки в хірургічній практиці, що є ключовим показником покращення якості сучасної медичної допомоги.

Фінансування (Financing)

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів (Conflict of interests)

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію (Consent to publication)

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID та внесок авторів

[0009-0009-7542-3159](https://orcid.org/0009-0009-7542-3159) (A, B, C, D, E, F)
Vladyslav Bilodid

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

REFERENCE

- Alip, S. L., Kim, J., Rha, K. H., & Han, W. K. (2022). Future platforms of robotic surgery. *Urologic Clinics of North America*, 49(1), 23–38. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.07.008>
- Attanasio, A., Scaglioni, B., De Momi, E., Fiorini, P., & Valdastris, P. (2021). Autonomy in surgical robotics. *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems*, 4(1), 651–679.
- Azagra, J., & Morales-García, D. (2023). Robotic surgery opens doors in Ambulatory Surgery. *Cirugía Andaluza*, 34(2), 101–102. <https://doi.org/10.37351/2023342.1>
- Bae, S. U. (2022). Robotic surgery for colorectal cancer. *Journal of the Korean Medical Association*, 65(9), 577–585. <https://doi.org/10.5124/jkma.2022.65.9.577>
- Comas, G. M., Wei, L. M., & Badhwar, V. (2022). Robotic-assisted double valve surgery. *Asvide*, 9, 197. <https://doi.org/10.21037/asvide.2022.197>
- D’Ettorre, C., Dwyer, G., Du, X., Chadebecq, F., Vasconcelos, F., et al. (2018). Automated pick-up of suturing needles for robotic surgical assistance. In 2018 IEEE International Conference on Robotics and Automation (pp. 1370–1377).
- De Backer, P., & Nickel, F. (2024). Role of robotics as a key platform for digital advancements in surgery. *British Journal of Surgery*, 111(4). <https://doi.org/10.1093/bjs/znae064>
- Eposito, C. (2023). Pediatric robotic surgery. *Translational Pediatrics*, 12(7), 1290–1291. <https://doi.org/10.21037/tp-22-424>
- Gaia, G., Sighinolfi, M. C., Terzoni, S., Afonina, M., Morandi, A., Iannuzzi, V., Assumma, S., La Marca, A., Spinillo, A., & Marconi, A. M. (2023). Versius robotic surgery training. *Minerva Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.23736/s2724-606x.23.05317-4>
- Seastedt, K. P., Watkins, A. A., Kent, M. S., & Stock, C. T. (2023). Robotic mediastinal surgery. *Thoracic Surgery Clinics*, 33(1), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2022.08.007>
- Seeliger, B., & Marescaux, J. (2024). Endoluminal and next generation robotics in colorectal surgery. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 101006. <https://doi.org/10.1016/j.scrs.2024.101006>
- Servais, E. L., & Smit, P. J. (2023). Robotic thoracic surgery. *Thoracic Surgery Clinics*, 33(1), i. [https://doi.org/10.1016/s1547-4127\(22\)00092-5](https://doi.org/10.1016/s1547-4127(22)00092-5)
- Sharma, P., Chowdhry, A., Singh, M., & Das, A. (2022). Robotic surgery in oral and maxillofacial surgery. *Indian Journal of Health Sciences and Care*, 9(3), 120–125. <https://doi.org/10.5958/2394-2800.2022.00024.4>
- Sheetz, K. H., Telem, D. A., & Feldman, L. S. (2024). Robotics for emergency general surgery—selecting the right tool. *JAMA Surgery*. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0023>

Integration of robotics into surgical practice

Bilodid Vladyslav

Student, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavbilodid2001@gmail.com

***Abstract:** the article is dedicated to exploring contemporary trends and practical integration aspects regarding the application of robotics principles within both domestic and international surgical practices. The goal of the article is to provide a systematic review of professional works within the analysis of modern achievements and peculiarities regarding the integrative incorporation of robotics into surgical practice. To determine the current state of research on the integration of robotics into surgical practice, a systematic search of scientific publications was conducted across various databases. Subsequently, information from selected publications was systematized and integrated to identify the main trends of robotics integration into surgical practice, and a synthesis of results was carried out to determine innovative aspects and challenges. The paper analyzes the advantages and limitations of the integrative use of robotics in surgical practice. The authors conduct a review analysis of promising robotic surgical systems. Conclusions: The obtained results indicate significant success in the utilization of robotics in surgical practice. Through analysis, it was established that the implementation of modern robotic systems allows for a substantial increase in the precision of surgical interventions, leading to reduced patient trauma and shortened recovery periods after surgery. Additionally, a trend towards a reduction in postoperative complications incidents was identified, achieved through the application of various integration algorithms within the practical application of robotics in surgical practice, which is a key indicator of the improvement in the quality of modern medical care.*

Keywords: [Computer Systems](#); [Algorithms](#); [Artificial Intelligence](#); [General Surgery](#); [Surgical Procedures](#); [Robotics](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.3-06:618.146-008.87]-07-085
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.58-65)

Received: May 31, 2024
Accepted: September 03, 2024

Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment

Chernega Violetta¹, Bila Victoria², Zahorodnia Oleksandra²

¹ Kyiv Perinatal Center

² Bogomolets National Medical University

Address for correspondence:

Zahorodnia Oleksandra

E-mail: gyner2007@gmail.com

Abstract: the reasons for the formation of cervical insufficiency are considered to be different from violation of the ratio of connective tissue elements due to its genetic characteristics to hormonal imbalance, and the predominance of pro-inflammatory factors of the immune system. A special attention is devoted to clinical situations, when cervical insufficiency was diagnosed in terms 22-24 weeks, the treatment means an alternative between emergency cerclage and obstetric pessary. The goal of study – to compare dynamic of vaginal microbiota and local cervical immune factors by use of different cervical insufficiency treatment methods. Materials and methods. 81 pregnant with cervical insufficiency, diagnosed in term 22-24 weeks were observed, 47 pregnant treated by cerclage procedure (group A), and 34 were fitted with an obstetric pessary (group B). 30 healthy pregnant women in the period of 22 weeks formed group C. In all patients before treatment and every two weeks after it microscopy of vaginal discharges according to Hay/Ison criteria and evaluation of cervical cytokines were performed. Results. The balance by obstetric pessary use of type I and type III by Hay-Ison criteria being similar before treatment with pregnancy prolongation is changing dramatically to the prevalence of bacterial vaginosis by use of obstetric pessary – from 30,3% and 21,2% in 2 weeks to 25,0% and 41,7% in 6 weeks, by cerclage – from 43,5% and 14,9% in 2 weeks to 30,3% and 17,5% in 6 weeks. Patients with cervical insufficiency have increased concentration of IL-6 and IL-10, but by use of obstetrical pessary additionally growth of IL-8 from 42,3 pg/ml in 2 weeks to 187,6 pg/ml in 6 weeks is registered as well as decreasing of SLPI from 1,5 µg/ml to 0,6 µg/ml. Both changes show progression of inflammation and are associated with worth pregnancy outcomes. In the same time, cerclage is associated with growth of SLPI from 1,9 µg/ml to 4,3 µg/ml, what is a marker of adequate immune reaction by pregnancy. There is a difference between the groups of cerclage and obstetric pessary in dynamic of microbiota changes – a tendency to increasing of laboratory criteria of bacterial vaginosis frequency in group of obstetric pessary in 2 weeks becomes significant in 4 and more in 6 weeks comparing with group of cerclage. Proper to cervical insufficiency high concentration of proinflammatory IL-6 and IL-10 by use of obstetrical pessary is complicated by increasing of IL-8 and decreasing of SLPI, what means an activation of cervical inflammation, by cerclage – a increasing of SLPI is observed, what is favourable for pregnancy.

Keywords: [Interleukin-6](#); [Interleukin-8](#); [Interleukin-10](#); [Vaginosis Bacterial](#); [Gardnerella Vaginalis](#); [Lactobacillus](#).

Introduction

Cervical insufficiency (CI) is a pregnancy complication, a painless shortening and ripening of cervix in second pregnancy trimester, a reason of every third case of recurrent abortions and preterm delivery. The frequency of CI is not more than 1% of obstetric populations, but medical, social and economic consequences of it are much greater. Recurrent pregnancy losses and very preterm delivery caused by CI also have a powerful influence on psychological condition of person and family (Han, 2020). At the same time, the etiology of CI is still uncertain and it is still a controversial disease in diagnosis and treatment. The reasons for the formation of CI are considered to be different from violation of the ratio of connective tissue elements due to its genetic characteristics to hormonal imbalance, and the predominance of pro-inflammatory factors of the immune system (Bila & Chernega, 2023).

More than 2 million procedures of cervical cerclages are registered annually in the world, called to prevent preterm delivery. The considered mechanism include structural support of cervix and maintenance of the endocervical mucus plug role as a barrier to infection (Hodges Morton, 2022).

A special attention is devoted to clinical situations, when CI was diagnosed in terms 22-24 weeks, the treatment here means an alternative between emergency cerclage and obstetric pessary. Knowledge about clinical effectiveness and safety for mother and a newborn of an emergency cerclage vary from high ability to prevent very preterm labour (Kaur, 2023) to an increased level of neonatal infection, thus – of mortality and morbidity level (Alfirevic, 2017). Anyway, Wei (2023) reported, that emergency cerclage comparing to expectant management results in decreasing of preterm labour rate, early preterm labour rate, low Apgar score and increasing of neonatal survive rate.

D.Konkov (2022) published results of perforated Arabin pessary effectiveness study to prevent preterm labour in patients of high risk. They have reported about two times decreasing of labour before 37 weeks rate, three times – before 35 weeks, better perinatal outcomes by use of pessary comparing with expectation group.

There is a lack of studies devoted to comparing of effectiveness of both methods from the point of

view pregnancy prolongation and perinatal outcomes. One of them is basing on 20 observations, divided on pessary and suture group, have found any difference both in terms of delivery and in neonatal outcomes. But considering surgical risks, like as anesthesia, need of long hospitalisation, economic costs, authors propose to speak about pessary benefits. The limitation of this study is a small number of patients (Pizzicaroli, 2021).

Aim

The goal of study – to compare dynamic of vaginal microbiota and local cervical immune factors by use of different cervical insufficiency treatment methods.

Materials and methods

81 pregnant women with CI, diagnosed in term 22-24 gestational weeks, were divided into 2 groups. 47 pregnant treated by cerclage procedure (group A), and 34 were fitted with an obstetric pessary (group B) in the Perinatal Center of Kyiv. For comparison, 30 pregnant women in the period of 22 weeks, taken ambulatory prenatal care in Kyiv Perinatal Center (group C) were invited.

In all patients before treatment and every two weeks after it before reaching the gestational term 34 weeks the microscopy of vaginal discharges according to Hay/Ison criteria were performed (Abau Chacra, 2024). The material was got from vagina by a sterile brush, coloured by Gram and by light microscopy at magnification of 1000 the balance of bacteria types was estimated. Smear type 0 means lack of bacteria, that is proper to consequences of antibacterial treatment, type 1 – domination of Lactobacilles, type 2 – equal combination of lactobacilles and Gardnerella morphology, type 3 – domination of Gardnerella and type 4 – prevalence of aerobic pathogenic biotops. The difference between groups in frequency of biocenosis types was estimated, as well as the dynamic of changes in each group while pregnancy duration.

Before treatment and every 2 weeks after it the cervical concentration of IL-6, IL-8, IL-10 and SLPI were evaluated by ELISA method, using Semen Technology kit, USA.

As some patients had preterm delivery, they were excluded from study – in 2 weeks group A had 46 patients, group D – 33 pregnant, in 4 weeks – 43 and 30 and in 6 weeks – 40 and 24 accordingly.

The statistical analysis was performed using Student criteria, the difference between groups and between results of one group was significant by p value $\leq 0,05$. For statistical analysis a program package Statistica 2020 was used.

Results

An important role in the progression of immune imbalance belongs to the microflora of the vagina, which was studied in the dynamics of the progression of pregnancy.

Before procedure of CI treatment method, the distribution of pregnant women according to the type of discharge microscopy according to the Hyw-Ison criteria did not differ between groups, including in pregnant women with CI and healthy pregnant (tab.1). 53.2% of pregnant women of group A, 52.9% of group B, 60.0% of group C had a normal type of smear, and the type of bacterial vaginosis was detected in 12.7%, 14.7% and 8.8% of pregnant in accordance.

Table 1. Vaginal microscopy results according Hay-Ison criteria in pregnant with CI

| Type | Group A | Group B | Group C |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|
| Before treatment | | | 22 weeks |
| N | 47 | 34 | 30 |
| Type 0 | 1 (2,1%) | 1 (2,9%) | 1 (3,3%) |
| Type I (normal) | 25 (53,2%) | 18 (52,9%) | 18 (60,0%) |
| Type II (mixed) | 10 (21,3%) | 6 (17,6 %) | 5 (14,7%) |
| Type III (bacterial vaginosis) | 6 (12,8%) | 5 (14,7%) | 3 (8,8%) |
| Type IV (aerobic vaginitis) | 5 (10,6%) | 4 (11,8%) | 3 (8,8%) |
| In 2 weeks | | | 24 weeks |
| N | 46 | 33 | 30 |
| Type 0 | 1 (2,2%) | – | – |
| Type I (normal) | 20 (43,5%) | 10 (30,3%) [§] | 19 (63,3%) |
| Type II (mixed) | 16 (34,8%) | 12 (36,4%) | 4 (13,3%) |
| Type III (bacterial vaginosis) | 7 (14,9%) | 7 (21,2%) | 4 (13,3%) |
| Type IV (aerobic vaginitis) | 2 (4,4) | 4 (12,1%) | 3 (10,0%) |
| In 4 weeks | | | 26 weeks |
| N | 43 | 30 | 30 |
| Type 0 | – | – | 1 (3,3%) |
| Type I (normal) | 18 (41,9%) | 8 (26,7%) ^{§#} | 17 (56,7%) |
| Type II (mixed) | 14 (32,6%) | 10 (33,3%) | 7 (23,3%) |
| Type III (bacterial vaginosis) | 7(16,2%) [§] | 8 (26,7%) ^{§#} | 2 (6,7%) |
| Type IV (aerobic vaginitis) | 4 (9,3%) | 4 (13,3%) | 3 (10,0%) |
| In 6 weeks | | | 28 weeks |
| N | 40 | 24 | 30 |
| Type 0 | – | – | – |
| Type I (normal) | 12 (30,0%) [§] | 6 (25,0%) [§] | 15 (50,0 %) |
| Type II (mixed) | 13 (32,5%) [§] | 2 (8,3%) [#] | 8 (3,3%) |
| Type III (bacterial vaginosis) | 7 (17,5%) | 10 (41,7%) ^{§#} | 3 (10,0%) |
| Type IV (aerobic vaginitis) | 3 (7,5%) | 2 (8,3%) | 4 (13,3%) |

§ – $p \leq 0,05$ comparing to group C

– $p \leq 0,05$ comparing to group A

As early as two weeks after using the treatment method, group B differed from the control group in terms of the proportion of pregnant women with a normal type of smear – 30.3% versus 63.3% in group C, in group A a statistically insignificant trend towards a decrease in the proportion of a normal type of smear was noted – 43, 5%. A trend towards to increasing of part of pregnant women with bacterial vaginosis was also revealed – up to 21.2% in the group of pregnant with obstetric pessary used for correction. Among healthy pregnant women, only 13.3% of participants had this type of microflora, but in the cerclage group – 14.9%, that is, no more.

4 weeks after correction of CI, the frequency of type III detected in the microcopy increases in both groups, but in the obstetric pessary group it reached 26.7%, and in the cerclage group – 16.2%. In the group of healthy pregnant women, it was 6.7% in the corresponding term. It is also important to note that in this period, a decrease in the proportion of pregnant women with a normal type of smear was noted in the obstetric pessary group – to 26.7% against 41.9% in the cerclage group and 56.7% in the healthy pregnant group.

After 6 weeks, the share of pregnant women with bacterial vaginosis in group B increased even more – up to 41.7%, in group A and in the con-

trol group during these 2 weeks it almost did not change – 17.5% and 10.0%, respectively. In group B, the share of pregnant women with a normal type of microscopic smear did not change (25%), in group A it probably decreased from 41.9% to 30%, and in the group of healthy pregnant women it remained at the level of 50%.

The frequency of aerobic smear type did not differ between the groups of pregnant women with CI and healthy pregnant women, nor in the dynamics of pregnancy prolongation from the moment of correction of CI.

Thus, there is a significant difference between the groups of cerclage and obstetric pessary – against the background of obstetric pessary, already 2 weeks after the application of the correction method, a tendency to increase laboratory criterion of bacterial vaginosis is observed when compared with the group of cerclage and the group of healthy pregnant women. This difference becomes statistically significant up to 4 weeks and increases up to 6 weeks.

To study the influence of the applied treatment method on the content of local immune factors, their dynamics against the background of both treatment methods was analyzed every two weeks, the results of this analysis are shown in table 2.

Table 2. Cervical cytokine concentration and its dynamics in pregnant with CI

| Cytokine | Group A | Group B | Group C |
|------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| Before treatment | | | 22 weeks |
| N | 47 | 34 | 30 |
| IL-6, pg/ml | 1192±109,4 [§] | 1234,2±202,9 [§] | 109,8± 13,3 |
| IL-8, pg/ml | 25,5±3,2 | 28,2±1,9 | 28,6±3,9 |
| IL-10, pg/ml | 135,6±34,2 [§] | 123,5±28,7 [§] | 267,7±36,7 |
| SLPI, µg/ml | 1,8±0,2 | 1,5 ±0,1 | 1,0±0,3 |
| In 2 weeks | | | 24 weeks |
| N | 46 | 33 | 30 |
| IL-6, pg/ml | 1198,2±100,2 [§] | 1256,3±200,4 [§] | 203,7±23,1 |
| IL-8, pg/ml | 28,4±3,51 | 42,3±1,3 | 29,9 ±3,3 |
| IL-10, pg/ml | 139,5±14,9 [§] | 129,2±21,2 [§] | 204,1±43,3 |
| SLPI, µg/ml | 1,9±0,4, | 1,0±0,1 | 1,3±0,2 |
| In 4 weeks | | | 26 weeks |
| N | 43 | 30 | 30 |
| IL-6, pg/ml | 1187,4±102,4 [§] | 1224,6±109,3 [§] | 209, 8±12,9 |

Table 2 (continued)

| Cytocine | Group A | Group B | Group C |
|--------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| IL-8, pg/ml | 31,4±5,9 | 68,2±6,7\$ [#] | 27,5±6,7 |
| IL-10, pg/ml | 137,1±6,2 ^{\$} | 128,8± 26,7 ^{\$} | 200,6±27,9 |
| SLPI, µg/ml | 3,7±0,9 | 0,9 ±0,8 [#] | 1,3±0,6 |
| In 6 weeks | | | 28 weeks |
| N | 40 | 24 | 30 |
| IL-6, pg/ml | 1203,6±109,7 ^{\$} | 1279,9±180,1 ^{\$} | 300,9±10,9 |
| IL-8, pg/ml | 32,5±3,7 | 187,6±25,0\$ [#] | 29,9 ±5,0 |
| IL-10, pg/ml | 145,2±7,5 ^{\$} | 130,4 ±21,7 ^{\$} | 210,1±10,2 |
| SLPI, µg/ml | 4,3±1,2 | 0,6 ±0,2\$ [#] | 1,4 ±0,8 |

\$ – $p \leq 0,05$ comparing to group C

– $p \leq 0,05$ comparing to group A

Thus, before the use of the method of treatment, pregnant women with CI were distinguished from healthy pregnant women with the same gestational age only by a significant increase in IL-6 content (tenfold) and a slight increase in IL-10 (doubled) in cervical mucus. The rest of the investigated indicators of local immunity were similar in all groups.

Two weeks after the applied intervention, the general picture remains the same – high cervical concentrations of IL-6 do not undergo changes, in both groups being ten times more important than in healthy pregnant women (1198.2±pg/ml in group I, 1256.3 ± pg/ml in group B and 203.7 pg/ml in the group of healthy pregnant women). Instead, already at this stage, a tendency to increase the cervical content of IL-8 was determined in the obstetric pessary group (42.3 pg/ml versus 28.4 pg/ml in the cerclage group and 29.9 pg/ml in healthy pregnant women). The trend 2 weeks after applying the correction method has no statistical probability.

For 4 weeks after the correction of CI, a statistically significant increase in the cervical IL-8 content was found in the obstetric pessary group – 68.2 pg/ml when compared with the cerclage group – 31.4 pg/ml and 27.5 pg/ml in healthy pregnant women. However, already at this stage, we observe a tendency to decrease the content of SLPI in pregnant women with an obstetric pessary (1.9 µg/ml) and a simultaneous increase of this inhibitor in patients with a cerclage (3.7 µg/ml). These changes do not have a statistical probability,

however, in group A, the increase is the reaction of the mother's body to the active inflammatory process of the fetus, and the decrease in group B is the deficiency of this reaction against the background of local inflammation of the mother. A decrease in the content of SPLI in cervical mucus is considered one of the pathogenetic features of very early preterm labour.

For 6 weeks after the applied treatment, we observed an even greater increase in IL-8 in the cervical mucus against the background of the obstetric pessary, up to 187.6 pg/ml, in the cerclage group it remained the same as the indicator of the control group (32.5 pg/ml and 29.9 pg/ml respectively).

At the same time, 6 weeks after the intervention, changes in the cervical concentration of SLPI became statistically significant. In the cerclage group, where the increased content of IL-6 is persistently recorded, the value of SILP increases to 4.3µg/ml, and in the obstetric pessary group, against by the same high concentration of IL-6, it decreases to 0.6µg/ml.

A rapid increase in the cervical concentration of IL-8 within 4-6 weeks after the insertion of the obstetric pessary by more common phenomenon of bacterial vaginosis indicates an increase in the activity of the inflammatory process in the cervix, i.e., the risk of CI progression. IL-8 is of maternal origin, its activity is combined with the activity of IL-6 of fetal origin, which increases the risk of premature labor and rupture of fetal membranes.

Discussion

The tendency to dominating of anaerobic microbiota in growth of pregnancy is more proper to obstetric pessary treatment, then cerclage. By the way, Xiao (2023) described alteration of vaginal microbiota by emergency cerclage as a decreasing of *Lactobacillus* abundance and an increasing of different pathogenic biotops.

This study demonstrated significant changes of vaginal microbiota by treatment of CI by pessary, but not by cerclage. Zhou X et al (2022) by investigation of vaginal microbiota of pregnant with twins an CI have found a significant decreasing of Ph and level of Lactobacteria and the increasing of *Gardnerella vag.* presence. They have also described a correlation between low meaning of vaginal Ph and negative neonatal outcomes. Danison (1999) have proved a role of SLPI lack in cervical ripening and maturing, and its depending on progesterone and IL-8.

The molecular changes of cervical mucus, investigated in this study, include significant increasing of SLPI by use of pessary, but not by cerclage (Park, 2023). Samejima (2021) demonstrated a correlation between this factor and other proinflammatory IL, and proved its role in cervix ripening by CI.

Diago Muñoz (2022) demonstrated a strong correlation between vaginal IL-6 concentration in vaginal secret and amniotic fluid in patients with CI, thus proposed a method of chorioamnionitis diagnostic without amniocentesis procedures. They noticed, that vaginal IL-6 concentration < 61.4 pg/ml is a good predictor of absence of chorioamnionitis, longer period to delivery and better neonatal results.

The changes of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors balance, observed in this study, are parallel to changes of microbiota in pregnancy duration. Kindinger (2016) have proved, basing on observation of 687 pregnant with different types

of suture material, used for cerclage, the association between vaginal dysbiosis with inflammatory cytokine expression and interstitial collagenase activation in cervicovaginal fluid, leading to premature cervical remodeling. Seri (2023) proved a significant difference in pro-inflammatory markers concentration in cervical and vaginal secret in patients with CI comparing with healthy pregnant.

Conclusions

1. There is a difference between the groups of cerclage and obstetric pessary in dynamic of microbiota changes – a tendency to increasing of laboratory criteria of bacterial vaginosis frequency in group of obstetric pessary in 2 weeks becomes significant in 4 and more in 6 weeks comparing with group of cerclage.

2. Proper to cervical insufficiency high concentration of proinflammatory IL-6 and IL-10 by use of obstetrical pessary is complicated by increasing of IL-8 and decreasing of SLPI, what means an activation of cervical inflammation, by cerclage – an increasing of SLPI is observed, what is favourable for pregnancy.

Financing

This study did not receive external funding

Conflict of interests

All authors declare the absence of conflict of interests

Consent to publication

All authors have got consent to publication of this article.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0003-0424-8380](https://orcid.org/0000-0003-0424-8380) (E, F) Zahorodnia Oleksandra

[0009-0009-8608-4084](https://orcid.org/0009-0009-8608-4084) (A, B, F) Chernega Violetta

[0000-0002-3139-2313](https://orcid.org/0000-0002-3139-2313) (A, C, D) Bila Victoria
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 article.

REFERENCES

- Біла ВВ, Чернега ВО. (2023). Істміко-цервікальна недостатність після вчасних пологів – що пішло не так? Український журнал Здоров'я жінки. 6(169): 13-19; doi: 10.15574/HW.2023.169.13.
- Abou Chacra, L., Drouet, H., Ly, C., Bretelle, F., & Fenollar, F. (2024). Evaluation of Various Diagnostic Strategies for Bacterial Vaginosis, Including a New Approach Based on MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Microorganisms*, 12(1), 111. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010111> 3.

Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Medley, N. (2017). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews, 6(6), CD008991. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008991.pub3>

Diago Muñoz, D. M., Martínez-Varea, A., Roca Prats, A., Alonso-Díaz, R., Perales Marín, A., & Diago Almela, V. J. (2022). Diagnosis of intraamniotic inflammation by measuring vaginal interleukin-6 in patients with cervical insufficiency: could amniocentesis be avoided?. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 35(25), 9303–9307. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2029838>

Han, Y., Li, M., Ma, H., & Yang, H. (2020). Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies. Journal of perinatal medicine, 48(7), 648–655. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0255>

Hodgetts Morton, V., Toozs-Hobson, P., Moakes, C. A., Middleton, L., Daniels, J., Simpson, N. A. B., Shennan, A., Israfil-Bayli, F., Ewer, A. K., Gray, J., Slack, M., Norman, J. E., Lees, C., Tryposkiadis, K., Hughes, M., Brocklehurst, P., & Morris, R. K. (2022). Monofilament suture versus braided suture thread to improve pregnancy outcomes after vaginal cervical cerclage (C-STICH): a pragmatic randomised, controlled, phase 3, superiority trial. Lancet (London, England), 400(10361), 1426–1436. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01808-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01808-6)

Hong, S., Park, K. H., Kim, Y. M., Joo, E., Kim, H. J., & Ahn, K. (2024). Measurements of Interleukin-8 and Matrix Metalloproteinases-9 in Cervicovaginal Fluid in Women with Preterm Labor: A Direct Comparison with Amniotic Fluid. American journal of perinatology, 41(7), 867–875. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748153>

Jeong, S., Cho, W. K., Jo, Y., Choi, S. R., Lee, N., Jeon, K., Park, M. J., Song, W., & Lee, K. Y. (2023). Immune-checkpoint proteins, cytokines, and microbiome impact on patients with cervical insufficiency and preterm birth. Frontiers in immunology, 14, 1228647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1228647>

Kaur M., Khedkar, G., Sakhare, S. et al. (2023) A research study on the cervical cerclage to deal with cervical insufficiency using machine learning. Soft Comput. <https://doi.org/10.1007/s00500-023-08622-x>

Kindinger, L. M., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., McDonald, J. A., Terzidou, V., Cook, J. R., Lees, C., Israfil-Bayli, F., Faiza, Y., Toozs-Hobson, P., Slack, M., Cacciatore, S., Holmes, E., Nicholson, J. K., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2016). Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. Science translational medicine, 8(350), 350ra102. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1026>

Konkov, D. G., Zhurauleu, A. Y., Honcharenko, O. M., Lobastova, T. V., & Shevchuk, T. V. (2022). THE CLINICAL ASSESSMENT OF THE CERVICAL PERFORATED PESSARY FOR THE PREVENTION OF PRETERM LABOR IN WOMEN WITH PRIOR PRETERM BIRTHS. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(1 pt 2), 191–196.

Park, K. H., Lee, K. N., Oh, E., & Im, E. M. (2023). Inflammatory biomarkers in the cervicovaginal fluid to identify histologic chorioamnionitis and funisitis in women with preterm labor. Cytokine, 169, 156308. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156308>

Pizzicaroli, K., Arciero, V., Ilaria Simonelli, Nicola Caporale, Massimo Maria Salvatori, Doriana Scaldaferrri, Silvio Tartaglia, Giovanni Larciprete (2021) Comparative assessment of Arabin pessary and cervical cerclage in the management of cervical insufficiency. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 48(5), 1111–1116. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4805179>

Samejima, T., Nagamatsu, T., Akiba, N., Fujii, T., Sayama, S., Kawana, K., Taguchi, A., Kumasawa, K., Iriyama, T., Osuga, Y., & Fujii, T. (2021). Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. Journal of reproductive immunology, 143, 103241. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103241>

Wei, Y., & Wang, S. (2023). Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis. PloS one, 18(2), e0278342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278342>

Xiao, Y., Huang, S., Yu, W., Ni, Y., Lu, D., Wu, Q., Leng, Q., Yang, T., Ni, M., Xie, J., & Zhang, X. (2023). Effects of emergency/nonemergency cervical cerclage on the vaginal microbiome of pregnant women with cervical incompetence. Frontiers in cellular and infection microbiology, 13, 1072960. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1072960>

Zhou, X., Li, X. X., Ge, Y. M., Lai, S. Y., Zhou, L. Q., Feng, L., & Zhao, J. (2022). Effects of vaginal microbiota and cervical cerclage on obstetric outcomes of twin pregnancies with cervical incompetence: a retrospective study. Archives of gynecology and obstetrics, 305(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06119-2>

Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування істміко-цервікальної недостатності

Чернега Віолета¹, Біла Вікторія², Загородня Олександра²

¹ Перинатальний центр м.Києва

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Address for correspondence:

Zahorodnia Oleksandra

E-mail: gyner2007@gmail.com

Анотація: причинами формування цервікальної недостатності вважають порушення співвідношення елементів сполучної тканини внаслідок її генетичних особливостей, гормональний дисбаланс та переважання прозапальних факторів імунної системи. Особливу увагу приділено клінічним ситуаціям, коли цервікальну недостатність діагностовано в терміні 22-24 тижні, лікування тут має на увазі альтернативу екстреного серкляжу та акушерського педарію. Мета дослідження – порівняти динаміку вагінальної мікробіоти та місцевих факторів цервікального імунітету за допомогою різних методів лікування цервікальної недостатності. Матеріали та методи. Перебували під спостереженням 81 вагітна з недостатністю шийки матки, діагностованою в терміні 22-24 тижні, 47 вагітних лікувались методом серкляжу (група А), 34 вагітним був встановлений акушерський педарій (група Б). Групу С склали 30 здорових вагітних у терміні 22 тижні. Усім пацієнткам до початку лікування та кожні два тижні після нього проводили мікроскопію вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон та визначення вмісту цитокінів в цервікальному слизі. Результати. Співвідношення I та III типу мазку за критеріями Хей-Айсон, будучи подібним до лікування, за використанням акушерського педарію з пролонгуванням вагітності, різко змінюється на поширеність бактеріального вагінозу – з 30,3% до 21,2% у 2 тижні до 25,0% і 41,7% за 6 тижнів, серкляжем – від 43,5% і 14,9% за 2 тижні до 30,3% і 17,5% за 6 тижнів. У пацієнток із цервікальною недостатністю підвищена концентрація IL-6 та IL-10, але при використанні акушерського педарію додатково реєструється зростання IL-8 з 42,3 пг/мл через 2 тижні до 187,6 пг/мл через 6 тижнів, а також зниження SLPI з 1,5 мкг/мл до 0,6 мкг/мл. Обидві зміни свідчать про прогресування запалення та пов'язані з негативними результатами вагітності. При цьому серкляж асоціюється зі зростанням SLPI від 1,9 мкг/мл до 4,3 мкг/мл, що є маркером адекватної імунної реакції на вагітність. Існує різниця між групами серкляжу та акушерського педарію в динаміці змін мікробіоти – тенденція до підвищення лабораторного критерію частоти бактеріального вагінозу в групі акушерського педарію через 2 тижні стає достовірною через 4 і більше через 6 тижнів порівняно з групою акушерських педаріїв. серкляж. Властиві цервікальній недостатності висока концентрація прозапальних IL-6 та IL-10 при використанні акушерського педарію ускладнюється підвищенням IL-8 і зниженням SLPI, що означає активацію запалення шийки матки, при серкляжі – спостерігається підвищення SLPI, що сприятливо для вагітності.

Ключові слова: інгібітор секреторної лейкоцитарної пептидази, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, інтерлейкін-10, бактеріальний вагіноз, лактобактерії.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-001:599.323.4:612.08+602.6:575.224
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.66-74](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.66-74)

Received: July 04, 2024
Accepted: September 07, 2024

Long-term liver deportalisation in stable and time prolonged prehepatic portal hypertension model affects expression of hypoxia, angiogenesis, apoptosis, and autophagy markers in the young rats' liver

Godik Oleg^{1,2}

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

² National Specialized Children's Hospital «Ohmatdyt», Kyiv, Ukraine

Adress for correspondence:

Godik Oleg

E-mail: ogodik@gmail.com

Abstract: prehepatic portal hypertension in children cause severe and life-threatening complications, that highlights the need in in-depth investigations of pathogenetic mechanisms, which contribute to prehepatic portal hypertension-associated liver pathology. In developed stable experimental prehepatic portal hypertension model in adolescent rat males we aimed to assess the expression levels of the key molecular markers of hypoxia, angiogenesis, autophagy, and apoptosis in the liver tissue after 6-month deportalization. Partial portal vein ligation was performed in 4-week old male rats. After 6-months tissue samples from PHP-model, sham operated and control animals were studied by western blot to identify protein levels of markers related to prehepatic portal hypertension -induced liver injury. Partial portal vein occlusion upregulated hypoxia inducible factor -1 α (by 4.67 folds vs. control, $p < 0.001$) and vascular endothelial growth factor protein expression levels (by 2.33 folds vs. control, $p < 0.001$) suggesting chronic hypoxia development. Abnormally high levels of angiostatin isoforms were found (by 9.88 folds vs. control, $p < 0.001$) to signify angiogenesis dysregulation. Significant caspase-3 (23.4-fold increase vs. control, $p < 0.001$) overexpression is executive phase of apoptotic cell death evidence. Dramatic LC3 level expression indicates existence of crosstalk between autophagy and apoptosis that contribute to fibrotic changes. Hypoxia-induced events, impaired angiogenesis regulation, enhanced autophagy and apoptosis are contributing factors of prehepatic portal hypertension -induced liver injury. A better understanding of subtle molecular mechanisms of this pathology may pave the way for innovative treatment options.

Keywords: [Angiogenesis](#); [Apoptosis](#); [Autophagy](#); [Hypertension](#); [Hypoxia](#); [Rats](#).

Introduction

Development of adequate experimental model is critical for the understanding of the most essential prehepatic portal hypertension (PPH)-related cellular and molecular events and basis of associated complications in order to translate the experimental results into clinical practice.

Rat models of PPH obtained by portal vein (PV) ligation is routinely used to assess changes in

visceral blood circulation and to study the pathophysiology of hemodynamic changes that occur after PV occlusion (Wen et al., 2009). In the literature, the PV ligation model is widely used to study alterations in the systemic and splanchnic circulation related to PPH being a reliable and reproducible model to induce PPH-related changes during 2-4 weeks after ligation (Abraldes, Pasarín & García-Pagán, 2006). However, there is lack of

information concerning PV ligation beyond this period. Moreover, many aspects of PH development, almost all the modes of therapy are based on adult trials.

Among various clinical manifestation of PPH, formation of portosystemic collaterals is an essential adaptive response of liver tissue in order to decompress the portal system and minimize the portal hypertension (Lautz et. al., 2009; Schettino et. al., 2006). It has been considered that the pivotal drivers of angiogenesis during PPH are hypoxia, inflammation, and fibrosis (Gana, Serrano & Ling, 2016). In addition, activation of autophagy has gained considerable attention to be one of the key processes during liver injury caused by PV occlusion. Although numerous studies have revealed the crucial role of autophagy in limiting hepatocyte death in response to hypoxia-induced liver injury and restricting fibrosis, excessive autophagic flux can play a cell death-promoting role via triggering apoptosis (Jung et. al. 2020). Some specific proteins can be synthesized during hypoxic condition, autophagy or apoptotic processes. Such molecular markers may serve as indispensable tools for delineating pathogenetic mechanisms of PPH-related complications, which can be used for the discovery of novel effective therapeutic options. Therefore, the next task of our study was to evaluate tissue levels of the reliable markers of hypoxia and extracellular matrix (ECM) remodeling, key angiogenic regulators, and molecular indices of autophagy and apoptosis expressed in the liver tissue under the condition of experimental long-term PPH in young rats.

Aim: in developed stable experimental prehepatic portal hypertension model in adolescent rat males we aimed to assess the expression levels of the key molecular markers of hypoxia, angiogenesis, autophagy, and apoptosis in the liver tissue after 6-month deportalization.

Materials and methods

Development of prehepatic portal hypertension model in four-week-old male Wistar rats by means of partial portal vein ligation was described in detail in earlier publication (Godik et. al., 2023). The study was approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), protocol no.141 27/01/2021. The rats were randomly divided into three groups: 1 –

intact control (n = 3), 2 – sham operation (n = 4) – false ligation without narrowing PV; 3 – PV ligation (n = 10) – experimental group in which PPH was formed.

Protein sample preparation

Deep-frozen phosphate buffered saline (PBS)-perfused livers were ground under liquid nitrogen using a mortar and pestle, and homogenized in an ice-cold lysis buffer (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1% SDS, 1% Triton X-100, 1% sodium deoxycholate, 5 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), containing supplemented with proteases/phosphatases inhibitor cocktail (Pierce™ Protease and Phosphatase Inhibitor Mini Tablets, ThermoScientific, USA). Protein extracts for MMP assay were prepared with the use of the same extracting buffer in absence of enzyme inhibitors and EDTA. Tissue/buffer ratio was taken equal 1:5 (m/v). After homogenization steps, samples were sonicated for 60 s by ultrasonic disintegrator Sartorius (Labsonic® M, Göttingen, Germany) and centrifuged at 16,000 g for 45 min at 4 °C. Supernatants were transferred into new plastic tubes and the total protein concentration in each supernatant was determined spectrophotometrically by Stoscheck method (Stoscheck, 1990). The samples for western blots were diluted 1:2 in reduced Laemmli Sample Buffer, while non-reduced electrophoretic buffer was used for sample preparation for MMP assay. All protein extracts were flash frozen and stored at – 80 °C before analysis.

Western blot

The levels of regulatory proteins related to hypoxia regulatory pathways (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), the key counteracting angiogenesis regulators (vascular endothelial growth factor, (VEGF), and angiostatins (AS), markers of apoptosis (Bax, caspase-3, poly(ADP-ribose) polymerase, (PARP-1) and autophagy flux (intra-autophagosomal LC3) were measured by western blot. Tubulin was used to check an equal protein loading. Protein samples of the liver tissue were separated electrophoretically in 10% sodium dodecyl sulphate – polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) loading 100 μ g protein per lane. Proteins were transferred from gel onto 0.45 \pm 0.2 μ m pore-size nitrocellulose membranes (Amersham Biosciences, Uppsala, Sweden) by electroblot. The membranes were blocked in 5% non-fat skim milk solution

(Apex™ Bioresearch Products, USA) for 90 min at 37°C. After blocking, the blots were probed with the following primary antibodies against proteins of interest, namely rat anti-tubulin YL1/2 (Abcam, USA, no. ab6160), rabbit anti-hypoxia inducible factor (HIF)-1 α (Sigma Aldrich, USA, no. HPA001275), mouse anti-VEGF (Invitrogen, USA, no. MA5-12184), mouse anti-caspase-3 (Invitrogen, USA, no. PA5-77887), rabbit anti-LC3 (ProSci, USA, no. 79-626), or rabbit anti-angio-statins (produced as described elsewhere [14]) at 4°C overnight. The membranes were washed in PBS, containing 0.05% Triton X-100 (PBST), and incubated with the appropriate anti-species goat secondary antibodies conjugated with horseradish peroxidase (HRP) (anti-rabbit IgG, Abcam, USA, ab6721; anti-mouse IgG, Abcam, USA, ab197767; anti-rat IgG, Abcam, USA, ab97057) for 90 min at 37°C. After washing in PBST, the membranes were incubated with horseradish peroxidase (HRP) substrate and exposed on X-ray film (Konica Minolta, Japan) by enhanced chemiluminescence (ECL) technique. Signals were visualized, digitized, and analyzed using TL120 software (TotalLab Ltd., USA). Molecular weights were determined using standard prestained trans blot molecular weight markers (PageRuler, cat. no. 26616, Fermentas, Lithuania). Protein levels were expressed in arbitrary units after correction for α -actin.

Statistical analysis

The Shapiro-Wilk test was used to check a normal distribution of data. Data of western blots were analyzed with the use of one-way ANOVA followed by U Mann-Whitney *post-hoc* test or Sheffe multiple comparison test to evaluate differences between group mean values by «OriginPro» software (major version 9.0 SR2 Pro English) and IBM SPSS for Windows version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY). All variables were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). For all tests, $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The liver biopsy was taken in all rats of all groups in 6 months since the initial operation. The ability of the model was proven in the primary study by confirming the PPH [7] via specific changes revealed by ultrasound (liver hilum collaterals formation, splenomegaly ($p < 0.01$)), and later via studying the pathological morphological changes

of the rats livers structure, that showed PV occlusion dramatically decreased (>2.4 -folds, $P = 0.0003$)

Next, semi-quantitative western blot analysis was performed to uncover the effects of 6-month PV occlusion on the expression of the key protein markers, which reflect development of pathological events, including hypoxia, angiogenesis, apoptosis, and autophagy (Fig. 1).

HIF-1 α - hypoxia-inducible factor-1 α ; VEGF – vascular endothelial growth factor; AS – angio-statins, LC3 – intra-autophagosomal protein, caspase-3 – marker of apoptosis. Tubulin – protein of control.

It was demonstrated that PV ligation led to overexpression of HIF-1 α (by 4.67 folds vs. control, $P < 0.001$) and VEGF levels (by 2.33 folds versus control, $P < 0.001$). These results indicate hypoxia condition development, which triggers associated excessive intrahepatic angiogenesis as

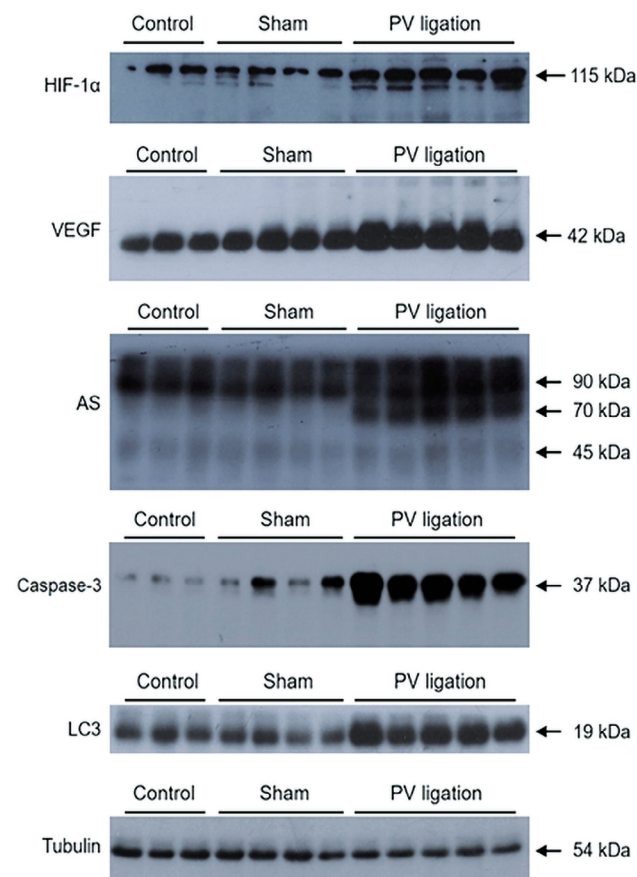


Fig. 1. Western blot analysis of expression of hypoxia-, angiogenesis-, and apoptosis/autophagy-related protein markers in the liver tissue at the 6-month after partial portal vein ligation in the liver tissue of control, sham and PV-ligation groups

major ischemic vascular responses. Interestingly, in the false-operated group, slight but statistically significant increase in VEGF level as compared with control (by 1.71 fold, $P=0.027$) was identified as well suggesting even minor influence on PV environment may induce angiogenesis activation. However, the levels of plasminogen digestion products, AS, known as the main VEGF counteracting factors, were also increased in the injured livers. Content of the angiostatins (AS) variants, which corresponds to fragment of the precursor protein K1-5, was up-regulated by 9.88 folds as compared with control ($P<0.001$). The content of K1-4 isoform was also up-regulated (by 1.33-fold versus control), but these changes did not reach statistically signif-

icant level ($P = 0.07745$). Obtained results argue that partial PV ligation caused perturbations in the balance of angiogenesis modulators that can result in dysregulated blood vessel outgrowth and aberrant morphology and drive further pathology aggravation. Dramatic elevation in protein expression of caspase-3 was observed in the injured liver tissues as compared with the basal level (by 23.4 folds, $P<0.001$) that indicates triggering pro-apoptotic signaling. In parallel, statistically significant increase (2.13-fold, $P<0.05$) in the expression levels of autophagy protein marker, LC3, was determined in the liver tissue in PV ligation group suggesting possible crosstalk between apoptosis and autophagy-regulated cell death (Figure 2).

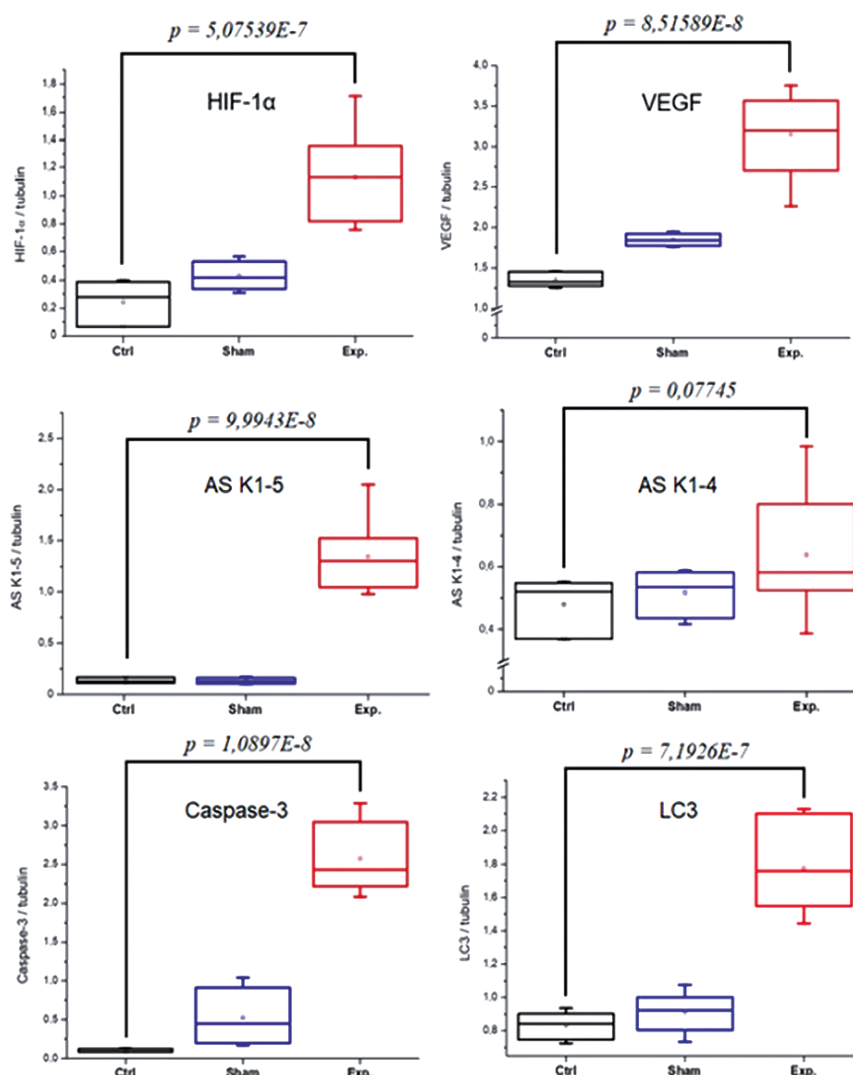


Fig. 2. Western blot analysis quantification of expression of hypoxia-, angiogenesis-, and apoptosis/autophagy-related protein markers in the liver tissue at the 6-th month after partial portal vein ligation in the liver tissue of control, sham and PV-ligation groups (Black «boxes» – control, blue «boxes» – sham; red «boxes» – PV-ligation groups).

Discussion

In pediatric patients, the most prevalent extrahepatic causes of portal perfusion reduction are obstruction at the presinusoidal or sinusoidal level, PV thrombosis, and biliary atresia, comparing with adults where liver cirrhosis is the most common cause (Lautz et. al., 2009; Schettino et. al. 2006). Chronic liver hypoperfusion leads to porto-portal anastomoses formation, which do not ensure the adequate restoration of satisfactory portal blood flow. Current methods of PH treatment in children can, on one hand, reduce the risks of life-threatening complications development, and on the other hand, porto-systemic shunting procedures increase liver deportalization. The results obtained in the present study performed on four-week-old rat males confirm that the surgical care can be considered the main way for restoring portal blood flow and improving liver decompression in pediatric patients with PH. Since intrahepatic periportal tissue is being progressively substituted by the connective tissue, restoration of portal perfusion should be considered as an urgent surgical approach in children with confirmed diagnosis of PPH. Although, several surgical therapy protocols including selective or non-selective shunts and devascularization has been implemented, there is no consensus over the most effective pharmacological option for decreasing PP or alleviating PPH consequences and reducing the risk of worsening decompensation (Gao et. al., 2020). Currently used drugs are prescribed to target the increased liver blood flow, to reduce hyperdynamic circulation and vascular hyperplasia, and to decrease the PV inflow through splanchnic vasoconstriction but their use often leads to abnormal liver microcirculation and PHT development (Lautz et. al., 2009; de Ville de Goyet et. al., 2012). For example, meta-analysis data on nonselective β -blockers demonstrated that only one-third of patients have hepatic venous pressure gradient response during treatment with β -blockers. Therefore, uncovering intricate mechanisms that underlie pathological processes in the injured hepatic tissue has an essential fundamental importance and forms the basis for efforts to develop novel targeted therapies for the pharmacological management of PHT. Moreover, the etiology of PHT in pediatric patients may differ from that of adults and may require different management

strategies. In the present study, we showed for the first time that PV occlusion in the chronic settings in adolescent rats caused dramatic upregulation of the levels of hypoxia/angiogenesis, apoptosis, autophagy, and pro-fibrotic regulators, which possibly may contribute to pathological process.

It is known that angiogenesis activation plays dual role in PPH pathogenesis. It was reported (Gana et. al., 2016) that portosystemic collaterals in PPH are formed due to activation of angiogenesis, i.e. formation of portal-systemic shunts from pre-existing vasculature. On the one hand, liver tissue regeneration is angiogenesis-dependent process. However, newly formed blood vessels with abnormal structure fail to provide oxygen and nutrients to the tissues, thus worsening the course of the disease and increase hepatic vascular resistance to portal blood flow to contribute to the pathogenesis of many chronic liver diseases, including fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Inflammation and hypoxia are two major drivers of angiogenesis in all tissues (Drixler et.al., 2002). Drastic upregulation of HIF-1 α expression shown in the liver tissue of rats with PV ligation clearly indicates development of hypoxic condition in the injured organ. Several animal studies suggest VEGF, the major proangiogenic mediator, to play a crucial role in intensive neovascularization caused by PHT (Gana et. al., 2016; Fernández et. al., 2009) VEGF expression is upregulated by HIF-1 α , which acts as a transcriptional factor for many cytokines and MMPs responsible for both angiogenesis and fibrosis progression (Quintero-Fabián et. al., 2019). The tight correlation between increased HIF-1 α and VEGF levels affirms hypoxia-induced switching of neovascularization and massive formation of portosystemic collateral vessels. Furthermore, VEGF monocyte adhesion to endothelial cells followed by their transmigration and affects monocyte chemotaxis leading to inflammation progression (Ruan et. al., 2015). Thus, in chronically damaged liver, hypoxia, inflammation, and angiogenesis develop in parallel during progression towards fibrogenesis that was confirmed in our study by histological and electronic microscopy assays. In turn, fibrosis causes an increase in hepatic vascular resistance and impairs oxygen delivery to liver cells to trigger autophagy and apoptosis, forming a «vicious circle» of disease (Kouroumalis,

Voumvouraki & Samonakis, 2021). Moreover, if highly progressive, the fibrotic process ultimately leads to organ failure and even death. Plasma protein plasminogen, which is synthesized in liver and circulated in the bloodstream as a proenzyme form of plasmin, can be digested by tissue proteases or autolyzed by plasmin to produce a variety of kringle (K)-containing fragments referred to as angiostatins (AS). These truncated plasminogen-derived polypeptides were recently defined as the most potent physiological inhibitors of angiogenesis (Soff, 2000). Although it has been first demonstrated that AS are produced by cancerous cells and act as suppressors of solid tumor growth and anti-metastatic regulators via inhibiting tumor-induced angiogenesis and counteracting VEGF-stimulated endotheliocyte activation and migration (Niu & Chen, 2010), there is no *in vivo* evidence that intrahepatic AS generation occurs during PPH. We showed for the first time that prolonged PV occlusion switches on mechanisms of AS generation in the liver tissue, and AS elevated levels correlated with upregulation of active form of MMP-9, which is primarily responsible for the digestion of their precursor protein. It is of interest that, in comparison with AS 45 kDa isoform (fragment K1-4), another AS variant correspondent to K1-5 polypeptide is produced in abundance in the injured tissue, but not in the livers from control or sham-operated rats. Several lines of evidence have been accumulated for the beneficial action of AS variants in the animal models of hepatic fibrosis and inflammation. Apart from suppressing metastatic liver cancer via inhibiting growth of neovessels and improving survival animals with hepatocellular carcinoma (Schmitz et al., 2007), AS K1-5 expression not only reduced vessel density but also induced apoptosis and inhibited proliferation of hepatoma cells, modulated inflammation and down-regulated VEGF levels in livers. It was demonstrated that human K1-5 can act as an anti-inflammatory regulator via reducing TNF- α -induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 on endothelial cells. Other authors have highlighted AS to be perspective antifibrotic agents based on the observation that AS inhibited the development of pathological angiogenesis and liver fibrosis in mice injected with carbon tetrachloride (Vogten et al., 2004). Bearing in mind that angiogenesis is tightly regulated by a balance between

stimulating and inhibiting factors, it can be hypothesized that enhanced AS production in the liver after 6-week-long PV occlusion can be considered as a compensatory mechanism to cease VEGF-mediated vessel outgrowth. On the other hand, AS may cause a suppressive effects of liver regeneration via inhibition of reparative angiogenesis. In the earlier study, Drixler et al. unequivocally proved that tissue repair during liver regeneration is angiogenesis-dependent process. They have found that injection of AS before partial (70%) hepatectomy in rats reduced microvascular density and inhibit liver regeneration indicating that AS may have undesirable effects of relief of liver injury. Based on these observations, which illustrate double-faced character of AS-mediated effects in damaged liver, there is a concern that suppression of VEGF-mediated angiogenesis by augmenting production of endogenous inhibitors can be an effective treatment modality for liver recovery. Nonetheless, since specificity of AS-associated signal pathways in the liver is generally unknown, the significance of AS formation in the settings of hepatic angiogenesis and fibrosis in EHPVO-related liver injury may become an important point for future in-depth investigations.

It is known that autophagy (a controlled cell self-digesting) contributes to normal hepatic functions by utilization of damaged macromolecules or organelles, and support cell survival during starvation and some pathological states. However, there are several pieces of research that report autophagy to play an essential role in many liver diseases. For example, several studies have demonstrated that autophagy promotes activation of hepatic stellate cells, which play a crucial role in the pathogenesis of hepatic fibrosis (Zhou, Wang & Shi, 2022). It has been hypothesized that inhibition of autophagy can be a novel therapeutic approach in preventing liver fibrosis (Ye, et. al., 2020). In our study, we verified autophagy progression by increasing level of LC3, a well-known marker of so-called «autophagic flux» (Schläfli et. al., 2016). As a component of autophagosome component, LC3 is related to the induction of autophagy and formation of autophagosome. It is possible that relatively slight elevation of LC3 level (two-fold increase versus basal value, $P < 0.05$) in the liver tissue at the termination of experimental 6-week-long PV occlusion

may already reflect the final stage of autophagy, in which most amount of LC3 molecules are digested in autophagosomes. In contrast to minor, though statistically significant, increase in LC3 level, we observed a drastic overexpression of caspase-3, a widely used indicator of executive phase of apoptosis, in the injured liver tissue (by 23.4 folds compared with control, $P < 0.001$). It is supposed that, during the development of EHPVO-related pathology, autophagy could switch its function from pro-survival to destructive phase by triggering cell death through apoptosis activation. It has been extensively reported that liver autophagy and apoptosis may affect each other by reciprocal interactions. It is interesting that the accumulation of caspase-3 in its pro-enzyme form, which has minor proteolytic activity and can autoactivate to form active caspase-3, was found in the livers of experimental rats. This result means that at the end of 6-week-period since PV ligation, the switch of cell fate to irreversible destructive stage, which is designated by overexpression of an apoptotic executioner, caspase-3, has initiated.

The strength of this study is a good agreement between histological and ultrastructural observations and results of western blot analysis of several protein markers, which help to confirm that experimental findings are meaningful and reflect the major pathogenetic mechanisms and to prove adequacy of the developed experimental model for chronic PPH in pediatric age. Obtained results are important for pediatric hepatology since they pave the way for improved management of PPH and its complications in children and adolescents.

Conclusions. In the present study, we discovered pathophysiological changes in the hepatic tissue, including hepatocyte loss, lipid dystrophy, tissue remodeling, and fibrosis induced by chronic PV occlusion in young rats as a model of PPH. Hypoxia, angiogenesis, autophagy, and apoptosis may contribute to EHPVO-associated liver pathology, as judged by the overexpression of the correspondent protein regulators. Correlation between pathomorphological/ultrastructural changes in the liver tissue and altered levels of protein expression caused by long-term PV occlusion suggest that studied regulatory proteins may contribute to the progression of pathological process and therefore can be used as reliable markers of EHPVO-in-

duced pathological events in the liver. Expanded knowledge of molecular mechanisms proves the optional surgical treatment of pediatric PPH must be focused on portal blood flow restoration. Further pharmacological options elaboration is to be provided to specifically target the key pathogenetic stages of chronic PV occlusion in order to reverse PPH manifestations or to improve recovery of pediatric PPH.

Conclusion

This study has some limitations. Partial PV ligation mimics general aspects of the specific liver diseases associated with PPH but may not accurately reflect the intrahepatic and splanchnic environment including inflammatory processes associated with PH in human disease. Therefore, results obtained on the given animal study must be interpreted with these limitations, and future studies are needed to translate experimental data to clinical care. Additional comparative studies are also required to clarify if some of the changes observed in the developed model of PPH have age-dependent character. Similarly, future prospective experiments should show, which of the observed EHPVO-related pathological alterations are reversible after surgical restoration of portal blood flow.

Funding

The present study was supported by the Ministry of Health of Ukraine (project no. 0122U001363 «Experimental justification of portal hypertension surgical treatment method in children according to molecular, morphological, and functional changes in liver»).

Conflict of interest

The author declares that he has no conflict of interest.

Animal research

This study was approved by the Committee on Clinical Investigation of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), Protocol №141 27.01.2021. The study was conducted in accordance to implemented guidelines in consideration of GCP-ICH and the principles enshrined in the Declaration of Helsinki and Declaration of Istanbul.

Acknowledgments

The author thanks Dr. Artem Tykhomyrov for blotting analysis. The author thanks Dr. Daria Diehtiarova for proofreading the article. The author

would also like to thank anonymous reviewers for their useful comments and suggestions for improving the manuscript.

Consent to publish and contributions

Author conceived the study, performed experiments and analyzed the data, drafted the manuscript, revised it, critically reviewed and approved the final manuscript.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0002-1084-9484](https://orcid.org/0000-0002-1084-9484) (A, B, C, D, E, F) Godik Oleg

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

- Abraldes, J. G., Pasarín, M., & García-Pagán, J. C. (2006). Animal models of portal hypertension. *World journal of gastroenterology*, 12(41), 6577–6584. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i41.6577>
- de Ville de Goyet, J., D'Ambrosio, G., & Grimaldi, C. (2012). Surgical management of portal hypertension in children. *Seminars in pediatric surgery*, 21(3), 219–232. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.05.005>
- Drixler, T. A., Vogten, M. J., Ritchie, E. D., van Vroonhoven, T. J., Gebbink, M. F., Voest, E. E., & Borel Rinkes, I. H. (2002). Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon. *Annals of surgery*, 236(6), 703–712. <https://doi.org/10.1097/00000658-200212000-00002>
- Fernández, M., Semela, D., Bruix, J., Colle, I., Pinzani, M., & Bosch, J. (2009). Angiogenesis in liver disease. *Journal of hepatology*, 50(3), 604–620. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.011>
- Gao, Z. Q., Han, Y., Li, L., & Ding, H. G. (2020). Pharmacological management of portal hypertension: current status and future. *Chinese medical journal*, 133(19), 2362–2364. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001004>
- Gana, J. C., Serrano, C. A., & Ling, S. C. (2016). Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension. *Annals of hepatology*, 15(3), 303–313. <https://doi.org/10.5604/16652681.1198799>
- Godik, O., Zhumik, D., Diehtiarova, D., Levytskii, A., & Lapikova-Bryhinska, T. (2023). A model of prehepatic portal hypertension in rats. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 139(2), 17-24. DOI: 0.32345/USMYJ.2(139).2023.17-24
- Jung, S., Jeong, H., & Yu, S. W. (2020). Autophagy as a decisive process for cell death. *Experimental & molecular medicine*, 52(6), 921–930. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0455-4>
- Lautz, T. B., Sundaram, S. S., Whittington, P. F., Keys, L., & Superina, R. A. (2009). Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenterico-left portal vein bypass. *Journal of pediatric surgery*, 44(11), 2067–2070. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.05.016>
- Kouroumalis, E., Voumvouraki, A., Augoustaki, A., & Samonakis, D. N. (2021). Autophagy in liver diseases. *World journal of hepatology*, 13(1), 6–65. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i1.6>
- Niu, G., & Chen, X. (2010). Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Current drug targets*, 11(8), 1000–1017. <https://doi.org/10.2174/138945010791591395>
- Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., Ramírez-Camacho, M. A., & Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Frontiers in oncology*, 9, 1370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>
- Ruan, Q., Zhao, C., Ye, Z., Ruan, J., Xie, Q., & Xie, W. (2015). Effect and possible mechanism of monocyte-derived VEGF on monocyte-endothelial cellular adhesion after electrical burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 41(4), 825–832. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.030>
- Schettino, G. C., Fagundes, E. D., Roquete, M. L., Ferreira, A. R., & Penna, F. J. (2006). Portal vein thrombosis in children and adolescents. *Jornal de pediatria*, 82(3), 171–178. <https://doi.org/10.2223/JPED.1484>
- Schlöffli, A. M., Adams, O., Galván, J. A., Gugger, M., Savic, S., Bubendorf, L., Schmid, R. A., Becker, K. F., Tschann, M. P., Langer, R., & Berezowska, S. (2016). Prognostic value of the autophagy markers LC3 and p62/SQSTM1 in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 7(26), 39544–39555. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9647>
- Schmitz, V., Raskopf, E., Gonzalez-Carmona, M. A., Vogt, A., Rabe, C., Leifeld, L., Kornek, M., Sauerbruch, T., & Caselmann, W. H. (2007). Plasminogen fragment K1-5 improves survival in a murine hepatocellular carcinoma model. *Gut*, 56(2), 271–278. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.088583>
- Soff G. A. (2000). Angiostatin and angiostatin-related proteins. *Cancer metastasis reviews*, 19(1-2), 97–107. <https://doi.org/10.1023/a:1026525121027>
- Stoscheck C. M. (1990). Quantitation of protein. *Methods in enzymology*, 182, 50–68. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)82008-p](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)82008-p)

Vogten J.M., Drixler T.A., Te Velde E.A., Schipper M.E., Van Vroonhoven T.J., Voest E.E., Borel Rinkes I.H. Angiostatin Inhibits Experimental Liver Fibrosis in Mice. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2004;19:387–394. doi: 10.1007/s00384-003-0562-4.

Wen, Z., Zhang, J. Z., Xia, H. M., Yang, C. X., & Chen, Y. J. (2009). Stability of a rat model of prehepatic portal hypertension caused by partial ligation of the portal vein. *World journal of gastroenterology*, 15(32), 4049–4054. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4049>

Ye, H. L., Zhang, J. W., Chen, X. Z., Wu, P. B., Chen, L., & Zhang, G. (2020). Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life sciences*, 242, 117175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117175>

Zhou, J. C., Wang, J. L., Ren, H. Z., & Shi, X. L. (2022). Autophagy plays a double-edged sword role in liver diseases. *Journal of physiology and biochemistry*, 78(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00844-7>

Тривала депорталізація печінки в стабільній пролонгованій моделі допечінкової портальної гіпертензії впливає на експресію маркерів гіпоксії, ангіогенезу, апоптозу та аутофагії в печінці молодих щурів

Годік Олег^{1,2}

¹Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна;

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

Address for correspondence:

Godik Oleg

E-mail: ogodik@gmail.com

Анотація: допечінкова форма портальної гіпертензії у дітей викликає важкі та загрозові для життя ускладнення, що підкреслює необхідність поглибленого вивчення патогенетичних механізмів, які сприяють розвитку патології печінки, асоційованої з допечінковою формою портальної гіпертензії. Ми мали на меті оцінити рівні експресії ключових молекулярних маркерів гіпоксії, ангіогенезу, аутофагії та апоптозу в тканині печінки після 6-місячної депорталізації в розробленій стабільній експериментальній моделі допечінкової портальної гіпертензії у самців щурів-підлітків. Часткову перев'язку ворітної вени проводили у 4-тижневих самців щурів. Через 6 місяців зразки тканини печінки щурів з експериментальної групи, групи псевдооперованих тварин і тварин групи контролю досліджували методом Вестерн-блоттингу для визначення рівнів білка маркерів, пов'язаних з пошкодженням печінки, спричиненим допечінковою портальною гіпертензією. Часткова оклюзія ворітної вени підвищила регуляцію фактора індукції гіпоксії -1α (у 4,67 рази порівняно з контролем, $p < 0,001$) та рівні експресії білка фактора росту судинного ендотелію (у 2,33 рази порівняно з контролем, $p < 0,001$), що свідчить про розвиток хронічної гіпоксії. Було виявлено аномально високі рівні ізоформ ангіостатину (у 9,88 разів порівняно з контролем, $p < 0,001$), що вказує на дисрегуляцію ангіогенезу. Значна гіперекспресія каспази-3 (23,4-кратне збільшення порівняно з контролем, $p < 0,001$) є виконавчою фазою доказів апоптотичної смерті клітин. Значна експресія рівня LC3 вказує на наявність перехресних перешкод між аутофагією та апоптозом, які сприяють фіброзним змінам. Події, спричинені гіпоксією, порушення регуляції ангіогенезу, посилення аутофагії та апоптозу є факторами, що сприяють пошкодженню печінки, спричиненому допечінковою портальною гіпертензією. Краще розуміння тонких молекулярних механізмів цієї патології може прокласти шлях до інноваційних лікувальних підходів.

Ключові слова: ангіогенез, апоптоз, аутофагія, гіпертензія, гіпоксія, портальна, щури



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.155-018.1:575.224]:616-085
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.75-80](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.75-80)

Received: May 09, 2024
Accepted: September 02, 2024

Myelodysplastic syndrome (MDS)/Myeloproliferative neoplasm (MPN) with loss of long arm of chromosome 5 (del 5q): Clinical case and treatment perspectives

Khurdepa Kateryna¹, Karnabeda Oksana²

¹National Research Center for Radiation Medicine, Oncology and Hematology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

Address for correspondence:

Khurdepa Kateryna

E-mail: khurdepa.katerina@gmail.com

Abstract: this clinical case report presents a patient diagnosed with a myelodysplastic syndrome (MDS)/myeloproliferative neoplasm (MPN), specifically myelofibrosis with a deletion of the long arm of chromosome 5 (del 5q), an exceedingly rare anomaly in chronic myeloproliferative disorders. We performed a thorough analysis of the patient's clinical, laboratory, and molecular-genetic characteristics to evaluate their impact on prognosis, treatment decisions, and therapeutic outcomes. After excluding other genetic abnormalities, the patient was treated with lenalidomide and prednisolone, resulting in improved clinical and hematological parameters. These findings are consistent with previous studies and suggest the potential efficacy of lenalidomide in treating patients with MDS/MPN characterized by del 5q, especially when no additional genetic abnormalities are present.

Keywords: [Chronic Myeloproliferative Neoplasm](#); [Myelofibrosis](#); [Myelodysplastic Syndromes](#); [Del 5q](#); [Lenalidomide](#).

Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS)/myeloproliferative neoplasm (MPN) is a heterogeneous group of clonal myeloid malignancies that exhibit features of both disease types. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm not otherwise specified (MDS/MPN-NOS) is a hematologic disorder characterized by aberrant cellular proliferation and dysplasia of myelopoiesis, affecting various aspects of neoplastic hematopoiesis (Patnaik & Tefferi, 2023; Khoury et al., 2022; Moyo et al., 2022; Meggendorfer et al., 2018). According to the latest WHO classification in 2022, MDS/MPN-NOS is clinically characterized by thrombocytosis ($>450 \times 10^9/L$) or leukocytosis ($>13 \times 10^9/L$), the presence

of cytopenias, and specific molecular features in tumor cells, including mutations in TET2, NRAS, RUNX1, CBL, SETBP1, and ASXL (Patnaik & Tefferi, 2023; Khoury et al., 2022; Moyo et al., 2022; Meggendorfer et al., 2018). Giagounidis et al. (2014) demonstrated that the loss of the long arm of chromosome 5 (del 5q) represents a complex hematologic syndrome involving various pathological processes, such as aberrant cellular proliferation, dysplasia of myelopoiesis, disruptions in cellular signaling pathways, defects in cell cycle regulation, apoptosis, and disturbances in the bone marrow microenvironment (Giagounidis et al., 2014). While the role of genetic anomalies, particularly del 5q, in the pathogenesis of MDS has been extensively

studied, research on the underlying mechanisms driving the development of MDS/MPN-NOS is ongoing. Investigating molecular markers, genetic variants, and signaling pathways that influence cellular processes is crucial for understanding the pathogenesis and for developing new therapeutic strategies for MDS/MPN-NOS with del 5q.

Aim

To analyze the clinical, laboratory, and molecular-genetic characteristics of MDS/MPN-NOS with loss of the long arm of chromosome 5 (del 5q) to determine their impact on prognosis and treatment outcomes.

Clinical Case Description

In October 2023, a 66-year-old female patient, Mrs. A., presented with complaints of general weakness, drowsiness, intermittent shortness of breath during physical exertion, dizziness, night sweats, and itching of the skin after bathing. The patient reported experiencing general weakness and dizziness since July 2023.

Peripheral blood tests revealed the following results: hemoglobin at 67 g/L (Normal range(N)-120-140 g/L), erythrocyte count of $1.82 \times 10^{12}/L$ (N-3.7-4.7x10¹²/L), leukocyte count of $4.6 \times 10^9/L$ (N-4.0-9.0x10⁹/L), platelet count of $610 \times 10^9/L$ (N-150-450x10⁹/L), with 5% band neutrophils (N-1-5%), 49% segmented neutrophils (N-47-70%), 5% eosinophils (N-0.5-5%), 2% basophils (N-0-1%), 35% lymphocytes (N-20-40%), and 4% monocytes (N-3-8%). The lactate dehydrogenase (LDH) level was recorded at 397 U/L (N-240-480 U/L). An investigation was subsequently conducted to assess the presence of anemia. An investigation was conducted to determine the presence of anemic conditions (Table 1).

CT scan of the neck, thoracic cavity, abdominal cavity, and pelvic organs with contrast: no pathological abnormalities were identified.

The patient underwent a bone marrow trepanobiopsy for pathological, cytomorphological, immunocytological, genetic, and molecular analyses. The results of these studies are described in Table 2.

According to the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) and ESMO (European Society for Medical Oncology) criteria, the diagnosis of MPN/MDS-NOS (Myeloproliferative Neoplasm/Myelodysplastic Syndrome – Not Otherwise Specified) can be applied to cases exhibiting features of both MPN and MDS but not fully meeting the criteria for either category. This includes situations where clinical, histological, cytomorphological, immunocytological, cytogenetic, and molecular characteristics do not align with the clearly defined criteria for specific MPN or MDS diagnoses (Gerds et al., 2022; Vannucchi et al., 2015). In this case, the diagnosis of MPN/MDS-NOS was established based on the presence of isolated deletion 5q, which is characteristic of myelodysplastic syndromes (MDS), as well as features of myelofibrosis observed during the pathological examination of the bone marrow, which are typical of myeloproliferative neoplasms (MPN). Additionally, anemia, common to both categories, and elevated platelet levels, more frequently observed in MPN, were present.

The absence of additional mutations in this patient was a significant factor in determining the prognosis and selecting the appropriate treatment strategy. This information guided the choice of lenalidomide as the primary therapeutic agent, as

Table 1. Blood analysis in cases of anemic conditions

| Parameters | Values | Values Reference |
|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Iron | 14.9 $\mu\text{mol}/L$ | 6.6-26 $\mu\text{mol}/L$ |
| Transferrin | 2.13 g/L | 2-3.6 g/L |
| Transferrin Saturation | 27.3% | 20-55% |
| Ferritin | 71.10 ng/mL | 6-159 ng/mL |
| Cyanocobalamin | 308 pg/mL | 180-800 pg/mL |
| Folic Acid | 6.77 ng/mL | 3-17 ng/mL |
| Erythropoietin | 87.9 mIU/mL | 3.5-17.6 mIU/mL |

Table 2. Results of bone marrow analysis

| Research | Results |
|--------------------------|--|
| Pathohistological | The bone marrow is hypercellular with evidence of reticulin fibrosis (MF-2), and morphological changes are consistent with myeloproliferative disorders. |
| Cytomorphological | Granulopoiesis cells predominate, Blast cells – 2.5% |
| Cytochemical | ¹ MPO-positive, ² NSE-normal, Ring sideroblasts-absent. |
| Immunocytological | Myeloid precursor cells-0.2%, hypogranular granulocytes-48%, monocytes-2%, erythropoietic cells-0.3%, demonstrate reduced CD71 expression. Granulocytes exhibit regular expression of CD55, CD59, CD24. Monocytes demonstrate regular expression of CD55, CD59, CD14. Erythrocytes demonstrate regular expression of CD55, CD59. |
| Cytogenetic iFISH method | Karyotype: 46,XX,del(5)(q14q34)[17]/46,XX[3] Detected: del 5q31 The following were not detected: del(7q31), monosomy 7, trisomy 8, del(13q14), TP53/del(17p), del(20q12). |
| Molecular-genetic | The following mutations were not detected: ASXL1, BCOR, BCORL1, BRAF, BCR:ABL, CALR, CBL, CEBPA, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3, FLT3-ITD, GATA2, GNB1, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PPM1D, PRPF8, PTEN, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2 |

1. MPO- myeloperoxidase, 2. NSE – neuron-specific enolase

it is particularly effective in patients with isolated del 5q without complicating genetic abnormalities.

Given the identified genetic abnormality, a treatment plan was formulated involving lenalidomide and prednisone. Lenalidomide, which is effective for conditions with deletion 5q, was administered at a dose of 10 mg from days 1 to 21 of each cycle with a 7-day break, as it effectively targets cells with this genetic alteration. Prednisone was prescribed at doses of 30 mg daily during the first cycle, 15 mg daily in the second cycle, and 15 mg every other day in the third cycle. Following this, the patient received three additional cycles of monotherapy with lenalidomide at a dose of 10 mg from days 1 to 21 of each cycle with a 7-day break, in accordance with the recommendations for treating isolated deletion 5q.

Treatment monitoring was conducted according to the IWG-MRT and ELN criteria from 2013. This included evaluating symptom improvement or resolution, normalization of laboratory parameters, and analysis of functional criteria, as well as morphological and immunocytological characteristics of the bone marrow (Gerds et al., 2022; Vannucchi et al., 2015). The results are presented in Table 3.

Results of treatment monitoring control The patient’s condition has markedly improved, with

full restoration of her functional capacity; however, she continues to experience night sweats. In accordance with the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) and ESMO (European Society for Medical Oncology) guidelines, and based on the IWG-MRT and ELN criteria from 2013, a partial response has been observed following the completion of the treatment course (Gerds et al., 2022; Vannucchi et al., 2015). As a result of this partial response, maintenance therapy with lenalidomide

Table 3.

| Research | Results |
|-------------------|---|
| Blood parameters | Hemoglobin: 134 g/L Erythrocytes: 4.44 x 10 ¹² /L Leukocytes: 6.1 x 10 ⁹ /L Platelets: 180 x 10 ⁹ /L Granulocytes: 44.5% Lymphocytes: 44.6% Monocytes: 10.9% |
| Cytomorphological | Blast cells: 1.6%. Bone marrow: hypocellular. Erythron: constricted, without rejuvenation. Granulocytic series: Narrowed, with predominance of mature forms. Lymphocytes: 40.8% |

at a dose of 10 mg daily for 21 days, followed by a 7-day break, has been initiated (Tefferi, 2021).

Discussion

The evaluation of the treatment response in the patient with MDS/MPN-NOS was conducted according to the IWG-MRT and ELN criteria from 2013 and encompassed several key aspects. Hematological response was assessed based on the levels of hemoglobin and platelets. Following treatment, the patient's hemoglobin level increased to 134 g/L, meeting the criteria for partial remission. Additionally, the platelet count normalized to $180 \times 10^9/L$, reflecting positive changes in hematological parameters. Morphological response was evaluated by the reduction in the percentage of blast cells in the bone marrow. The patient's blast cell count decreased to 1.6%, which aligns with the criteria for partial remission in MDS/MPN-NOS. Clinical response was evidenced by a significant overall improvement in the patient's condition, with notable reductions in symptoms such as weakness and fatigue. Although night sweats did not fully resolve, the restoration of functional capacity and enhanced well-being underscore the positive clinical impact of the treatment.

In selecting the optimal therapy for our patient, we relied on recommendations from organizations such as the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) and ESMO (European Society for Medical Oncology), as well as the results of previous studies in patients with MPN with del 5q, both as a standalone anomaly and in combination with other anomalies (Gerds et al., 2022; Vannucchi et al., 2015). For instance, Takahashi et al. studied 939 patients, of whom 8 had del 5q; seven had complex cytogenetic anomalies, and one had a simple karyotype. All had pancytopenia, and lenalidomide treatment was effective in achieving long-lasting hematologic remission in one patient (Takahashi et al., 2013). Furthermore, Tefferi investigated three cases of myelofibrosis with del 5q and JAK2 V617F mutation, demonstrating a response to lenalidomide. One patient achieved complete hematologic and bone marrow remission, including cytogenetic remission and JAK2 V617F clone elimination. Two additional patients experienced hematologic response and partial bone marrow response, though cytogenetic remission was not achieved (Tefferi, 2021). In 2006, Quintás-Cardama et al. treated 40 patients with my-

elofibrosis and del 5q using combined therapy with lenalidomide and prednisolone. Lenalidomide was administered at 10 mg daily for 21 days with a 7-day break for 6 months, and prednisolone was given at varying doses across three courses. This regimen resulted in partial response in three patients and clinical improvement in nine patients, lasting on average for 18 months (Cervantes, 2014).

Considering the results of previous studies and the specific characteristics of our patient's condition, the selected therapy aimed to achieve the most favorable outcome, particularly in the presence of myelofibrosis and del 5q. The observed partial response justifies the continuation of treatment with lenalidomide, aiming for more sustained remission.

Conclusions

Based on the findings from our clinical case and a detailed review of the literature on the management of MDS/MPN-NOS with del 5q, it is evident that lenalidomide exhibits a significant therapeutic benefit for patients with this condition, especially when del 5q is the exclusive genetic abnormality. The clinical and hematological improvements observed in our patient align with those reported in previous studies, reinforcing the efficacy of lenalidomide as an effective treatment modality. Thus, lenalidomide emerges as a promising therapeutic strategy for patients with MDS/MPN-NOS characterized by del 5q, aiming to achieve more durable and favorable clinical outcomes.

Financing

The investigation of this clinical case did not receive any specific grants from financial institutions in the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of Interest

There were no conflicts of interest during the conduct of the study.

Consent to publication

The patient provided consent for the publication prior to the writing of this case report.

ORCID ID and Autor contributions

[0009-0002-0703-8602](https://orcid.org/0009-0002-0703-8602) (A, B, C, D) Khurdepa Kateryna

[0000-0002-4696-0301](https://orcid.org/0000-0002-4696-0301) (A, C, E, F) Karnabeda Oksana

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F -Final approval of article

REFERENCES

- Francisco Cervantes; How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014; 124 (17): 2635–2642. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-575373>
- Gerds, A. T., Gotlib, J., Ali, H., Bose, P., Dunbar, A., Elshoury, A., George, T. I., Gundabolu, K., Hexner, E., Hobbs, G. S., Jain, T., Jamieson, C., Kaesberg, P. R., Kuykendall, A. T., Madanat, Y., McMahon, B., Mohan, S. R., Nadiminti, K. V., Oh, S., Pardanani, A., ... Hochstetler, C. (2022). Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 20(9), 1033–1062. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0046>
- Giagounidis, A., Mufti, G. J., Fenaux, P., Germing, U., List, A., & MacBeth, K. J. (2014). Lenalidomide as a disease-modifying agent in patients with del(5q) myelodysplastic syndromes: linking mechanism of action to clinical outcomes. *Annals of hematology*, 93(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1863-5>
- Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., Takahashi, E., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Meggendorfer, M., Jeromin, S., Haferlach, C., Kern, W., & Haferlach, T. (2018). The mutational landscape of 18 investigated genes clearly separates four subtypes of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 103(5), e192–e195. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183160>
- Moyo, T. K., Mendler, J. H., Itzykson, R., Kishtagari, A., Solary, E., Seegmiller, A. C., Gerds, A. T., Ayers, G. D., Dezern, A. E., Nazha, A., Valent, P., van de Loosdrecht, A. A., Onida, F., Pleyer, L., Cirici, B. X., Tibes, R., Geissler, K., Komrokji, R. S., Zhang, J., Germing, U., ... MDS/MPN International Working Group (2022). The ABNL-MARRO 001 study: a phase 1-2 study of randomly allocated active myeloid target compound combinations in MDS/MPN overlap syndromes. *BMC cancer*, 22(1), 1013. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10073-w>
- Patnaik, M. M., & Tefferi, A. (2023). Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*, 98(4), 681–689. <https://doi.org/10.1002/ajh.26828>
- Takahashi, K., Cortes, J., Pierce, S., Abruzzo, L., Kantarjian, H., & Verstovsek, S. (2013). Chromosome 5q deletion is extremely rare in patients with myelofibrosis. *Leukemia research*, 37(5), 552–555. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.01.003>
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 96(1), 145–162. <https://doi.org/10.1002/ajh.26050>
- Vannucchi, A. M., Barbui, T., Cervantes, F., Harrison, C., Kiladjan, J. J., Kröger, N., Thiele, J., Buske, C., & ESMO Guidelines Committee (2015). Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v85–v99. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv203>

Мієлодиспластичний синдром (МДС)/Мієлопроліферативна неоплазія (МПН) з втратою фрагменту довгого плеча хромосоми 5 (del 5q): Клінічний випадок та перспективи лікування

Хурдепа Катерина¹, Карнабеда Оксана²

¹ Національний науковий центр радіаційної медицини, онкології та гематології НАМН України, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Khurdepa Kateryna

E-mail: khurdepa.katerina@gmail.com

Анотація: цей клінічний випадок представляє пацієнта, діагностованого з мієлодиспластичним синдромом (MDS)/мієлопроліферативною неоплазією (MPN), зокрема

мієлофіброзом з делецією довгого рукава хромосоми 5 (*del 5q*), надзвичайно рідкісною аномалією у хронічних мієлопроліферативних розладах. Ми провели детальний аналіз клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних характеристик пацієнта для оцінки їх впливу на прогноз, рішення щодо лікування та терапевтичні результати. Після виключення інших генетичних аномалій пацієнт отримав лікування леналідомідом і преднізолоном, що призвело до покращення клінічних і гематологічних параметрів. Ці результати відповідають попереднім дослідженням і вказують на потенційну ефективність леналідоміду при лікуванні пацієнтів з MDS/MPN, характерних для *del 5q*, особливо коли відсутні додаткові генетичні аномалії.

Ключові слова: хронічна мієлопроліферативна неоплазія, мієлофіброз, мієлодиспластичний синдром, *del 5q*, леналідомід.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.379-008.64-08:613.2.035:615.8]-053.88

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.81-92](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.81-92)

Received: January 21, 2024

Accepted: June 08, 2024

Побудова персоніфікованої програми реабілітації осіб другого зрілого віку хворих на цукровий діабет 2-го типу середньої форми важкості

Сорвенкова Олена¹, Сичов Сергій², Науменко Наталія³

¹ Магістр 2 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

² Д.мед.н., професор каф. біобезпеки і здоров'я людини Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

³ К.псих.н., доцент каф. біобезпеки і здоров'я людини Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: nata_nau@ukr.net

+380676930190

Анотація: за даними ВООЗ, майже 422 мільйони людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет, а 1,5 мільйона смертей щороку безпосередньо пов'язані з цим захворюванням. Чоловіки більш схильні до розвитку цукрового діабету 2-го типу, порівняно з жінками. Як вважають вчені з Університету Східної Фінляндії, це може бути пов'язано з тим, що чоловічий організм більше накопичує заліза, ніж жіночий. Надмірне накопичення заліза є відомим фактором ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу при спадковому гемохроматозі – розладі, який змушує тіло поглинати надто багато заліза із продуктів. В Україні зафіксовано понад 1 мільйон випадків цукрового діабету, і глобальна кількість хворих на цю хворобу перевищує 140 мільйонів осіб. Зокрема, більшість з них (85-90%) мають діагноз цукрового діабету 2 типу (Україна не виняток, з більш ніж 793 тисячами осіб, що страждають від цього типу діабету, що складає 86,7% від загальної кількості) (BBC NEWS Україна, 2023). Авторами було розроблено авторську програму фізичної терапії для осіб 2 зрілого віку, які хворіють на цукровий діабет другого типу середнього ступеня важкості, що включала застосування кінезіотерапії, масажу, фізіотерапії, механотерапії та дієтотерапії. Після проведення даної програми, пацієнтам спостерігалось значне покращення функціонального та фізіологічного стану організму, а також якості життя. Фізіотерапевтичні засоби застосовувались з метою зниження цукру в крові, профілактики ускладнень при цукровому діабеті 2 типу середньої важкості. Результати проведених досліджень вказують на те, що використання запропонованої авторської програми фізичної терапії для осіб похилого віку, які мають важкість цукрового діабету 2 типу, є більш ефективним для відновлення їхнього функціонального стану, ніж загальноприйнята програма центру кінезіотерапії «Спина +». Цей висновок зроблено на підставі оцінки показників зниження цукру в крові, маси тіла та оцінки якості життя за опитувальником SF-12.

Ключові слова: цукровий діабет, дієтотерапія, Міжнародна класифікація функціонування, масаж, здоров'я, фізична терапія, реабілітація, біомеханіка, механотерапія, кінезіотерапія, індивідуальна програма реабілітації, технічні засоби реабілітації.

Вступ

Цукровий діабет є найбільш розповсюдженою ендокринною патологією серед працездатного населення. Чоловіки більш схильні до розвитку діабету 2-го типу, порівняно з жінками. Як вважають вчені з Університету Східної Фінляндії, це може бути пов'язано з тим, що чоловічий організм більше накопичує заліза, ніж жіночий. Надмірне накопичення заліза є відомим фактором ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу при спадковому гемохроматозі – розладі, який змушує тіло поглинати надто багато заліза із продуктів. При цьому кількість хворих неперервно зростає у всіх країнах, що свідчить про глобальну поширеність цукрового діабету (ЦД) у сучасному світі. Протягом останніх 10 років в Україні спостерігається збільшення у 2,5 рази показника смертності від захворювань, пов'язаних із високим рівнем глюкози в крові. У 2021 році ця цифра склала вже 58 тисяч випадків. Згідно з Діабетичним атласом-2021, у країні наразі проживає 2,3 мільйона людей із діагнозом цукрового діабету і майже мільйон не знають про свій діагноз. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже 422 мільйони людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет, а 1,5 мільйона смертей щороку безпосередньо пов'язані з цим захворюванням. Проте, відповідно до деяких досліджень, фактична поширеність ЦД в середньому в 3-4 рази вища, ніж офіційно зареєстрована, оскільки кількість осіб із прихованим та недиагностованим діабетом становить приблизно 1:2,5:3 порівняно з зареєстрованими випадками. Медико-соціальне значення ЦД визначається не лише його великою поширеністю та тенденцією до подальшого збільшення кількості хворих, що зберігається (кожні 15 років кількість хворих з ЦД подвоюється), але і шкодою, яку він завдає суспільству як хронічне захворювання. Особливо це стосується патології серцево-судинної системи при ЦД, що є головною причиною інвалідності та смертності серед хворих. Згідно

з численними дослідженнями, 75% загальної смертності серед хворих на ЦД припадає на смертність від серцево-судинних захворювань. (Григус І. М. (2018).

Так, ризик розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту у пацієнтів з цукровим діабетом, збільшується в 2-3 рази, порівняно зі здоровими особами того ж віку. Цукровий діабет є однією з основних причин ускладнень, таких як сліпота, ампутація кінцівок, хронічна ниркова недостатність, а також сприяє ранньому розвитку та прогресуванню атеросклерозу, включаючи поразку коронарних, церебральних і периферичних артерій. (Гурова А.І. 2017).

У хворих на ЦД, виразкові ураження нижніх кінцівок є найпоширенішою причиною їх госпіталізації та тривалого перебування в лікарні. Частота ампутацій нижніх кінцівок у цих пацієнтів перевищує у 20 разів аналогічний показник у осіб того ж віку без діабету. Взагалі, від п'ятидесяти до сімдесяти відсотків усіх ампутацій нижніх кінцівок, не пов'язаних із травмою, відбувається у пацієнтів з ЦД.

Безумовно, успішна профілактика серцево-судинних ускладнень залежить не тільки від ефективності медичного лікування цукрового діабету, своєчасного контролю та корекції метаболічних порушень, але також і від належної медичної та соціальної реабілітації пацієнтів. Важливо оцінювати працездатність людини та, за необхідності, встановлювати інвалідність, щоб забезпечити необхідні умови для подальшого лікування та профілактики і прогресування ускладнень (Т. Бакалюк та ін. 2022, Григус І. М. 2018).

Структура інвалідності внаслідок ендокринних захворювань стабільно зростає, переважно через ЦД. Протягом останніх 5 років в Україні 45 133 людини вперше отримали статус інваліда через ендокринні захворювання, з них 33 845 осіб (75%) мали діагноз ЦД. У структурі інвалідності за віком переважають особи працездатного віку: до 39 років –

27%, жінки від 40 до 55 років і чоловіки від 40 до 60 років – відповідно 49% і 54%. Середня частка вперше встановлених випадків інвалідності в Україні становить 0,6%.

Однією з найбільш актуальних проблем, спрямованих на поліпшення допомоги населенню України, є реабілітація хворих на цукровий діабет. Питання реабілітації хворих на ЦД залишаються важливими як у всьому світі, так і в Україні. Таким чином висока поширеність ЦД, велика кількість летальних випадків та рання інвалідизація працездатного населення підкреслюють значимість наукових та практичних досліджень для розробки нових, ефективних методів лікування та індивідуальних програм реабілітації на різних етапах хвороби: амбулаторному, стаціонарному та санаторно-курортному.

Для персоналізації програми фізичної реабілітації пацієнт з цукровим діабетом повинен пройти комплексне обстеження, щоб оцінити його стан за наступними критеріями: ступінь тяжкості та компенсації ЦД, наявність ускладнень ЦД та їхню тяжкість, наявність супутніх захворювань, функціональний стан серцево-судинної системи, рівень тренуваності пацієнта, а також адекватність реакції на фізичне навантаження (Вернигородський В.С. та ін. 2018).

Вирішення багатьох проблем, пов'язаних з ЦД, полягає у проведенні комплексної фізичної терапії та застосуванні мультидисциплінарного підходу до реабілітації пацієнтів, що страждають на ЦД 2 типу (Вернигородський В.С. та ін. 2018).

Регулярні й систематичні заняття фізичні вправи допомагають зменшити ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсультів та інших ускладнень ЦД. Вони сприяють контролю рівня глікемії та можуть зменшити потребу в прийомі ліків. Фізичні навантаження, активно впливаючи на рівень глікемії, можуть бути ефективним методом лікування ЦД при достатній компенсації захворювання (Oleksandr Hloba *esc.* 2023).

Лікувальні заняття з кінезотерапії признаються індивідуально, враховуючи ступінь тяжкості ЦД. У легкому ступеню застосовуються загальнорозвиваючі, дихальні та роз-

слаблюючі вправи лікувальної гімнастики тривалістю 30-45 хвилин з інтенсивністю 60-65%. Рухи виконуються повільно та з середньою швидкістю швидкістю з повною амплітудою для забезпечення помірного фізичного навантаження, що сприяє оптимальному засвоєнню глюкози та її повному згорянню у м'язах. Пацієнтам рекомендується ранкова гігієнічна гімнастика, прогулянки на відстань від 2-3 до 10-12 км, туризм, лижі, веслування, плавання, рухливі ігри. Варто уникати вправ зі значним фізичним навантаженням та вправ, що вимагають великого швидкісного або силового напруження, які можуть призвести до непропорційного накопичення кисню та анаеробних процесів у м'язах та не знижують рівень глюкози в крові (Григус І. М. (2018), Гурова А.І. (2017)).

У випадку ЦД 2 типу середнього ступеню тяжкості тривалість лікувальної гімнастики складає 25-30 хвилин, і щільність занять становить 30-40%. Заняття включають вправи з малою та помірною інтенсивністю для всіх м'язових груп, з фокусом на покращення функцій серцево-судинної, дихальної та травної систем. Крім того, рекомендується ранкова гігієнічна гімнастика та ходьба на 2-7 км. При адекватному навантаженні спостерігається зниження рівня глюкози в крові – за Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ).

При важкому ступеню тяжкості ЦД терапевтичні вправи проводяться відповідно до методики, що використовується для хворих на захворювання серцево-судинної системи. Під час реабілітації фізичні навантаження збільшуються поступово та обережно і не перевищують помірність (Мартишин О.О. 2018).

Для хворих на діабет 2 типу рекомендується проводити сеанси лікувальної гімнастики тривалістю 20-30 хвилин, з поступовим збільшенням загального навантаження. Використовуються гімнастичні вправи з дозованою силовою напругою, ергуючи з дихальними вправами, з розподілом навантаження на різні м'язові групи для уникнення перевантаження. Застосовуються вправи у різних позиціях тіла, таких як стоячи або спираючись на гімнастичну стінку, опорні вправи, перекидання медбола тощо.

Дозування фізичних навантажень контролюється за згідно самопочуття, рівня глюкози, маси тіла та інших об'єктивними показниками. Заняття з кінезотерапії проводяться не раніше, ніж через годину після прийому інсуліну та легкого сніданку. Пацієнт повинен знати, що у випадку виникнення голоду, слабкості чи тремтіння рук під час занять або після них, необхідно вжити 1-2 шматочки цукру та призупинити заняття. Відновлення можливе після зникнення гіпоглікемії на наступний день, але навантаження повинно бути зменшене (Боднара П. М. 2019).

Призначення та правильний підбір комплексу кінезотерапії (фізичних вправ) для пацієнта з ЦД є важливим та відповідальним завданням не тільки для фізичного терапевта, але і для ендокринолога, терапевта тощо (Калмиков. С. А. та ін. 2017).

У сучасній фізичній терапії широко застосовують технічні засоби.

Тренажери використовуються з різними цілями: для моніторингу процесу відновлення (діагностичні пристрої), для відновлення конкретних етапів довільних рухів (підтримуючи та фіксуючи), для надання дозованого механічного навантаження під час руху (тренування). Комбіновані пристрої виконують усі вищезгадані функції (Ляпіс М. О. та ін. 2021).

Технічні засоби при використанні в механотерапії дають змогу точно дозувати фізичне навантаження та проводити направлену дію на визначені м'язові групи за допомогою тренажерів, які впливають на серцево-судинну, дихальну, нервову системи та опорно-руховий апарат (Михайловська Н. С. 2021).

Аналіз науково-методичної літератури та практичних досліджень вітчизняних і зарубіжних спеціалістів підтвердив важливість фізичної терапії у відновленні людей хворих на цукровий діабет 2 типу, до запропонованої програми реабілітації додано новітні засоби фізичної терапії: бігову доріжку Aqquatix, велотренажери, Gait Trainer 2, акватренажери Aqquatix, тренажер HUR, тренажер «ОСНО-ВА» (Oleksandr Kryvyakin, esc. 2023), методіку скандинавської ходьби, яка дозволяє підтримувати функціональний стан з цукровим діабетом 2 типу.

Мета

Розробити та визначити ефективність авторської програми фізичної терапії для осіб другого зрілого віку хворих на цукровий діабет 2 типу середнього ступеню тяжкості.

Матеріали та методи

Наукове дослідження проводили Цукровий діабет може призводити до численних ускладнень, таких як, сліпота, ампутація кінцівок, хронічна ниркова недостатність на амбулаторно-поліклінічному етапі, на базі центру кінезітерапії «Спина +» м. Києва з 4. 09 по 29. 10 2023 року. Учасники дослідження були розділені на основну (ОГ) та контрольну (КГ) групи. Учасники основної групи займалися за авторською програмою фізичної терапії, що включала: заняття з кінезотерапії тривалістю 20-40 хв, процедури масажу по 30-40 хв, преформовані фактори та механотерапію, а в контрольній групі – загальноприйнятій методіку центру кінезітерапії «Спина +».

Під спостереженням знаходилося 10 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середньої тяжкості у стадії субкомпенсації, чоловічої статі, у віці від 36 до 60 років були випадково розподілені на дві групи, які були подібні за статтю, віком, рівнем фізичної підготовленості і перебігом хвороби:

Контрольна група (КГ) включала пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середньої тяжкості, які займалися за загальноприйнятою методикою фізичної реабілітації, середній вік становив $47,2 \pm 0,16$ років.

Основна група (ОГ) включала пацієнтів з діабетом 2 типу середньої тяжкості, які займалися за розробленою програмою фізичної реабілітації, середній вік становив $48,2 \pm 1,5$ років.

Дослідження ефективності запропонованої програми фізичної терапії проводилося протягом 2 місяців у 3 етапи:

На першому етапі був проведений аналіз сучасних літературних джерел, що дозволило установити і зрозуміти загальний стан проблеми. Розроблено програму фізичної реабілітації з науково обґрунтованим вибором засобів і методів реабілітації. Встановлено мету і завдання роботи, термін проведення досліджень, опановано клінічні і інструментальні

методи оцінки стану хворих та поглибленні методики вивчення

На другому етапі дослідження було проведено основні дослідження та отримано матеріали, що дозволяють об'єктивно оцінити функціональні спроможності в осіб 2 середнього віку з ЦД 2 типу середньої важкості, провести початкову обробку одержаних даних, скоригувати завдання досліджень, удосконалити програму фізичної терапії для даного контингенту.

Дослідження ґрунтується на результатах спостереження за 10 особами, з яких формувалися основна та контрольна групи пацієнтів. Основними критеріями вибору були: вік пацієнтів (36-60 років); підтверджений діагноз цукрового діабету, 2 типу, ступеню тяжкості, стадія субкомпенсації; ускладнення основного діагнозу: Діабетична периферична дистальна полінейропатія нижніх кінцівок, сенсорна форма. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 2 стадії. Ожиріння I-II ступеня аліментарно-конституційного генезу; згода пацієнта на здійснення додаткових заходів фізичної терапії (ФТ) (основна група) або просто додаткове дослідження (контрольна група). Середній вік хворих у вибірці становив $47,7 \pm 0,33$ років, 10 чоловіків.

На третьому етапі дослідження було оцінено ефективність запропонованої авторської програми фізичної терапії для осіб 2 середнього віку з ЦД 2 типу середньої важкості, узагальнено та проаналізовано одержані дані. Результати експерименту оброблялися статистично.

При побудові програми фізичної терапії для осіб 2 зрілого віку з цукровим діабетом 2 типу середньої форми важкості користувалися наступними принципами: ранній початок, комплексність, індивідуалізація програми фізичної терапії, безперервність та послідовність фізичної терапії протягом усіх етапів лікування, систематичність.

Враховуючи новітні підходи у сфері охорони здоров'я та фізичної терапії, які зорієнтовані на функціонування людини, її активність та участь, в основі визначення реабілітаційного діагнозу використовується МКФ. Реабілітаційний діагноз, сформульований у термінах

МКФ, відображає всі важливі аспекти функціонування пацієнта внаслідок цукрового діабету 2-го типу середньої важкості в поєднанні з ускладненнями (Ляпіс М. О. та ін. 2021).

Починаючи з визначення реабілітаційного діагнозу, що включає в себе категорії МКФ та формулює мету загальної реабілітації та завдання реабілітаційної програми, починається індивідуалізація фізичної терапії для кожного пацієнта. Формулювання реабілітаційного діагнозу може та має бути здійснене всіма спеціалістами мультидисциплінарної команди (МДК). Крім того, МДК передбачає тісну взаємодію з пацієнтом та його родичами для визначення цілей, досягнення яких є необхідними для конкретного пацієнта, враховуючи його обмежену участь.

До складу МДК входили лікар ендокринолог, невропатолог, флеболог, фізичний терапевт, клінічний психолог, дієтолог. МДК збиралася і оглядала пацієнта при поступленні до реабілітаційного центру. Далі зустріч МДК проводилася раз на тиждень до завершення реабілітації.

На завершення курсу реабілітації проводиться оцінка досягнень пацієнта у відповідності до визначеної мети.

Алгоритм застосування фізичної терапії для осіб з цукровим діабетом 2 типу передбачає використання різноманітних сучасних методів та засобів у комплексі, для досягнення максимально позитивного ефекту. В процесі фізичної терапії поєднувалися та послідовно застосовувалися методи і засоби, які взаємодіють та посилюють ефект один одного, а також поєднуються з іншими методами відновлення.

Розроблений план застосування фізичної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу складається з трьох етапів і передбачає поступове розширення використовуваних методів відновлення в межах трьох різних режимів руху: м'якого, м'яко-тренувального та тренувального. Ці режими відрізняються завданнями, рівнем активності, інтенсивністю рухів, напрямком та обсягом фізичних вправ.

Для оцінки функціонального стану організму осіб 2 зрілого віку з цукровим діабетом 2-го типу ми проводили антропометричні виміри (довжина тіла, маса тіла), динамометрію (оці-

нювали м'язову силу, а саме – визначали ручну силу (силу кисті). Аналізували показники глюкози в крові (за даними результатів лабораторних досліджень). Рівень глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра Accu-Chek Aktive New. За допомогою проби Мартіне-Кушелєвського оцінювали швидкість адаптації організму до фізичного навантаження та уточнювали час, необхідний для відновлювальних процесів після фізичного навантаження. Було проведено оцінку якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-12 до початку фізичної реабілітації та після її завершення, з метою порівняння отриманих результатів під час спостереження при використанні розробленої авторської програми та загальноприйнятої методики центру кінезіотерапії «Спина+».

На базі центру кінезіотерапії «Спина+» м. Києва було обстежено 10 пацієнтів чоловіків другого зрілого віку з цукровим діабетом 2 типу середнього ступеню тяжкості, в стадії субкомпенсації на диспансерному етапі реабілітації. Діагноз було встановлено на основі контент-аналізу амбулаторних карток. За анамнезом тривалість цукрового діабету складала від 5 до 12 років, середнє значення складало $8,1 \pm 0,3$ років. У всіх пацієнтів були наявні додаткові захворювання, такі як діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 1 стадії, ожиріння I-II ступеня аліментарно-конституціонального генезу.

Перед початком дослідження пацієнтів було розділено на дві групи: основну (ОГ) ($n=5$) та контрольну (КГ) ($n=5$). Початкові показники досліджуваних параметрів у обох групах статистично не відрізнялися ($P > 0,05$). Учасники дослідження були випадково розподілені на дві групи, які були однорідними за статтю, віком, рівнем фізичної підготовленості і характером перебігу захворювання:

Контрольна група (КГ) складалася з пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середньої важкості, які займалися за загальноприйнятою методикою фізичної реабілітації. Середній вік учасників становив $47,2 \pm 0,16$ років.

Основна група (ОГ) складалася з пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середньої важкості, які займалися за розробленою програмою фізичної реабілітації. Середній вік учасників становив $48,2 \pm 1,5$ року.

Ефективність розробленої програми фізичної реабілітації пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середньої важкості оцінювалась за допомогою аналізу динаміки показників, які фіксувалися до та після проведеної фізичної реабілітації. Метою було проведення порівняльного аналізу результатів, отриманих під час педагогічного спостереження при використанні розробленої авторської програми із загальноприйнятою методикою центру кінезіотерапії «Спина+».

У кожному окремому випадку авторами визначені конкретні дані, які вказували на рівень функціонального, психоемоційного стану та фізіологічних можливостей організму пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середнього ступеню тяжкості на початку фізичної терапії. Важливо підкреслити, що наше педагогічне спостереження передбачало індивідуальний підбір основних форм, методів та засобів. Відповідно до цього, стандартна програма, яку ми розробили, коригувалася в обмежених межах, зокрема щодо регулювання навантаження, визначення пріоритетності при використанні конкретних засобів і т.д. Після завершення програми фізичної реабілітації, розробленої за нашим підходом, ми знову оцінили рівень функціонального, психоемоційного стану та фізіологічні можливості організму пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середнього ступеню тяжкості. На основі проведених оцінок та їх порівняння було здійснено інтерпретацію даних та виправдання отриманих результатів.

Результати

Згідно з результатами початкового аналізу в групі експерименту та групі контролю за допомогою тесту Мартіне-Кушелєвського до початку ФТ склали: показник приросту пульсу у ОГ – 82,2%, в КГ – 81,4%; показник пульсового тиску у ОГ – 76,8%, в КГ – 77,2%. Було встановлено: приріст по тиску менше приросту пульсу, що свідчить про неприйнятну реакцію серцево-судинної системи пацієнтів на дозоване фізичне навантаження. Отже, серцево-судинна система не може впоратися з роботою, переважно за рахунок збільшення пульсу. Вихідні дані обох груп майже не відрізнялися ($p > 0,05$).

Під час початкового обстеження обох груп не було виявлено осіб з нормотонічним типом реакції на дозоване фізичне навантаження. В обох групах був переважаючим гіпертонічний тип реакції.

Після проведеного курсу фізичної терапії достовірні зміни у вигляді покращення роботи ССС в основній групі – економічна, оскільки приріст по тиску більше 49,8% приросту пульсу 47,6%, отже, робота ССС задовільна, переважно рахунок збільшення пульсового тиску, тобто серцевого. В КГ також спостерігалися позитивні зміни, але в меншому ступені – робота ССС неекономічна, оскільки приріст по тиску менше 50,5% приросту пульсу 52,1%, отже, ССС не справляється з роботою, переважно рахунок збільшення пульсу. На Рис. 1 відображено динаміка показників приросту пульсу і пульсового тиску за пробою Мартіне-Кушелевського в процесі фізичної реабілітації. Отже, показники приросту пульсу і пульсового тиску, і типу реакції на дозоване фізичне навантаження у хворих ОГ та КГ при повторному обстеженні у пацієнтів основної групи в результаті використання розробленої авторської програми фізичної реабілітації відзначалося покращення, відносно з первинним обстеженнями в КГ.

Під час повторного обстеження в основній групі було виявлено, що 4 особи (80%) мали нормотонічний тип реакції, а 1 особа (20%)

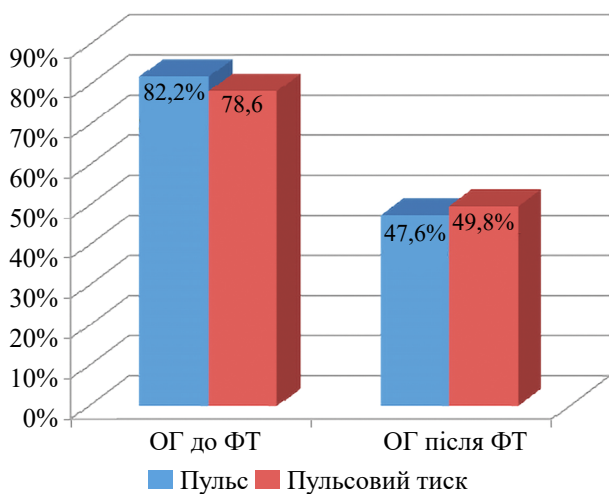


Рис. 1. Динаміка показників приросту пульсу і пульсового тиску за пробою Мартіне-Кушелевського в процесі фізичної реабілітації

мала гіпертонічний тип реакції. У контрольній групі при повторному обстеженні лише 2 особи (40%) мали нормотонічний тип реакції, 3 (60%) гіпертонічний тип реакції (рис. 2.)

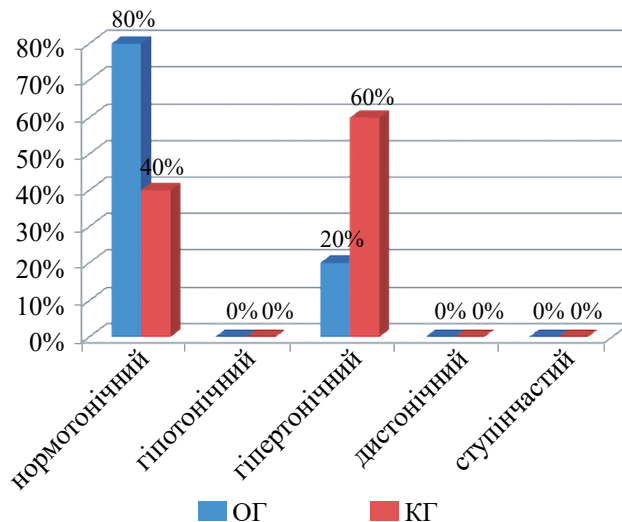


Рис. 2. Типи реакції на дозоване фізичне навантаження у чоловіків основної та контрольної груп при повторному обстеженні

Ефективність програми фізичної терапії спостерігали за допомогою антропометричних вимірів: довжину тіла, масу тіла, ІК. Дані наведені у таблиці 1.

З огляду на таблицю, можна простежити відсутність статистично значимою різниці у результатах між ОГ та КГ по ІК, що вказує на відносно однакову динаміку росто-масових показників обох груп. На початку дослідження данні показників росто-масових даних не спостерігалось.

Аналізуючи росто-масові показники на початку дослідження було встановлено, що у пацієнтів основної і контрольної групи наявне ожиріння. В ОГ 2 особи з ожирінням І ступеня (40%), 3 особи з ожирінням ІІ ступеня (60%), ІК – $31,3 \pm 0,9$; в КГ 3 особи з ожирінням ІІ ступеня (60%), 2 особи з ожирінням І ступеня (40%), ІК – $29,8 \pm 0,8$.

Після завершення курсу реабілітації було проведено повторне обстеження, яке показало зменшення показників в КГ – 1 особа з надлишковою масою тіла (20%), 1 особа з ожирінням ІІ ступеня (20%), 3 особи з ожирінням І ступеня (60%), ІК склав $29 \pm 0,7$; а в ОГ – з надлишковою масою тіла 3 особи (60%),

Таб. 1 Величини росто-масових показників (M±m) досліджуваних осіб контрольної і основної групи на початковому і кінцевому етапі дослідження (n=10)

| Показники | КГ, n=5 | | | ОГ, n=5 | | |
|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|---------|
| | До ФТ | Після ФТ | Зміни % | До ФТ | Після ФТ | Зміни % |
| ДТ (см) | 178,6±1,5 | 178,6±1,5 | 0% | 174,5±1,9 | 174,5±1,9 | 0% |
| МТ (кг) | 101,5±3,2 | 99±2,6 | 2,5% | 102,5±3,8 | 98±3,3 | 4,3% |
| ІК (у.о) | 29,8±0,8 | 29±0,7 | 2,6% | 31,3±0,9 | 29,9±0,6 | 4,5% |

з ожирінням I ступеня 2 особи (40%), ІК – 29,9±0,6. На кінцевому етапі проведення фізичної терапії спостерігається зниження маси тіла в обох групах Δх=2,5% – контрольна група і Δх=4,3% основна група. Дані проведених досліджень зображені на рис.3.

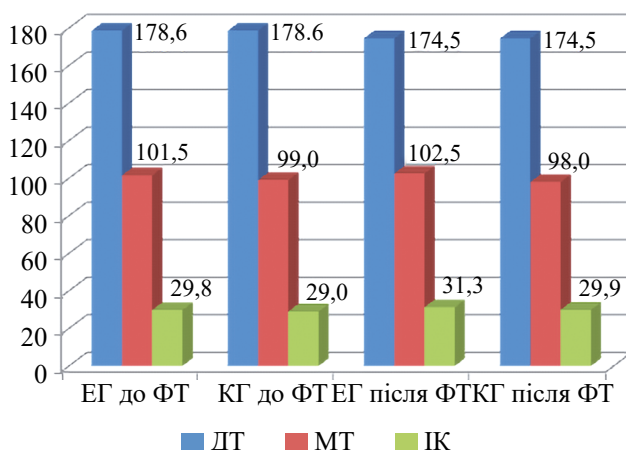


Рис. 3. Динаміка величини росто-масових показників

Автори використовували опитувальник MOS SF-12 для визначення якості життя у хворих. До проведення ФТ, обидві групи мали

приблизно однакові усереднені показники в ОГ 42,5±4,5 та в КГ 42,3±2,7, з цієї причини вони статистичної значущості не мають. Порівняння балів за SF-12 до та після втручання у основній та контрольній групах наведена в таблиці 2.

За даними з таблиці можна зрозуміти, що показник «загального здоров'я» (GH) значно покращився в основній групі після проведення фізичної реабілітації. Перед початком програми він був на рівні 45±3,7 – середній показник ЯК, після програми 71,2±1,6 – підвищений показник ЯК, а в КГ до фізичної реабілітації 42±3 – середній показник ЯК, та після 49±0,9 залишився середнім показником ЯК. Показник «соціальне функціонування» набагато збільшився у ОГ після проведеної програми з 37,2±2,7 до 76,3±2,3, у пацієнтів КГ з 35,4±5,1 до 51,2±4,6.

До початку проведення програми ФТ «фізичне функціонування» у ОГ показник склав 41,6±5,7 в КГ 42,2±4,4; «рольове (фізичне) функціонування» у ОГ показник склав 48,4±1,1 в КГ 49,6±0,7; «життєздатність» у ОГ показник склав 29,2±2,4 в КГ 30,4±1,9; «емоційне функ-

Таб. 2 Порівняння балів за SF-12 до та після ФТ у 2 групах (ОГ; КГ) (n=10)

| Показники | Етапи фізичної реабілітації | | | | t-критерій між показниками двох груп |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------|------------------------|----------|--------------------------------------|
| | До фізичної терапії | | Після фізичної терапії | | |
| | ОГ, n=5 | КГ, n=5 | ОГ, n=5 | КГ, n=5 | |
| Фізичне функціонування (PF) | 41,6±5,7 | 42,2±4,4 | 77,5±1,9 | 69,7±2,5 | 2,48 |
| Рольове (фізичне) функціонування (PR) | 48,4±1,1 | 49,6±0,7 | 70,8±0,5 | 54,8±1,6 | 4,8 |
| Загальне здоров'я (GH) | 45±3,7 | 42±3 | 71,2±1,6 | 49±0,9 | 6 |
| Життєздатність (Vitality) | 29,2±2,4 | 30,4±1,9 | 57,8±0,7 | 53,6±0,5 | 5,6 |
| Соціальне функціонування (SF) | 37,2±2,7 | 35,4±5,1 | 76,3±2,3 | 51,2±4,6 | 5,5 |
| Емоційне функціонування (RE) | 34,8±7,8 | 35,6±5,1 | 58,1±6,4 | 43,8±3,8 | 2,8 |
| Психологічне здоров'я (MH) | 61,7±1,2 | 61,1±1,4 | 79,3±0,9 | 70,5±0,7 | t 7,3 |

ціонування» у ОГ показник склав $34,8 \pm 7,8$ в КГ $35,6 \pm 5,1$; «психологічне здоров'я» у ОГ показник склав $61,7 \pm 1,2$ в КГ $61,1 \pm 1,4$.

Після проведеного курсу фізичної терапії достовірні зміни були характерні переважно для ОГ. «Фізичне функціонування» у ОГ показник склав $77,5 \pm 1,9$ в КГ $69,7 \pm 2,5$; «рольове (фізичне) функціонування» у ОГ показник склав $70,8 \pm 0,5$ в КГ $54,8 \pm 1,6$; «життєздатність» у ОГ показник склав $57,8 \pm 0,7$ в КГ $53,6 \pm 0,5$; «емоційне функціонування» у ОГ показник склав $58,1 \pm 6,4$ в КГ $43,8 \pm 3,8$; «психологічне здоров'я» у ОГ показник склав $79,3 \pm 0,9$ в КГ $70,5 \pm 0,7$.

Отримані результати є статистично значними ($p < 0,05$), що вказує на перевагу застосування комплексної програми ФТ. Також відмічається загальний позитивний вплив заходів ФТ окремо по кожній групі, результати яких є статистично значними при $p < 0,05$. Такий результат вказує на ефективність стандартизованої програми ФТ для КГ та авторської для ОГ, проте результати ОГ значно вищі за той самий проміжок часу. На рис. 4. показана динаміка Порівняння балів за SF-12 у ОГ та КГ впродовж ФТ.

Основним показником оцінки ефективності запропонованої автором програми є рівень глюкози в крові. Результати отриманих даних рівня глюкози в крові (мм/л) у ОГ та КГ впродовж ФТ наведені в таблиці 3.

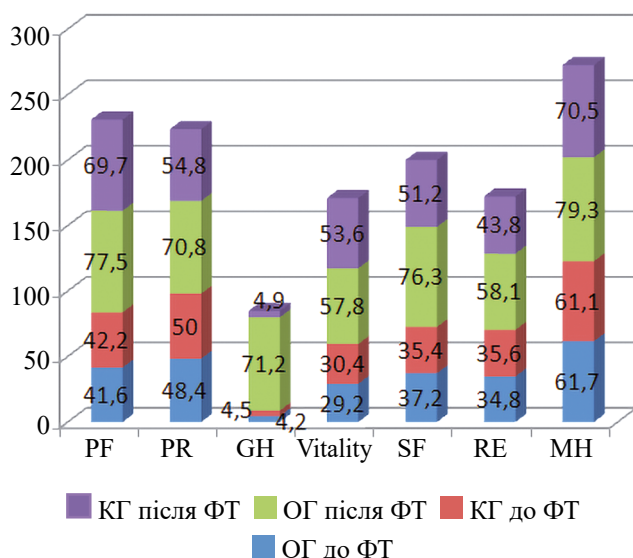


Рис. 4. Динаміка порівняння балів за SF-12 у ОГ та КГ впродовж ФТ

Таб. 3 Результати рівня глюкози в крові (мм/л) у ОГ та КГ впродовж ФТ

| показники | Етапи фізичної терапії | | |
|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| | До ФТ (мм/л) | Після ФТ (мм/л) | Зміни % |
| ОГ (n=5) | 9,7 | 5,7 | 41,2% |
| КГ (n=5) | 9,5 | 6,8 | 31,5% |

До фізичної терапії в КГ 9,5 мм/л, а ОГ 9,7 мм/л, а наприкінці завершення курсу реабілітації рівень глюкози в крові в КГ 6,8 мм/л, ОГ 5,7 мм/л (Таблиця 3). Спостерігалось значне зниження рівня глюкози: контрольна група цукор знизився на 2,7 мм/л ($\Delta x = 28,4\%$), а у основній групі – на 4 мм/л ($\Delta x = 41,2\%$). Динаміка отриманих даних рівня глюкози в крові приведені на рис. 5.

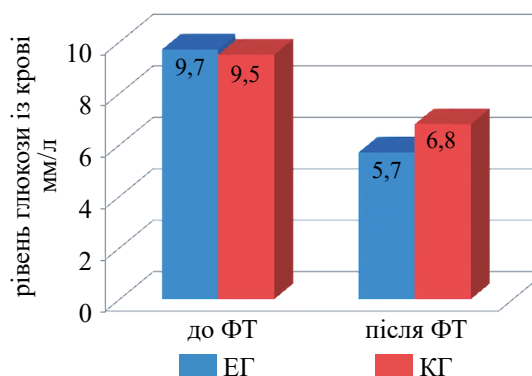


Рис. 5. Динаміка рівня глюкози в крові

Обговорення

Важним аспектом у реабілітації пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу є загальне використання досвіду використання засобів фізичної терапії. Значна кількість випадків діабету та його ускладнень може бути контрольована за допомогою правильного харчування, регулярної фізичної активності та підтримання нормальної маси тіла. Різноманітні засоби фізичної терапії, такі як кінезотерапія, скандинавська ходьба, лікувальний масаж та інші, можуть підсилити ефективність фізичної терапії, спрямованої на зниження рівня глюкози та покращення якості життя. Натомість ці методи ще не досить використовуються у практиці. Враховуючи це, була сформульована наукова гіпотеза, яка була об'єктом дослідження у даній роботі.

Існує обмежена кількість досліджень, що вивчають сучасні методи та засоби фізичної терапії для хворих на цей захворювання. Раніше проведені дослідження фокусувалися переважно на традиційних методах реабілітації, таких як масаж, використання певних фізичних факторів та лікувальна гімнастика. Натомість останнім часом з'явилися нові, сучасні методи та засоби фізичної терапії, які значно покращують стан пацієнтів.

Отримані числові дані з експерименту були оброблені за допомогою стандартних методів математичної статистики, які зазвичай використовуються в фізичній терапії. Ці методи включають визначення середнього значення, стандартного відхилення, коефіцієнта варіації, помилки репрезентативності та визначення статистичної значущості за допомогою критерію Стьюдента. Аналіз результатів експерименту виконувався за допомогою програми Excel і включав такі кроки: оформлення даних у таблицю та визначення середнього арифметичного значення і стандартного середнього квадратичного відхилення; визначення статистичної значущості та ймовірності різниці за допомогою критерію Стьюдента; визначення ймовірності різниці $P(t) \geq (t_1)$ за розподілом Стьюдента.

Саме авторська програма показала кращу результативність та позитивний ефект реабілітації.

Висновки

Було розроблено авторську програму фізичної терапії для осіб 2 зрілого віку з цукровим діабетом 2-го типу середньої важкості, що включала застосування кінезіотерапії, масажу, фізіотерапії, механотерапії та дієтотерапії. Після проведення даної програми пацієнтам спостерігалось значне покращення функціонального та фізіологічного стану організму, а також якості життя. Застосовувались фізіотерапевтичні засоби з метою зниження глюкози в крові, профілактики ускладнень при цукровому діабеті 2 типу середньої важкості.

Результати проведених досліджень доводять те, що розроблена програма застосування заходів фізичної терапії для осіб 2 зрілого віку хворих на цукровий діабет 2-го типу середнього ступеню тяжкості, більш ефективно

впливає на відновлення функціонального стану хворих на цукровий діабет 2-го типу середньої важкості, ніж загальноприйнята програма реабілітаційного центру. Цей висновок зроблено на підставі оцінки показників зниження цукру в крові, маси тіла, покращення величини сили м'язів кисті та оцінки якості життя за опитувальником SF-12.

Проведено оцінку ефективності авторської програми фізичної терапії осіб 2 зрілого віку хворих на цукровий діабет 2 типу середнього ступеню тяжкості на після лікарняному періоді реабілітації та порівняно її ефективність зі стандартизованою програмою Центру кінезіотерапії «Спина +». Спостерігалось значуще зниження рівня глюкози: контрольна група цукор знизився на 2,7 мм/л ($\Delta x=28,4\%$), а у основній групі – на 4 мм/л ($\Delta x=41,2\%$). З точки зору покращення величини сили м'язів кисті результати в ОГ були краще права кисть на 19%, ліва кисть на 26% ніж у КГ. На кінцевому етапі проведення фізичної терапії спостерігалось зниження маси тіла в обох групах на $\Delta x=2,5\%$ – контрольна група і $\Delta x=4,3\%$ основна група.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що розроблена комплексна програма застосування заходів фізичної терапії для осіб 2 зрілого віку хворих на цукровий діабет 2-го типу середнього ступеню тяжкості, більш ефективно впливає на відновлення функціонального стану хворих на цукровий діабет 2-го типу середньої важкості, ніж загальноприйнята програма центру кінезіотерапії «Спина +». Цей висновок зроблено на підставі оцінки показників зниження цукру в крові, маси тіла та оцінки якості життя за опитувальником SF-12.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0003-5701-5940](https://orcid.org/0009-0003-5701-5940) (A,C,D) Sorvenkova Olena

[0000-0002-8428-5116](#) (C,F) Sychov Sergiy
[0000-0002-0113-9317](#) (B,E) Naumenko
 Natalia

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

REFERENCE

- BBC NEWS Україна. 2023 <https://www.bbc.com/ukrainian/articles/c72d3gw50j1o>
- Oleksandr Hloba, Yuliia Antonova-Rafi, Walery Zukow, Tetiana Harnyk, & Viktor Sinyov. (2023). Impact of using the principle of spectral-dynamic analysis of the intensity of the electret field of the «Vim Vitae» electronic complex on a living organism. *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*, 8(2), 105–116. [https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8\(2\).04](https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8(2).04)
- Oleksandr Kryvyakin, Yulia Antonova-Rafi, & Liudmyla Shuba. 2023. Actuality of the use of the «OSNOVA» device in remote rehabilitation. *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*, 8(3), 154–161. [https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8\(3\).04](https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8(3).04)
- Боднара П. М. Ендокринологія. 2019. Підручник для студентів вищих мед.навч.закладів / За ред. проф. Боднара П. М. – Вінниця : Нова Книга, 464 с.
- Вернигородський В.С., Шевчук В.І., Вернигородська М.В.(2018) Комплексна програма реабілітації хворих на цукровий діабет (Посібник). – Вінниця, 80 с.
- Григус І. М. 2018. Фізична терапія в кардіології : навч. посіб. / Григус І. М., Брега Л. Б. – Рівне: НУВГП, 123 с.
- Гурова А.І. 2017. Завдання лікувальної фізкультури у фізичній реабілітації хворих на цукровий діабет // Педагогіка здоров'я: зб. наук. праць VII Всеукраїнської науково-практичної конференції. в 2-х томах – Т2. Чернігів, 130 с.
- Калмиков. С. А., Калмикова Ю. С. 2017. Сучасні погляди на використання методик лікувальної фізичної культури у фізичній терапії хворих на цукровий діабет 2 типу // Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології. №1. С. 10-13.
- Ляпіс М. О., Герасимчук П. О. 2021. Синдром стопи діабетика. — Тернопіль: “Укрмедкнига”, 276 с.
- Мартишин О.О. 2018. Цукровий діабет: правильна модифікація життя. Укр. мед. журнал, 8 травня (<https://www.umj.com.ua/article/124863>).
- Михайловська Н. С. 2021. Реабілітація пацієнтів із захворюваннями обміну речовин в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник для студентів VI курсу медичного факультету за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика – сімейна медицина», спеціальності «Медицина» і «Педіатрія» / Н. С. Михайловська, Г.В. Грицай, М.О. Коновалова. – Запоріжжя: ЗДМУ, 96 с.
- МКФ. Дані каталогізації публікацій бібліотечної служби ВОЗ Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я: МКФ. <https://moz.gov.ua/mkf>
- Т. Бакалюк, С. Барабаш, В. Бондарчук та ін. 2022. Практичні навички фізичного терапевта: дидактичні матеріали / – Київ, 164 с.

Peculiarities of building a program of physical therapy for people of the second mature age with diabetes of the 2nd type of moderate severity

Sorvenkova Olena¹, Sychov Sergiy², Naumenko Natalia³

¹ Master's student of the 2nd year, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

² Doctor of Pedagogical Sciences, professor, professor of Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

³ Candidate of of psychology sciences, associate professor, docent Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Address for correspondence:

Natalia Naumenko

E-mail: nata_nau@ukr.net

Abstract: according to the WHO, almost 422 million people worldwide have diabetes, and 1.5 million deaths are directly related to this disease every year. Men are more prone to developing type 2 diabetes than women. According to scientists from the University of Eastern Finland, this may be due to the fact that the male body accumulates more iron than the female body. Excessive iron accumulation is a known risk factor for the development of type 2 diabetes in hereditary hemochromatosis, a disorder that causes the body to absorb too much iron from foods (BBC NEWS, 2023). In Ukraine, more than 1 million patients with diabetes mellitus were identified, and their number exceeded 140 million people on the globe, and most of them (85-90%) suffer from diabetes type 2 (in Ukraine, there are 793,413 people – 86.7%). The authors developed an author's program of physical therapy for 2 adults with diabetes type 2 of moderate severity, which included the use of kinesiotherapy, massage, physiotherapy, mechanotherapy and diet therapy. After carrying out this program, the patients observed a significant improvement in the functional and physiological state of the body, as well as the quality of life. Physiotherapeutic agents were used to reduce blood sugar and prevent complications in type 2 diabetes of moderate severity. The results of the conducted research indicate that the developed comprehensive program of physical therapy measures for 2 mature age patients with type 2 diabetes mellitus of medium severity has a more effective effect on the restoration of the functional state of patients with diabetes mellitus type 2 of medium severity than generally accepted program of the Spina + kinesiotherapy center. This conclusion was made on the basis of the assessment of indicators of blood sugar reduction, body weight and assessment of quality of life according to the SF-12 questionnaire.

Keywords: Diabetes, [Diet Therapy](#); [Health](#); [Massage](#); [Physical Therapy](#); [Rehabilitation](#); [Program](#), international classification of functioning, biomechanics, mechanotherapy, kinesiotherapy, technical means of rehabilitation.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.12-005.4-008.1:616.98:578.834COVID19]-085
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.93-107](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.93-107)

Received: December 04, 2023
Accepted: July 17, 2024

Possibility of correction of the blood-heart barrier damage as a consequence of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19.

Netiazhenko Vasyl^{1,2}, Mostovyi Serhii^{1,3}, Safonova Olga⁴, Mikhaliev Kyrylo²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»

³ State Administrative Department, Kyiv, Ukraine
SE «Medbud», Kyiv, Ukraine

⁴ Kyiv City Clinical Hospital No. 18, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Mostovyi Serhii

E-mail: semostowoy@ukr.net

Abstract: damage to the blood-heart barrier (BHB) and endothelial dysfunction is a characteristic feature of congestive (cardiopulmonary) chronic heart failure (CHF), the main cause of death in elderly people with CHF caused by new coronavirus variants (SARS-CoV-2), but the mechanism of this phenomenon remains unclear. The aim of this project is to determine the mechanism of BHB damage in coronary artery disease (CAD) with COVID-19, as well as the possibility of its correction with the use of sulodexide. The endocardial endothelium (EE) is a barrier that prevents blood leakage from the endocardium to the interstitium; however, this barrier is impaired during the course of COVID-19 in patients with CAD. Previous studies have shown that one of the pathophysiological mechanisms is the activation of matrix metalloproteinases (MMPs) in CAD with CHF. MMP-9 degrades connexins, which leads to EE dysfunction. One study [Rubens P. et al. 2021] found a juxtacrine connection of EE with the myocyte and mitochondria (Mito), but how this works is still an open question. Materials and methods. We examined 65 patients with coronary artery disease diagnosed with COVID-19. Patients were divided into two groups: Group I (n=35) – patients who had been taking sulodexide at a dose of 500 LE x 2p/day for 6 months against the background of standard therapy of coronary artery disease; Group II (n=30) – patients without sulodexide. Echocardiography and laser Doppler flowmetry were performed at baseline and 6 months later. Echocardiography at the time of inclusion in the study revealed that 30 (50%) patients in group I and 14 (47%) patients in group II had reduced left ventricular ejection fraction (LV EF) values of 40 to 50%. After 6 months of treatment with sulodexide, a tendency to improve LV systolic function and decrease in left ventricular myocardial mass index (LFMMI) was noted in patients of group I. There were no differences between the groups at the time of inclusion in the study in terms of the level of the capillary flow reserve – occlusion test (CFRo) and the capillary flow reserve – nitroglycerin test (CFRn). A repeated study of CFR revealed a significant increase in CFRo and CFRn levels only in group I. In patients of group II, no significant changes in CFRo and CFRn were found. An inverse relationship between the level of CFRo and C-reactive protein (CRP) was found in patients of group I

($r=0.52$, $p<0.05$). After 6 months of treatment, plasma CRP concentrations decreased significantly: from 17.7 [1.3; 50.1] to 5.7 [1.0; 12.0] mg/L in group I ($p=0.01$) and from 14.2 [1.2; 27.0] to 4.2 [1.0; 11.0] mg/L in group II ($p=0.01$). No significant correlations between CRP level and CFRo after 6 months of treatment were found. There were correlations of CFRo and CFRn with left ventricular systolic function, as well as inverse relationships with the size of the left and right ventricles and systolic pressure in the pulmonary artery. There was a tendency to improve systolic and diastolic left ventricular function in the first group, where sulodexide was used, and no significant changes in echocardiography were noted in the second group. At the initial examination of patients, the ratio of CFRo and CFRn had no significant differences. After 6 months of treatment, a significant increase in the ratio of CFRo and CFRn was observed only in patients taking sulodexide, and no positive dynamics of this ratio was observed in group II. The results indicate that MMP-9 activation, endothelial damage, endothelial-myocyte (E-M) uncoupling, and mitochondrial-myocyte uncoupling in heart failure in patients with CAD combined with COVID-19 were detected to a significant extent; however, treatment with sulodexide successfully mitigated the destructive changes in the heart in CAD with CHF. The results obtained are directly relevant to the range of cardiac manifestations and phenotypes arising from COVID-19 complications in people with CAD. Conclusion. The obtained results confirm the improvement of microcirculation, as well as a tendency to improve systolic function and left ventricular myocardial mass index after 6 months of sulodexide treatment in patients with coronary artery disease with preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction (LV EF) who have undergone COVID-19. The described effects of improving endothelial function, as well as improving the state of the blood-brain barrier due to the use of sulodexide, make it possible to recommend the use of this drug in the category of patients with CAD to reduce the negative impact of COVID-19 on the cardiovascular system.

Keywords: [Coronary Artery Disease](#); [COVID-19](#); [Endothelium](#); [Chronic Heart Failure](#); [Sulodexide](#).

Introduction

SARS-CoV-2 has a negative impact on the microcirculation (MC), causing endothelial damage, microthrombosis, and microvascular occlusion (E. Cenko et al. 2021). Microvascular changes are considered not only as a pathophysiological aspect of acute SARS-CoV-2 infection, but also as a factor associated with an increased risk of developing long-term postinfectious consequences in COVID-19 convalescents (Xu S.W. et al. 2023). Patients with concomitant cardiovascular disease are more susceptible to complications associated with COVID-19 and have higher concomitant mortality (Mondini L. 2023). Coronary artery disease cooperates with SARS-CoV-2 infection on the principle of mutual reinforcement (Rudyk Y.S. 2021). Microvascular changes, including endothelial dysfunction and damage, are factors that contribute to the mutual worsening of the course of the 2 diseases. The methodology of non-invasive study of MC, in particular in patients or those who have recovered from COVID-19, involves the use of nail (video) capillaroscopy (NC) (Natalello G. et

al. 2021; Karahan S. et al. 2022) and laser Doppler flowmetry (LDF) (Sabioni L. et al. 2021; 2023).

There are data on the targeted assessment of microvascular dysfunction in coronary vessels in patients with COVID-19 and survivors of COVID-19 (Malahfji M. et al. 2022; Çalışkan M. et al. 2022; Rola P. et al. 2022), which, however, are not readily available in routine clinical settings. Considering that COVID-19 causes systemic endothelial damage, we extrapolated the laser Doppler flowmetry (LDF) values of the background recording on the left forearm (Fullerton A. et al. 2002), as well as the ECHO values to assess the state of the BHB.

Patients with coronary artery disease (CAD) have an increased risk of severe COVID-19 and death. Oedema, myocardial inflammation, fibrosis, and related complications are observed in patients recovering from COVID-19, as well as in patients with post-COVID syndrome. Cardiac lesions are present in 80% of patients, and prolonged myocardial inflammation persists in 60% of cases with an average time interval of 71 days in COVID-19, even in asymptomatic patients (Jia-Fu Wei. et al.

2020; Rudyk Y.S. 2021). The 45-day cumulative risk of venous thromboembolism after discharge was 0.2%. In another cohort, it was 4.8 per 1000. The incidence of thrombosis (pulmonary embolism, intracardiac thrombus, and ischemic stroke) within 30 days was 2.5%. The risk of thrombotic events in the post-COVID-19 period may correlate with the severity of hyperinflammation (E. Cenko et al. 2021). Acute myocardial injury (AMI) was detected in 15.8% of 110 patients, half of whom had high troponin T levels that were 5 times higher than normal. Patients with AMI were older and more likely to require hospitalization in the intensive care unit, mechanical ventilation, and treatment with vasoactive drugs. Troponin T levels were associated with disease severity, and 3 deaths occurred in COVID-19 patients with AMI (Jia-Fu Wei, 2020).

Numerous studies have focused on CAD with CHF, but only a few have determined the function of the BHB (Rubens P. et al. 2021). The endothelium, whether it is located in the endocardium, coronary or capillary vessels, is the main barrier against BHB dysfunction (Brutsaert, D.L. 1998; 2003; Smiljic, S. et al. 2017). As for the tight junction proteins, such as connexin-37 between endothelium and endothelium, connexin-43 between endothelium and myocyte, myocyte and other myocyte, and mitochondria (mito)-myocyte, they are primary connexins (Dbouk, H.A. et al. 2009; Boengler, K. et al. 2017). In this context, researchers have begun to explore that it is important to determine the mechanism of leakage of BHB if they are involved in various diseases, including viral infections, including COVID-19, which infect vital organs such as the heart (Rubens, P. et al. 2021; Adeghate, E.A. et al. 2021; Bader, F. et al. 2021; Liu, J. et al. 2021; Mehra, M.R. et al. 2020; Shchendrygina, A. et al. 2021; Abbasi, J. 2021).

Indeed, remodeling by its nature involves the synthesis and degradation of the extracellular matrix (ECM). Thus, matrix metalloproteinases (MMPs) play a significant role in vascular leakage and interstitial edema (Bauer, A.T. et al. 2010, Rosenberg, G.A. et al. 2007). The basement membrane between the endothelium and muscles contains ECM, encompassing latent MMPs and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)/nitric oxide; NO in the form of a triple complex.

However, oxidative stress during IHD activates MMPs and inactivates TIMP through peroxynitrite and nitration of tyrosine/arginine (Hunt, M.J. et al. 2007). Disruption of the endothelial-myocyte (E-M), myocyte-myocyte (M-M), and mitochondria (mito)-myocyte junctions are signs of heart failure (Zima, A.V. et al. 2013; Pabbidi, M.R. et al. 2013; Rodriguez, W.E. et al. 2008).

In our study, we investigated the mechanism of myocardial damage in patients with IHD combined with COVID-19. According to Rubens P. et al. 2021, connexin-43, which connects myocytes and mitochondria (mito)-cardiomyocytes, and connexin-37 connects endothelial-cardiomyocytes. The role of MMPs in the degradation of connexins leading to cardiac dysfunction remains unclear when E-M, M-M, and mito-cardiomyocyte junctions are disrupted. We expanded on the hypothesis of Rubens P. et al. 2021, suggesting that stimulation of AT2 receptors by SARS-CoV-2 also contributes to leukocyte-dependent release of MMPs (including matrix metalloproteinase I and others), leading to disruption of the spatial configuration of the C-terminal tail and N-terminal domain of connexin-43 and connexin-37. COVID-19 through AT2 receptors also activates leukocyte-dependent release of MMP9, causing dysfunction of connexin proteins through the expression of A2A and A2B receptors, which are associated with G α s and mediate adenylyl cyclase activation, leading to increased levels of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) – one of the intracellular secretory stimulators. Elevated cAMP levels lead to the release of a large amount of isotonic fluid with low protein content and high concentrations of sodium, potassium, chloride, and bicarbonate into the interstitium. The presence of increased cAMP leads to the inactivation of connexins (by disrupting the spatial conformation of connexins 37 and 43) and dysfunction of E-M and M-M gap junctions. Loss of bicarbonate and potassium leads to the development of metabolic acidosis and hypokalemia (Haskó G. et al. 2016). Adenosine receptors A1 and A3 are associated with G α i, which inhibits adenylyl cyclase activity. In addition, A1 receptors are associated with G α o, which mediates adenosine inhibition of calcium conductivity. Meanwhile, A2B and A3 receptors are associated with G α q and stimulate phospholipase activity. The extracellular concentration of

adenosine near normal cells is approximately 300 nM. However, in response to cell damage (e.g., in inflamed or ischemic tissues), the concentration of adenosine quickly increases to 600-1200 nM. Thus, in response to stress or injury, adenosine mostly exhibits cytoprotective action, protecting tissues from damage in cases of hypoxia, ischemia, or seizures. Activation of A2A receptors elicits a wide range of responses that can generally be classified as anti-inflammatory (Haskó G. et al. 2004).

Although randomized clinical trials are needed to verify potential treatment methods including Sulodexide (S), when the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Sulodexide will be fully understood, to determine an effective and safe therapeutic regimen for patient treatment, we decided to study the potential mechanism(s) in patients with the anticipation of any benefits, if any, regarding reprofiling S in the treatment of viral infections such as COVID-19 (Alejandro Gonzalez-Ochoa et al. 2020; Sam Schulman, Job Harenberg 2021). Sulodexide is a highly purified mixture of glycosaminoglycan consisting of fast-acting heparin and dermatan sulfate, which has a positive impact on the fibrinolytic system, platelets, endothelial cells, and inflammation (Sadykov D.V. 2008). The endothelial protection of sulodexide includes an influence on the glycocalyx and endothelial cells. The glycocalyx is a thin layer consisting of proteoglycans, glycosaminoglycans, and glycoproteins that covers the endothelium of all blood vessels and performs several important physiological functions (Shen D. et al. 2019 Dogné S, 2018) and its disruption can worsen endothelial function (Lasierra-Cirujeda et. all 2010). Endothelial glycocalyx is damaged in acute respiratory distress syndrome induced by endotoxemia in mice. Protection against endothelial damage by accelerating glycocalyx synthesis weakens glycocalyx damage, reduces the level of IL-6, and improves survival in animal models (Lauver DA. et al. 2006). Sulodexide inhibits disruption of glycocalyx permeability and oxidative stress in experimental ischemia-reperfusion injury (Femiano F. et al. 2008). In cultured endothelial cells, sulodexide restores the glycocalyx barrier (Bilinska M. et al. 2009). In a model of balloon-induced injury to the carotid artery in rats, intraperitoneal injections of sulodexide restore the endothelial glycocalyx, increase the

level of endothelial nitric oxide synthase, attenuate endothelial hyperplasia, and suppress platelet aggregation, decrease the expression of CD31 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), normalize the level of osteopontin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and prevent inflammatory infiltration of the vessel wall CD68 (Li T. et al. 2017). In patients with diabetes with reduced endothelial glycocalyx thickness, oral administration of sulodexide has been shown to restore glycocalyx thickness (Broekhuisen LN. et al. 2014). In cultured endothelial cells exposed to high glucose concentrations, sulodexide suppresses the inflammatory phenotype by reducing levels of reactive oxygen species (ROS), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and interleukin-6 (IL-6), as well as increasing the rate of wound layer cell repair (Ciszewicz M, et al. 2009). Similar studies on experimental aging human endothelial cells have shown that sulodexide reduces age-related changes (Suminska-Jasinska K. et al. 2011). Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats, while in cultured human umbilical vein endothelial cells, sulodexide opposes inflammation and endothelial dysfunction induced by patient serum with progressive chronic venous diseases, metabolic stress (methylglyoxal), or radiation. In these studies, the cytoprotective effects of sulodexide led to a decrease in ROS production, reduced synthesis and release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-18, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), MCP-1, ICAM-1, and DNA damage (Urbanek T. et al. 2016; De Felice F. 2019). Sulodexide also prevents apoptosis of endothelial cells undergoing oxygen-glucose deprivation. This protective effect appears to be mediated by a reduction in oxidative stress (Gabryel B. et al. 2016).

It is known that Sulodexide (S) exhibits antithrombotic effects on platelet aggregation, plasma coagulation, and fibrinolysis. It inhibits platelet aggregation in response to cathepsin G, thrombin, and tissue factor. It counteracts plasma coagulation factors Xa and IIa, thus showing an antithrombin effect similar in vitro to enoxaparin (Rajtar G et al. 1993; Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D. et al. 2009; Cosmi B. et al. 2003). Thrombolytic activity was first demonstrated upon the addition of sulodexide to clots formed 6 hours prior (Barbanti M, et al. 1992)

When administered orally, sulodexide reduces the level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and increases the level of tissue plasminogen activator (tPA) (Mauro M. et al. 1992; Crepaldi G. et al. 1990). The antithrombotic activity of sulodexide when administered orally has been confirmed in clinical studies showing its effectiveness in preventing recurrent venous thromboembolic events (Errichi BM. et al. 2004; Andreozzi GM. et al. 2015).

Sulodexide exhibits anti-inflammatory action: The anti-inflammatory effects of sulodexide have been demonstrated in several *in vitro* studies, animal models, and in humans. Sulodexide acts on the regulatory inflammatory response, reducing such inflammatory mediators as interleukins (IL) IL-6, IL-8, IL-1b, IL-2, IL-10, IL-13, interferon β , macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), granulocyte colony-stimulating factor, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Sulodexide reduces oxidative stress by decreasing reactive oxygen species (ROS) and increasing superoxide dismutase (SOD) activity, as well as reducing matrix metalloproteinase-9 activity, which can cause tissue damage (Mattana P et al. 2012; Mannello F. et al. 2014; Munari ACF. et al. 2015).

Sulodexide is safe: It is noteworthy that sulodexide does not have serious side effects. Long-term treatment (two years) did not show a higher incidence of bleeding than placebo. Additionally, a meta-analysis showed lower cardiovascular and overall mortality compared to comparator drugs: Direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists, aspirin, and placebo (Bikdeli B. et al. 2020; Pompilio G. et al. 2020).

Sulodexide, when used in the early stages of COVID-19, was associated with limiting disease progression, reducing the need for oxygen support and hospitalization (Frati AC, et al. 2021). It is known that Sulodexide inhibits MMP activity, endothelial hyperpermeability, and thus prevents glycocalyx damage (Munari ACF. et al. 2015). The mechanisms of action of Sulodexide or its derivatives are still being developed as they are not fully understood (Salma Charfeddine et al. 2022).

MMPs play a crucial role in tissue damage that occurs during remodeling (Arthur Melkumyants et al. 2022).

Aim: to determine the possibility of correcting the damage to the blood-heart barrier (BHB) as a consequence of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system using sulodexide by assessing intracardiac hemodynamics and microcirculation in patients with coronary artery disease with concomitant COVID-19.

Materials and methods

A prospective study was conducted on 65 patients with coronary artery disease (CAD) and laboratory-confirmed COVID-19 (verified by a positive PCR test for SARS-CoV-2 RNA), with the U07.1 code according to ICD-10. CAD was confirmed based on the criteria of the European Society of Cardiology: previous myocardial infarction, interventional procedures on coronary arteries (stenting or coronary artery bypass grafting), and a positive stress test (exercise stress test or dobutamine stress echocardiography). The study was conducted upon admission of patients to the hospital and 6 months after discharge at the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 and Medbud, a subsidiary of Kyivmiskbud (Kyiv) from December 2019 to December 2022.

Inclusion criteria: age 50-80 years, existing CAD, positive COVID-19 test, heart failure with preserved or slightly reduced ejection fraction (phenotypes B and C, according to the European Society of Cardiology, 2020). Exclusion criteria: acute myocardial infarction, acute bleeding, terminal oncology, severe anemia, pregnancy, lack of informed consent. An allergic reaction was a criterion for discontinuation from the study.

Patients were divided into two groups: Group I (n=35) – patients with CAD combined with COVID-19 who, in addition to standard medical therapy for chronic heart failure (CHF), received sulodexide at a dose of 500 LU twice daily for 6 months after discharge from the hospital; Group II (comparison group, n=30) – patients who received standard medical therapy without additional sulodexide.

The study was approved by the local Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (protocol No. 631 dated 07.12.2022). All patients provided informed consent before partic-

icipating in the study. The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

The investigated groups were similar in age, gender, extent of lung tissue involvement, oxygen saturation level, presence of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and severity of heart failure. The degree of blood pressure elevation did not differ significantly between the groups: stage 1 hypertension was diagnosed in 12 (34%) patients in Group I and 10 (30%) patients in Group II, stage 2 hypertension in 10 (29%) and 8 (27%) patients, stage 3 hypertension in 13 (37%) and 12 (40%) patients, respectively.

The treatment prescribed to the patients did not differ significantly; ACE inhibitors were received by 22 (63%) patients in Group I and 20 (67%) patients in Group II, angiotensin receptor blockers by 13 (37%) and 10 (33%) patients, beta-blockers by 31 (88%) and 24 (80%) patients, antiplatelet agents and statins by 35 (100%) and 30 (100%) patients, respectively. After discharge from the hospital, all patients received antithrombotic agents (new anticoagulants or aspirin) for 30 days as part of the treatment for COVID-19 and prevention of thromboembolic complications.

All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE) using an ultrasound system (HD11XE, Philips, USA; multiphase transducer S4-2 [2-4 MHz]). Cardiac remodeling parameters,

systolic and diastolic left ventricular (LV) function were assessed according to ASE guidelines. LA – left atrium (anterior-posterior dimension, cm); EDV – left ventricular end-diastolic volume, ml; ESV – left ventricular end-systolic volume, ml; LVEF – left ventricular ejection fraction; Left ventricular myocardial mass index, g/m²; RVWT, right ventricular wall thickness (diastolic), ms; RVD, right ventricle diameter (anteroposterior dimension, cm); SBP, systolic pulmonary artery pressure, mm Hg. The state of microvascular blood flow and mechanisms of its regulation were assessed using laser Doppler flowmetry (LDF), LAKK-02 hardware complex, London, UK, according to European guidelines. The following parameters were determined: baseline microvascular blood flow (perfusion index [PI, p.u.] p.u. – perfusion units.) – the average value of microcirculation and functional tests – capillary flow reserve (CFR) [endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms of microcirculatory regulation] (occlusion test [CFR,%]; nitroglycerin iontophoresis [CFRn,%]).

Repeated examination of patients was performed after 6 months of treatment for all patients included in the study. The concentration of C-reactive protein (CRP) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Biomerica reagents (USA). The results of the study

Table 1. Clinical characteristics of patients

| Clinical data | 1 group, n=35 | 2 group, n=30 | p |
|---|------------------|------------------|-------|
| Age, years | 62 (55-69) | 60 (49-67) | 0,083 |
| Males | 24 (69%) | 22 (73%) | 0,062 |
| Proportion of lung damage | | | |
| CT Imaging -1 | 16 (46) | 11 (37) | 0,173 |
| CT-2 | 14 (40) | 16 (53) | 0,081 |
| CT-3 | 5 (14) | 3 (10) | 0,182 |
| The level of saturation | 92±12 | 93±8 | 0,094 |
| Arterial hypertension, % | 35 (100%) | 30 (100%) | 0,072 |
| Myocardial infarction has been suffered. | 15(43) | 9 (30%) | 0,067 |
| Diabetes mellitus | 12(34) | 8 (27) | 0,239 |
| body mass index | 28,9 (25,1-31,8) | 28,2 (24,9-33,9) | 0,175 |
| CHF, NYHA. | | | |
| phenotype B, NYHA 2 FC (functional class) | 23 (65%) | 20 (67%) | 0,064 |
| phenotype C, NYHA 3 FC | 12 (35%) | 10 (33%) | 0,261 |

were entered into an electronic database for statistical processing using the Statistica v. 14.0.0.15 program. In the case of a normal Gaussian distribution, quantitative indicators are presented in the form of M (mean) \pm SD (standard deviation), in the case of a distribution other than normal – in the form of median (Me) and interquartile range [Q25; Q75]. Variables were compared using Fisher or Mann-Whitney tests. Correlation analysis was used to study the relationship between two variables using the Spearman or Pearson correlation coefficient. The statistical significance of differences between qualitative indicators was assessed using the χ^2 criterion. The results were considered reliable if the probability of error was <0.05 , which meets the criteria accepted in biomedical research.

Results

Echocardiography at the time of enrollment in the study revealed that 30 (50%) patients in group I and 14 (47%) patients in group II had reduced LV EF values of 40 to 50%. After 6 months of treatment with sulodexide, a tendency to improve LV systolic function and decrease in LV MMI was noted in patients of group I. There were no significant differences between the groups at the time of enrollment in the study in terms of CFRo and CFRn levels. A repeated study of CFRo activity revealed a significant increase in CFRo and CFRn levels only in group I. In patients of group II, no significant changes in the levels of CFRo and CFRn were found (Table 2).

During the inclusion of patients in the study, an inverse relationship of moderate strength between plasma CRP and CFRo in patients of group I was found ($r=0.52$, $p<0.05$).

After 6 months of treatment, plasma concentrations of CRP significantly decreased: from 17.7

(1.3; 50.1) to 5.7 (1.0; 12.0) mg/l in Group I ($p=0.01$) and from 14.2 (1.2; 27.0) to 4.2 (1.0; 11.0) mg/l in Group II ($p=0.01$). There were no significant correlations between the level of CRP and CFRo after 6 months of treatment. Moderate correlations were observed between CFRo and CFRn with left ventricular systolic function, as well as inverse correlations with the sizes of the left and right ventricles and systolic pressure in the pulmonary artery. There was a tendency towards improvement in the systolic and diastolic function of the left ventricle in the first group, where sulodexide was used, while no significant changes in intracardiac hemodynamics were observed in the second group.

One of the most important indicators that allows us to judge the activity of the L-arginine NO system in improving endothelium-dependent vasodilation and its impact on microcirculation system remodeling is the ratio of CFRo to CFRn (CFRo / CFRn). Upon initial examination of patients, the CFRo / CFRn ratio did not show significant differences. After 6 months of treatment, a significant increase in the CFRo/CFRn ratio was observed only in patients taking sulodexide, while there was no positive dynamics of this ratio in Group II (Figure 1).

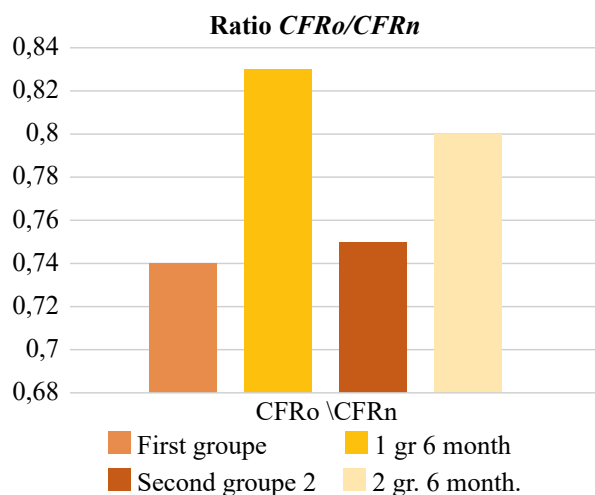
Discussion

Clinical studies have shown that severe cases of COVID-19 lead to significant inflammation and necrosis of cardiomyocytes in the myocardium. The changes triggered by the SARS-CoV-2 virus intervention contribute to significant fibrotic changes (Bader F. et al 2021).

It is known that worsening endothelial function is associated with suppression of the L-arginine NO system, increased concentration of pro-inflam-

Table 2. Dynamics of echocardiography and LVEF in patients with coronary artery disease with concomitant COVID-19

| Data M, Q25-75 | 1 group initially | 1 gr. After 6 months | P | 2 group initially | 2 gr. After 6 months | P |
|--------------------------|-------------------|----------------------|-------|-------------------|----------------------|-------|
| LV EF,% | 49 (40; 56) | 53 (42; 60) * | 0,051 | 48 (41; 62) | 49 (45; 65) | 0,063 |
| LV MMI, g/m ² | 137 (93; 160) | 130 (89; 155)* | 0,054 | 140 (76; 161) | 138 (71; 160) | 0,071 |
| PI, p.u. | 4,11 (2,53; 7,58) | 3,88 (2,28; 7,00) | 0,081 | 4,57 (2,14; 9,24) | 4,45 (2,32; 9,00) | 0,085 |
| CFRo% | 136 (88;189) | 160 (127; 245) | 0,003 | 146 (80; 250) | 164 (75; 304) | 0,059 |
| CFRn%. | 185 (130; 216) | 199 (155; 287) | 0,001 | 193 (124; 242) | 202 (85; 460) | 0,063 |



Group 1: patients with coronary artery disease with concomitant COVID-19 who were administered sulodexide.

Group 2 in patients with coronary artery disease with concomitant COVID-19 who were prescribed standard therapy without sulodexide.

Figure 1: Correlation of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in patients with coronary artery disease with concomitant COVID-19.

matory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1b, IL-2, IL-10, IL-13, TNF-alpha, etc.), increased concentration of MMP-9 and a deficiency of TIMP-1, increased adenylyl cyclase activity, leading to edema and degradation of the intercellular matrix, development of pronounced dilation of the left ventricular cavity, and rapid progression of systolic heart failure. Decreased MMP activity indicates a decrease in the degree of fibrosis. This study demonstrated that additional administration of sulodexide in the comprehensive treatment of patients with ischemic heart disease and preserved or moderately reduced left ventricular ejection fraction who had recovered from COVID-19 led to improvement in endothelial function (enhanced activation of the L-arginine NO system, reduction in pro-inflammatory cytokines, as well as plasma concentrations of MMP-9 and TIMP-1).

According to A. Gonzalez-Ochoa et al. 2020, sulodexide may help restore the integrity of the glycocalyx in venous and arterial endothelium, which can reduce or limit the response to inflammatory molecules. It has an antithrombotic effect, which may help reduce the frequency of thromboembolic complications, which can be beneficial

for these patients. We hypothesize that sulodexide, administered in the early symptomatic stages of COVID-19, will improve clinical outcomes, reduce hospitalizations, and decrease morbidity and mortality in patients with IHD. According to S. Charfeddine et al. 2021, sulodexide in patients with long-term COVID-19 may be an effective means of relieving chest pain, palpitations, fatigue, and neurocognitive disorders associated with endothelial dysfunction. The study by Zudina A.M., 2021 convincingly demonstrated the importance of sulodexide in reducing inflammation, anticoagulant effects, and improving endothelial function (Kryvoschekov E.P. 2022). Sulodexide significantly (by 40%) reduced the number of circulating endothelial cells, potentially indicating its antiviral endothelial-protective properties. It also prevented excessive platelet activation and the formation of erythrocyte sludge according to Arthur Melkumyants, 2022.

Sulodexide improves the condition of the glycocalyx barrier and reduces its damage in COVID-19, reducing the level of thrombomodulin, von Willebrand factor (Gyöző Szolnoky. 2022). Sulodexide, a precursor for the synthesis of glycosaminoglycans (GAGs), may help restore the damaged endothelial glycocalyx and prevent further degradation (J. Gonzalez-Ochoa et al. 2022). Improving the integrity of the glycocalyx not only restores the barrier function of the endothelium but also allows the endothelium to better modulate the production of key inflammatory molecules, such as IL1, IL6, IL8, and TNF, while simultaneously reducing its response to them. The heparin compound adds an $\alpha\beta$ -antithrombotic and profibrinolytic effect, which may be important against the procoagulant state caused by SAR-CoV-2; moreover, it may exert additional anti-inflammatory action. Sulodexide is known for its pleiotropic action and protective effect on the endothelium (Shen D. et al. 2019). It exhibits antithrombotic properties by reducing the level of fibrinogen (Dogné S. et al. 2018; Lauver DA. et al. 2018) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) inhibitor (Dogné S. et al. 2018; Bilinska M, et al. 2003) and is believed to have anti-inflammatory properties (Mauro M. et al. 1993; Femiano F. et al. 2003). In various cardiovascular indications, the use of sulodexide has been associated with a reduced risk of venous thrombo-

embolism, myocardial infarction, cardiovascular mortality, and all-cause mortality (Bilinska M. et al. 2009; Bikdeli B. et al. 2020). Treatment with sulodexide has been associated with a significant increase in CFRo and CFRn, as well as the ratio of CFRo/CFRn, indicating improvement in endothelial function and a slower rate of microcirculatory remodeling (Kryvoschekov E.P. 2022).

According to Rubens P. et al. 2021, activation of MMP-9 induces EMMPRIN (CD147), reduces the level of connexin-37, and causes endothelial endocardial (EE) leakage, and sulodexide mitigates MMP-9 activation, EE leakage, and dysfunction of the muscles of the pulmonary diaphragm. Although MMP-9 degrades collagen/elastin and connexins, collagen metabolism occurs faster compared to elastin or connexins, which in turn are replaced by stiffer collagen (Jiang Q–J. et al. 2018; Rucklidge, G.J. et al. 1993). Therefore, a shift in the collagen/elastin ratio may lead to fibrosis. Increased cardiovascular risk in ischemic heart disease (IHD) essentially linked to fibrosis and MMP-9, which degrades connexins (-37 and -43), causing disconnection of E-E and M-M junctions. Fibrosis caused by collagen degradation by MMP-9 can be reduced by lowering the level of MMP-9. Although sulodexide reduces the level of MMP-9, the mechanism of this effect is unknown. In our opinion, adenosine receptor expression is involved here, so it is necessary to determine whether MMP-9 activation reduces the level of connexin-43 and causes disconnection of endothelial-myocyte (E-M) and myocyte-myocyte (M-M) junctions, and whether sulodexide mitigates them. Connexins in myocytes are important for proper mitochondrial functioning (Rottlaender D. et al. 2012; Boengler, K. et al. 2012).

Elevated levels of mitochondrial MMP-9 disrupt connexin-43, leading to the disconnection of mitochondria and myocytes. In patients with ischemic heart disease and heart failure, there is a disruption in the regulation of mitochondrial fusion and fission (Givvimani, S. et al. 2014; Givvimani S. 2012). The dynamic process of myocyte contraction and relaxation is synchronized with mitochondrial fusion and fission, as mitochondria make a significant contribution to calcium balance and energy production in myocytes (Zima, A.V. et al.

2013). There is a decrease in the Mfn2/Drp1 ratio (Mfn2; mitofusin 2, a mitochondrial fusion protein/Drp1; dynamin-related protein, a mitochondrial fission protein), indicating abnormal predominance of fission over fusion, leading to abnormal mitophagy (Givvimani, S. et al. 2012).

Altered mitochondrial dynamics due to decreased Mfn2/Drp1 ratio result in desynchronization. Sulodexide may mitigate the disconnection of junctional connections between mitochondria and cardiomyocytes, supporting mitochondrial dynamics (Mfn2/Drp1 ratio) and inhibiting connexin degradation mediated by MMP-9. Our study suggests that sulodexide reduces the induction of proteolytic and mitochondrial oxidative stress (Salma Charfeddine. 2022).

Thus, remodeling of the blood-heart barrier (BHB) involves: worsening of endothelial function, degradation of the extracellular matrix (ECM) through hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, activation of matrix metalloproteinases, adenylyl cyclase system, which play a significant role in vascular leakage and interstitial edema (Bauer, A.T. et al. 2010, Rosenberg, G.A. et al. 2007), and disrupt junctional connections between endothelial-myocyte (E-M), myocyte-myocyte (M-M), and mitochondria (mito)-myocyte, which are signs of prolonged heart failure (Zima, A.V. et al. 2013; Pabbidi, M.R. et al. 2013; Rodriguez, W.E. et al. 2008) in patients with CAD in combination with COVID-19. Correction of this condition should be carried out using endothelioprotectors such as statins, beta-blockers, ACE inhibitors (angiotensin receptor blockers), antithrombotic agents in combination with sulodexide.

Conclusion

The results obtained confirm the improvement of microcirculation, as well as the tendency to improve systolic function and left ventricular myocardial mass index after 6 months of sulodexide treatment in patients with CAD with preserved and moderately reduced LVEF who have had COVID-19. The described effects of improving endothelial function, as well as improving the state of the hematocardial barrier through the use of sulodexide, make it possible to recommend the use of this drug in this category of patients to reduce the negative impact of COVID-19 on the cardiovascular system.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. All authors have read the manuscript and agreed to its publication

Conflict of interest

There were no conflicts of interest during the conduct of the study.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0001-9697-4421](https://orcid.org/0000-0001-9697-4421) (A,F) Netiazhenko

Vasyl

[0000-0002-8783-3819](https://orcid.org/0000-0002-8783-3819) (A, B, C, D) Mostovyi Serhii

[0000-0003-3759-6699](https://orcid.org/0000-0003-3759-6699) (A,E,F) Mikhaliev Kyrylo

[0009-0007-8839-4268](https://orcid.org/0009-0007-8839-4268) (B, C) Safonova Olga
A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

Ю.С. Рудик, д.м.н., С.М. Пивовар, к.м.н. COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі – серцева недостатність. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 4 (497), 2021 р.

Abbasi, J. Researchers Investigate What COVID-19 Does to the Heart. *JAMA* 2021, 325, 808. doi:10.1001/jama.2021.0107

Adeghate, E.A.; Eid, N.; Singh, J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: A short review. *Heart Fail. Rev.* 2021, 26, 363–369. doi: 10.1007/s10741-020-10037-x.

Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, Jeske W, Cunanan J, et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15: 501-511.

Alejandro Gonzalez-Ochoa, Ana Hernandez, Joseph Raffetto Sulodexide in the Treatment of Early Stages of COVID-19. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders Abstracts* 539. Volume 9, Number 2 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.12.012>

Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The sulodexide in secondary prevention of recurrent deepvenous thrombosis (SURVET) study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2015; 139: 1891-1897. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.

Arthur Melkumyants 1,2,* , Lyudmila Buryachkovskaya 1, Nikita Lomakin 3, Olga Antonova 1, Julia Docenko 1, Vladimir Ermishkin 1 and Victor Serebruany. Effect of Sulodexide on Circulating Blood Cells in Patients with Mild COVID-19. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1995. doi.org/10.3390/jcm11071995

Bader, F.; Manla, Y.; Atallah, B.; Starling, R.C. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail. Rev.* 2021, 26, 1–10. doi: 10.1007/s10741-020-10008-2.

Barbanti M, Guizzard S, Calanni F, Marchi E, Babbini M. Anti- thrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res.* 1992; 92: 179-184. DOI: 10.1007/BF02591420

Bauer, A.T.; Bürgers, H.F.; Rabie, T.; Marti, H.H. Matrix metalloproteinase-9 mediates hypoxia-induced vascular leakage in the brain via tight junction rearrangement. *J. Cerebral Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cerebral Blood Flow Metab.* 2010, 30, 837–848. doi: 10.1038/jcbfm.2009.248.

Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, Parikh SA, Andreozzi GM, Desai NR, et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials. *Semin Thromb Hemost.* (2020) 46:908–18. doi: 10.1055/s-0040-1716874

Bilinska M, Wolszakiewicz J, Duda M, Janas J, Beresewicz A, Piotrowicz R. Antioxidative activity of sulodexide, a glycosaminoglycan, in patients with stable coronary artery disease: a pilot study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* déc. (2009) 15:CR618–623.

Boengler, K.; Ruiz-Meana, M.; Gent, S.; Ungefug, E.; Soetkamp, D.; Miro-Casas, E.; Cabestrero, A.; Fernandez-Sanz, C.; Semenzato, M.; Di Lisa, F.; et al. Mitochondrial connexin 43 impacts on respiratory complex I activity and mitochondrial oxygen consumption. *J. Cell. Mol. Med.* 2012, 16, 1649–1655. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01516.x

Boengler, K.; Schulz, R. Connexin 43 and Mitochondria in Cardiovascular Health and Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 982, 227–246. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_12

Broekhuis LN, Lemkes BA, Monij HL, Meuwese MC, Verberne H, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2014; 53: 2646-2655. DOI: 10.1007/s00125-010-1910-x

Brutsaert, D.L. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiol. Rev.* 2003, 83, 59–115. doi: 10.1152/physrev.00017.2002.

Brutsaert, D.L.; Fransen, P.; Andries, L.J.; De Keulenaer, G.; Sys, S.U. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc. Res.* 1998, 38, 281–290. DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00044-3

Çalışkan M., Baycan Ö.F., Çelik F.B. et al. Coronary microvascular dysfunction is common in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Microcirculation.* 2022;29(4-5):e12757. doi: 10.1111/micc.12757.

Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res.* 2009;153: 118-123. DOI: 10.1016/j.trsl.2008.12.007

Cosmi B, Cini M, Legnani C, Pancani E, Calanni F, et. al. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulphate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res.* 2003; 109: 333- 339. DOI: 10.1016/s0049-3848(03)00246-9

Crepaldi G, Fellin R, Calabro A, Rossi A, Ventura A, et. al. Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use. *Atherosclerosis.* 1990; 81: 233-243. DOI: 10.1016/0021-9150(90)90071-p

Cruz Rodriguez, J.B.; Lange, R.A.; Mukherjee, D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: A contemporary review. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* 2020, 68, 1334–1340. DOI: 10.1136/jim-2020-001592

Dbouk, H.A.; Mroue, R.M.; El-Sabban, M.E.; Talhouk, R.S. Connexins: A myriad of functions extending beyond assembly of gap junction channels. *Cell Commun. Signal. CCS* 2009, 7, 4. doi.org/10.1186/1478-811X-7-4

De Felice F, Megiorni F, Pietrantonio I, Tini P, Lessiani G, et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23: 2669-2680. DOI: 10.26355/eurev_201903_17415

Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2018) 38:1427– 39. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839

Edina Cenko*, Lina Badimon, Raffaele Bugiardini. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. Received 22 May 2020; editorial decision 8 September 2021; accepted 10 September 2021 *Cardiovascular Research* (2021) 00, 1–25 REVIEW doi:10.1093/cvr/cvab298

Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R, Ricci A, et al. Prevention of recurrent Deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology.* 2004; 55: 243-249. DOI: 10.1177/000331970405500302

Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol.* (2003) 42:394–7. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01853.x

Frati AC, Flores SO, Lecuona NE, Bautista MA. Could sulodexide be helpful in COVID-19?. *Ann Cardiol Vasc Med.* 2021; 4(1); 1040.

Fullerton A., Stücker M., Wilhelm K.P. et al. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRE-LADO European community project. *Contact Dermatitis.* 2002;46(3):129-140. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460301.x.

Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowski D, et al. Superoxide dismutase-1 and glutathione-peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res.* 2016; 103: 26-35. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.10.001

Givvimani, S.; Munjal, C.; Tyagi, N.; Sen, U.; Metreveli, N.; Tyagi, S.C. Mitochondrial division/mitophagy inhibitor (Mdivi) Ameliorates Pressure Overload Induced Heart Failure. *PLoS ONE* 2012, 7, e32388. DOI: 10.1371/journal.pone.0032388

Givvimani, S.; Pushpakumar, S.; Veeranki, S.; Tyagi, S.C. Dysregulation of Mfn2 and Drp-1 proteins in heart failure. *Can. J. Physiol. Pharm. Ther.* 2014, 92, 583–591. doi: 10.1139/cjpp-2014-0060

Haskó G. et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases (англ.) // *Nature reviews. Drug discovery* : журнал. — 2016. — 21 December (vol. 7, iss.9). — P.759770. — ISSN 14741776. — doi:10.1038/nrd2638.

Haskó, G (January 2004). “Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity”. *Trends in Immunology.* 25 (1): 33–39. DOI:10.1016/j.it.2003.11.003. PMID 14698282.

Hunt, M.J.; Aru, G.M.; Hayden, M.R.; Moore, C.K.; Hoit, B.D.; Tyagi, S.C. Induction of oxidative stress and disintegrin metalloproteinase in human heart end-stage failure. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* 2002, 283, L239–L245. DOI: 10.1152/ajplung.00001.2002

- J. Gonzalez-Ochoa MD, Joseph D. Raffetto MD; Ana G. Hernández MD, Nestor Zavala MD, Obed Gutiérrez MD, Arturo Vargas, MD, Jorge Loustaunau MD. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomised controlled trial. *Alejandro medRxiv preprint this version posted December 7, 2020.* doi.org/10.1101/2020.12.04.20242073
- Jiang Q-J, Bai J, Jin J, Shi J, Qu L. Sulodexide for secondary prevention of recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* (2018) 9:876. doi:10.3389/fphar.2018.00876
- Karahan S., Aydin K., Cetinkaya A., Sirakaya H.A. Nailfold Videocapillaroscopy in Patients with COVID-19-associated Pneumonia in Intensive Care Units. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(4):455-460. doi: 10.29271/jcpsp.2022.04.455.
- Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med.* (2010) 1:105–15. doi: 10.2147/JBM.S10558
- Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev.* (2006) 24:214–26. doi: 10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x
- Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury in carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8: 91350-91361.
- Liu, J.; Deswal, A.; Khalid, U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021, 36, 234–240. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000832
- Malahfji M., Crudo V., Ahmed A.I. et al. Coronary microvascular dysfunction and COVID-19: implications for long COVID patients. *J Natalello G., De Luca G., Gigante L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. Microvasc Res.* 2021;133:104071. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104071.
- Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12: 173-185. DOI: 10.2174/1570161111666131126144025
- Mattana P, Mannello F, Ferrari P, Agus GB. Vascular pathologies and inflammation: the anti-inflammatory properties of sulodexide. *J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 19: 1-7.
- Mauro M, Ferrero G, Palmieri G. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double blind, crossover, placebo controlled study. *Curr Ther Res.* 1992; 51: 342-350.
- Mauro M, Palmieri GC, Palazzini E, Barbanti M, Calanni Rindina F, Milani MR. Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers. A placebo-controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr Med Res Opin.* (1993) 13:87–95. doi: 10.1185/03007999309111537
- Mehra, M.R.; Ruschitzka, F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail.* 2020, 8, 512–514. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.004
- Mondini L., Confalonieri P., Pozzan R. et al. Microvascular Alteration in COVID-19 Documented by Nailfold Capillaroscopy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1905. doi: 10.3390/diagnostics13111905.
- Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diag.* 2015; 3: 203. DOI:10.4172/2329-9517.1000203
- Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, Palareti G. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a Bayesian network meta-analysis. *TH Open.* 2020; 4: e80- e93. DOI: 10.1055/s-0040-1709731
- Rajtar G, Marchi E, De Gaetano G, Cerletti C. Effects of glycosaminoglycans on platelet and leukocyte function: role of N-sulfation. *Biochem Pharmacol.* 1993; 46: 958-960.
- Rodriguez, W.E.; Sen, U.; Tyagi, N.; Kumar, M.; Carneal, G.; Aggrawal, D.; Newsome, J.; Tyagi, S.C. PPAR gamma agonist normalizes glomerular filtration rate, tissue levels of homocysteine, and attenuates endothelial-myocyte uncoupling in alloxan induced diabetic mice. *Int. J. Biol. Sci.* 2008, 4, 236–244. DOI: 10.7150/ijbs.4.236
- Rola P., Włodarczak A., Włodarczak S. et al. Invasive assessment of coronary microvascular dysfunction in patients with long COVID: Outcomes of a pilot study. *Kardiologia Pol.* 2022;80(12):1252-1255. doi: 10.33963/KP.a2022.0239.
- Rosenberg, G.A.; Yang, Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metallo-proteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg. Focus* 2007, 22, E4. DOI: 10.3171/foc.2007.22.5.5
- Rottlaender, D.; Boengler, K.; Wolny, M.; Michels, G.; Endres-Becker, J.; Motloch, L.J.; Schwaiger, A.; Buechert, A.; Schulz, R.; Heusch, G.; et al. Connexin 43 acts as a cytoprotective mediator of signal transduction by stimulating mitochondrial K(ATP) channels in mouse cardiomyocytes. *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 47–48. DOI: 10.1172/JCI67553
- Rubens P. Homme †, Akash K. George †, Mahavir Singh *, †, Irina Smolenkova, Yuting Zheng, Sathnur Pushpakumar and Suresh C. Tyagi. Mechanism of Blood-Heart-Barrier Leakage: Implications for COVID-19 Induced Cardiovascular Injury *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13546. https://doi.org/10.3390/ijms222413546
- Rucklidge, G.J.; Milne, G.; McGaw, B.A.; Milne, E.; Robins, S.P. Turnover rates of different collagen types measured by isotope ratio mass spectrometry. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Gen. Subj.* 1992, 1156, 57–61. doi.org/10.1016/0304-4165(92)90095-C

S. Charfeddine^{1,2,*}, H. Ibn Hadjamor^{3,4}, S. Torjmen^{1,2}. Sulodexide in the treatment of patients with long COVID 19 symptoms and endothelial dysfunction: The results of TUN-EndCOV study. *Archives of Cardiovascular Disease Supplements* 14 (2022) 125–135 (329).

Sabioni L., De Lorenzo A., Castro-Faria-Neto H.C. et al. Long-term assessment of systemic microcirculatory function and plasma cytokines after coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Braz J Infect Dis.* 2023;27(1):102719. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102719.

Sabioni L., De Lorenzo A., Lamas C. et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res.* 2021;134:104119. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104119.

Sadchikov D.V., Dolmatova S.A., Vartanyan T.S. Influence of unfractionated heparin and sulodexide on the state of haemostasis system in patients operated on malignant neoplasms of gastrointestinal tract. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2008;4(3):46-51. Access mode: http://ssmj.ru/system/files/2008_03_046_051.pdf.

Salma Charfeddine Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:866113. May 2022 | Volume 9 | Article 866113. doi: 10.3389/fcvm.2022.866113

Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant treatment of COVID-19 as early as possible – Sulodexide and perspectives. *Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1055/a-1477-3569

Sen, U.; Tyagi, N.; Moshal, K.S.; Kartha, G.K.; Rosenberger, R.; Henderson, B.C.; Joshua, I.G.; Tyagi, S.C. Cardiac Synchronous and Dys-synchronous Remodeling in Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2007, 9, 971–978. DOI: 10.1089/ars.2007.1597

Shchendrygina, A.; Nagel, E.; Puntmann, V.O.; Valbuena-Lopez, S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev. Cardiovasc.* 2021, 19, 5–14. DOI: 10.1080/14779072.2021.1844005

Shen D, Chen R, Zhang L, Rao Z, Ruan Y, Li L, et al. Sulodexide attenuates endoplasmic reticulum stress induced by myocardial ischaemia/reperfusion by activating the PI3K/Akt pathway. *J Cell Mol Med.* (2019) 23:5063– 75. doi: 10.1111/jcmm.14367

Shen D, Chen R, Zhang L, Rao Z, Ruan Y, Li L, et al. Sulodexide attenuates endoplasmic reticulum stress induced by myocardial ischaemia/reperfusion by activating the PI3K/Akt pathway. *JCell Mol Med.* (2019) 23:5063– 75. doi: 10.1111/jcmm.14367

Smiljic, S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina* 2017, 53, 295–302. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104119

Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mikstaki A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17: 222-226. DOI: 10.12659/msm.881719

Urbanek T, Kransinski Z, Suminska-Jasinska K, Baum E, Borej- Nowicka G, et al. Sulodexide reduces inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol.* 2016; 35: 140-147.

Wei J-F, Huang F-Y, Xiong T-Y et al (2020) Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prog- nosis. *Heart.* <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317007> doi: 10.1136/heartjnl-2020-317025

Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.

Zima, A.V.; Pabbidi, M.R.; Lipsius, S.L.; Blatter, L.A. Effects of mitochondrial uncoupling on Ca²⁺ signaling during excitation- contraction coupling in atrial myocytes. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2013, 304, H983–H993. doi: 10.1152/ajpheart.00932.2012

Корекція ураження гематокардіального бар'єру, як впливу вірусу SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19

Нетяженко Василь Захарович¹, Мостовий Сергій², Міхалєв Кирило³, Сафонова Ольга⁴

¹ доктор медичних наук, член-кор. НАМНУ, професор, зав каф. Пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

² кандидат медичних наук, лікар кардіолог Медичного центру ДП МЕДБУД, м. Київ, Україна

³ кандидат медичних наук, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ), Україна

⁴ лікар УЗД, Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 18» (Київ), Україна.

Address for correspondence:

Сергій Мостовий

E-mail: semostowoy@ukr.net

Анотація: ураження гематокардіального бар'єру (ГКБ), порушення ендотеліальної функції є характерною ознакою застійної серцевої недостатності (СН), основною причиною смертей людей похилого віку з ІХС, спровокованих новими варіантами коронавірусу (SARS-CoV-2), але механізм цього явища залишається нез'ясованим. Метою цього проекту є визначення механізму ураження ГКБ при ІХС із застійною СН із розвитком в них COVID-19, а також можливість його корекції при використанні сулодексиду. Ендотелій ендокарда (ЕЕ) є бар'єром, що перешкоджає витоку крові з ендокарда в інтерстицій; однак цей бар'єр порушується під час перебігу COVID-19 у хворих на ІХС. Попередні дослідження показали, що одним із патофізіологічних механізмів є активація матриксних металопротеїназ (ММП) при ІХС із ХСН. ММП-9 деградує коннексини, що призводить до дисфункції ЕЕ. В одному дослідженні [Rubens P. et al. 2021] виявлено юстакринне з'єднання ЕЕ з мітоцитами і мітохондріями (Міто), але як цей працює, досі залишається відкритим питанням. Матеріали та методи. Було обстежено 65 хворих на ІХС з діагнозом COVID-19. Хворі були розподілені на дві групи: I група (n=35) – пацієнти, які протягом 6 міс. на тлі стандартної терапії ІХС приймали сулодексид у дозі 500 ЛО x 2р/добу; II група (n=30) – хворі без сулодексиду. Проводили ехокардіографію і лазерну доплерівську флоуметрію на початку дослідження і через 6 місяців. При проведенні ехокардіографії на момент включення в дослідження було виявлено, що 30 (50%) пацієнтів I групи і 14 (47%) хворих II групи мали знижені значення ФВ ЛШ від 40 до 50%. Через 6 міс. лікування сулодексидом була відзначена тенденція до поліпшення показника систолічної функції ЛШ, а також зменшення ІММЛШ у хворих I групи. За рівнем резерву капілярного кровотока оклюзійної проби (РККо) і резерву капілярного кровотока нітрогліцеринової проби (РККн) відмінностей між групами під час включення в дослідження не було. Повторне дослідження після 6 місяців прийому сулодексиду на тлі стандартної терапії виявило значуще збільшення рівня РККо і РККн тільки в I групі. У хворих II групи істотної зміни РККо і РККн виявлено не було. Виявлено зворотну залежність між рівнем СРБ і РККо у хворих I групи ($r=0,52$, $p<0,05$). Через 6 міс. лікування плазмові концентрації СРБ істотно знизилися: з 17,7 [1,3; 50,1] до 5,7 [1,0; 12,0] мг/л у I групі ($p=0,01$) і з 14,2 [1,2; 27,0] до 4,2 [1,0; 11,0] мг/л у II групі ($p=0,01$). Достовірних взаємозв'язків між рівнем СРБ і РККо через 6 міс. лікування виявлено не було. Відмічено взаємозв'язки показників РККо і РККн

з систолічною функцією лівого шлуночку, а також зворотні залежності з розмірами лівого та правого шлуночку і систолічним тиском в легеневій артерії. Виявлена тенденція до поліпшення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка в першій групі, де був використаний сулодексид, в другій групі істотних змін показників ЕхоКГ не було відмічено. При первинному обстеженні пацієнтів співвідношення РККо/РККн не мало значущих відмінностей. Через 6 міс. лікування спостерігалось істотне збільшення співвідношення РККо/РККн тільки в пацієнтів, які приймали сулодексид, позитивної динаміки цього співвідношення в II групі не спостерігалось. Результати свідчать про те, що активація ММП-9, ендотеліальне ураження, ендотеліально-міоцитарне (Е-М) роз'єднання і мітохондріально-міоцитарне роз'єднання при (хронічній серцевій недостатності) ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 були виявлені в значній мірі; однак лікування сулодексидом (С) успішно пом'якшило деструктивні зміни стану серця при ІХС із ХСН. Отримані результати мають безпосереднє відношення до гами кардіологічних проявів та фенотипів, що виникають внаслідок ускладнень COVID-19 у людей із ІХС. Висновок. Отримані результати підтверджують покращення стану мікроциркуляції, а також тенденцію до покращення систолічної функції та індексу маси міокарда лівого шлуночка через 6 місяців лікування сулодексидом у хворих на ІХС зі збереженою та помірно зниженою ФВ ЛШ, які перенесли COVID-19. Описані ефекти покращення ендотеліальної функції, а також покращення стану гематокардіального бар'єру завдяки використанню сулодексида дають змогу рекомендувати використання цього препарату в категорії хворих ІХС із ХСН для зменшення негативного впливу COVID-19 на серцево-судинну систему.

Ключові слова: Ішемічна хвороба серця, COVID-19, ендотелій, хронічна серцева недостатність, сулодексид.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.831-001-073.7-092.9:611.81**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.108-113](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.108-113)**

Received: June 26, 2024

Accepted: September 09, 2024

Rat hippocampus structures after experimental traumatic brain injury and GABA-benzodiazepine receptor complex modulators administration

Shemet Yaroslav, Likhodiievskiy Volodymyr

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Shemet Yaroslav

E-mail: yarshem24@gmail.com

+380932997712

Abstract: the global incidence of traumatic brain injury remains high and long-lasting consequences of such injury brings both medical and social burden on public health. Such comorbidity among others includes early and late post-traumatic epilepsy, post-traumatic stress disorder and depression and anxiety, cognitive impairments often require prolonged treatment. The incidence of such negative outcomes of traumatic brain injury is extremely high among deployed military personnel and war-affected civilians. All of the facts that mentioned above require the development of new strategies, including novel drug designing to provide complex treatment and overcome existing difficulties in rehabilitation after traumatic brain injury. The aim of the study was to evaluate the effect of GABA-benzodiazepine receptor complex modulators on rat hippocampus zones after traumatic brain injury. The experiment was carried out on male Wistar rats. To obtain traumatic brain injury we used a modified weight drop model. Rats were divided to intact, placebo (received placebo treatment), MPTD-01 (treated with 4-(4'-Methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2,3-benzodiazepin-1-one; intraperitoneally, 5 mg/kg once a day) and BS 34-20 (treated with 6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-a][2,3]benzodiazepine; intraperitoneally, 5 mg/kg once a day) groups. The light microscopy with hematoxylin and eosin staining was performed on 3, 7, 14, 21 days after injury. Hippocampus CA1, CA3 zones and dentate gyrus were studied. Unlike the placebo group, the MPTD-01 and BS 34-20 experimental groups demonstrated a smoothing of the swelling phase and its reduction, a shift in the time phase of cellular reactions to a later time. In the BS 34-20 group, minimal edema and more complete restoration of the structure of the hippocampus was observed on the 21st day of the experiment. Even though the studied structures of the hippocampus were not directly traumatized during the performance of the TBI model, they also undergo remodeling according to the revealed patterns. Such remodeling consists in the sequential change of the swelling phase by the phase of cellular reactions followed by the recovery phase. As it was shown in current study, the use of MPTD-01 and BS 34-20 in rats after a moderate traumatic brain injury leads to a time shift and smoothing of the edema phase. The possible explanation of the studied drugs action is excitotoxicity reduction what results in less pronounced secondary alteration. Tested novel hydrogenated benzodiazepines can be considered as promising drugs for neurodegeneration prevention after mild traumatic brain injuries, but their effect on glia activation and other phases of inflammatory cascade both with neuron and gliocyte ultrastructure still need to be investigated.

Keywords: [Brain Injuries, Traumatic](#); [Benzodiazepines](#); [Drug Design](#); [CA1 Region, Hippocampal](#); [Dentate Gyrus](#)

Introduction

Following epidemiological studies published between 2015 and 2020, the age-adjusted incidence of all severities of TBI was between 476 per 100000 individuals in South Korea (Kim et al., 2020) to 787 per 100 000 individuals in the USA. (Taylor, Bell, Breiding & Xu, 2017).

In 2016 Institute for Health Metrics and Evaluation (global Disease burden metrics) reported that TBI was a cause of 8.1 million YLDs (Years of healthy life lost due to disability). As for war-related TBI, the U.S. Armed Forces Health Monitoring Centre reported that 375,230 U.S. servicemen suffered from TBI from 2000 to 2016 (Wojcik, Stein, Bagg, Humphrey & Orosco, 2010).

According to epidemiological studies, in general, the incidence of TBI among soldiers who participated in Operation Iraqi Freedom (OIF), Operation Enduring Freedom (OEF), and Operation New Dawn (OND) deployment reached 15.2–22.8% (Wojcik et al., 2010)

Ukrainian national statistics on TBI epidemiology among military personnel are still unalienable or incomplete due to continued Russian aggression.

The most common short and long-term TBI-associated complications include immediate seizures, early and late post-traumatic epilepsy, cerebrospinal fluid leakage, hydrocephalus, cognitive and memory impairment, post-traumatic stress disorder (PTSD), and injury-related depression (Kaptalan, Andreeva, Stoyanov, Ostapenko & Oliynyk, 2021).

Studies on the epidemiology of late posttraumatic epilepsy demonstrated that patients with mild TBI have an increased probability of late epilepsy onset nearly three times more during the first year after injury and nearly two times more during the next three years. For such patients, standardized incidence ratios are 3,1 (1,0-7,2 95 CI) and 2,1 (1,1-3,8 95% CI). (Annegers & Coan, 2000)

Another wide cohort study showed that patients with mild TBI had significantly (up to 37%) increased risk of affective disorders, especially during the second year (Delmonico et al., 2024)

The last scoping review also stated that long-lasting cognitive impairment including episodic memory impairment can be observed in nearly 55% of the patients after mild TBI during the first year after injury. (McInnes, Friesen, MacKenzie, Westwood & Boe, 2017; Mavroudis et al., 2024)

The hippocampus is considered as a part of the brain that responds to affect, cognitive, and memory functions. Both with this, hippocampus transformation such as hippocampal sclerosis with neuronal cell death and excessive gliosis or mossy proliferation are keystones of epileptogenesis. Prevention of neurodegeneration and epileptogenic brain transformation by decreasing excitotoxic events is a key way of late TBI complications prophylactics (Ostapenko, I. 2022; Ziablitsev, & Khudoley 2020).

Design of novel drugs that can decrease excitotoxicity by increasing or modulation of GABAergic transmission can be a perspective way of treatment.

Aim

The current study aimed to investigate of GABA-benzodiazepine receptor complex modulators (hydrogenated 2,3-benzodiazepines MPTD-01 and BS 34-20) effect on rat hippocampus structures after experimental mild traumatic brain injury. The question of the study was are the hydrogenated 2,3-benzodiazepines MPTD-01 and BS 34-20 prevent neurodegeneration in hippocampus after mild traumatic brain injury?

Materials and methods

The experiment was carried out on 125 male Wistar rats (180-240 g) that were housed in standard conditions, natural light cycle, water and food ad libitum.

We used the modified Marmarou weight drop model to perform mild traumatic brain injury by applying a 66,7 g weight drop from 65 cm on interauricular point at sagittal line. (Nasution et al., 2020).

All the rats were divided to four groups:

Rats from I group rats received no injury or treatment (intact)

Rats from II group received placebo treatment

Rats from III group received MPTD-01 (4-(4'-Methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2,3-benzodiazepin-1-one; intraperitoneally, 5 mg/kg q.d.)

In IV group rats received BS 34-20 (6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-a][2,3]benzodiazepine; intraperitoneally, 5 mg/kg q.d.)

3, 7, 14 and 21 days after injury rats were sacrificed by decapitation under thiopentone overdose. Rat brains were processed for light microscopy. 5-um thick sagittal formalin-fixed paraffin-embedded sections were sliced and stained with hema-

toxyline and eosyne (Mulisch, & Welsch, 2015), observed via MICROMed Evolution ES-4130 light microscope. All obtained photos were processed with ImageJ software (NIH, USA, ver. 1.50), On all slices we defined, studied and described dentate gyrus, CA1 and CA3 hippocampus zones.

All experimental procedures were performed in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on protection of animals used for scientific purposes. We also consider national regulatory act (The law of Ukraine «On protection of animals from cruelty»).

Results

By the 3^d day after injury rats from all experimental groups demonstrated preserved layer structure of hippocampus including dentate gyrus. By this term, we reveal the edematous changes in subgranular layer of dentate gyrus in hippocampus of all experimental groups. Such changes were observed in all experimental groups, but they were more prominent in II (TBI+placebo) group. Such findings were also seen in III experimental group (TBI+MPTD-01) but the degree of their severity was less than in II group. Rats from IV group (TBI+BS 34-20) demonstrated similar in nature but minimal in expression changes.

On the 7th day after injury rats from II (TBI+placebo) group demonstrated signs of oedema in subgranular layer of dentate gyrus. Part of CA3 hippocampus zone that directly contain focus with increased number of small round-shaped cells that have basophilic cytoplasm. The CA1 hippocampus zone contains focus, where typical granular cells are absent, the vast majority of cells have polymorph, polygonal or corrugated shape and basophilic cytoplasm. Such cells are placed in 2-3 rows.

In III experimental group (TBI+MPTD-01) the dentate gyrus composed of light granular cells, with oedema in subgranular layer, The CA3 and CA1 hippocampus zones contain mostly light granular cells that form several layers with few of the pyramid cells with bright basophilic cytoplasm in between other cells.

In the IV experimental group (TBI+BS 34-20) the structure and cell presence of dentate gyrus, CA3 and CA1 hippocampus zones are similar to one in I (intact) group.

By the 14th day in II group (TBI+placebo) The dentate gyrus composed of majorly granular cells,

nearly half of them have basophilic cytoplasm. Edema in subgranular layer is like such in previous term. CA3 hippocampus zone contains both granular and pyramidal cells with basophilic cytoplasm and nuclei with clearly seen nucleoli. CA1 zone contains focus with decreased number of granular cells. Half of them have normal structure and cytoplasm tinctorial properties. The rest of the cells had polygonal or corrugated shape and basophilic cytoplasm.

In III group (TBI+MPTD-01) The dentate gyrus is majorly composed of granular cells and a few pyramidal cells that preserve their structure. CA3 hippocampus zone contains decreased number of granular cells with preserved structure; the CA1 zone contain oval-shaped granular cells with light cytoplasm and nuclei with clearly seen nucleoli, few pyramidal cells with basophilic cytoplasm.

In IV group (TBI+BS 34-20) the dentate gyrus composed of huge amount of small round-shaped granular cells with basophilic cytoplasm. Signs of edema are less prominent than in previous term. CA3 and CA1 hippocampus zones contain granular cells with slightly basophilic cytoplasm. In CA1 zone below cortical impact place granular cells appear corrugated, have basophilic cytoplasm.

By the 21st day in II group (TBI+placebo) Dentate gyrus contain granular cells with signs of pericellular and intracellular edema that majorly present in molecular layer. CA3 and CA1 hippocampus

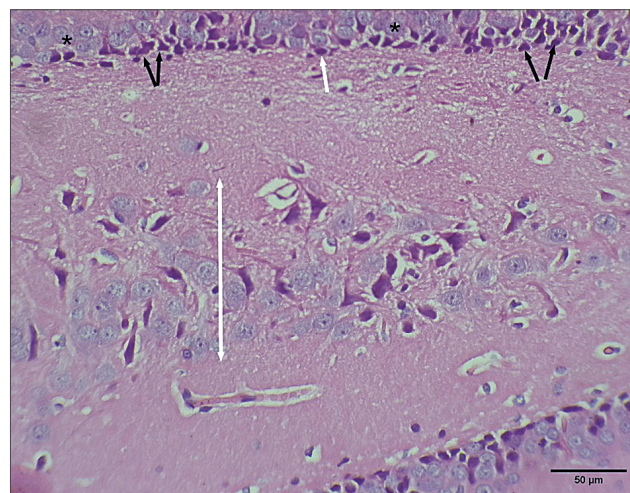


Fig. 1. Dental gyrus and hilus hippocampus zone, BS 34-20 treatment group, 21st day after injury. Scale bars is 50 μm. * – granule neuron; black arrows – pyramidal cells in subgranular layer; white arrow – glia cell; double headed arrow – hilus with granular cells and interneurons

zones contain decreased number of cells, majority of cells are corrugated, wrinkled and have basophilic cytoplasm.

In III group (TBI+MPTD-01) dentate gyrus both with CA3 and CA1 hippocampus zones contain typical cells preserve their quantity, shape and orientation, but nearly all of them have basophilic cytoplasm.

In IV group (TBI+BS 34-20) dentate gyrus, CA3, CA1 hippocampus zones contain both oval-shaped granular cells with narrow light cytoplasm and pyramidal cells with basophilic cytoplasm. In CA1 zone, under the impact zone most cells are pyramidal with basophilic cytoplasm.

Discussion

As we observed, the dentate gyrus structures react to injury as swelling of subgranular layer that was more prominent at 3rd at 7th days after injury and gradually decreased from 14 to 21st day in II (TBI+placebo group). The edema in subgranular zone in both experimental groups are more prominent at 7th and 14th days after injury, with decrease to 21st day. In contrast to II and III groups, rats from IV group demonstrated minimal signs of subgranular layer swelling. The reaction of cells

in dentate gyrus to injury manifests in the form of cytoplasm basophilia that was observed at 14th day in II (TBI+placebo) group; together with decrease in number of cells at 21st in this group it can be considered as sign of apoptosis. In contrast to this, in III (TBI+MPTD-01) group such prominent basophilic strain of granular layer cells observed at 7th day with strain features incomplete recovery at day 14. Rats from IV group demonstrate similar changes with cell incomplete recovery till day 21.

We also observe differences in cell reaction in the CA3 and CA1 hippocampal zone between groups: the peak of reactivity and cell activation in II group (TBI+placebo) is on the 7th and 14th day after injury and appears as hyperstrained basophilic cytoplasm of cells in granular zone. In the III group (TBI+MPTD-01) such neuronal cytoplasm activation was observed only on 21st day after injury, whereas in IV group (TBI+BS 34-20) peak of neuronal cytoplasm hyperactivity was on 14th day and neuronal straining features were restored at day 21. (Tucker, Burke, Fu & McCabe, 2017).

Conclusions

Even though the studied structures of the hippocampus were not directly traumatized during the

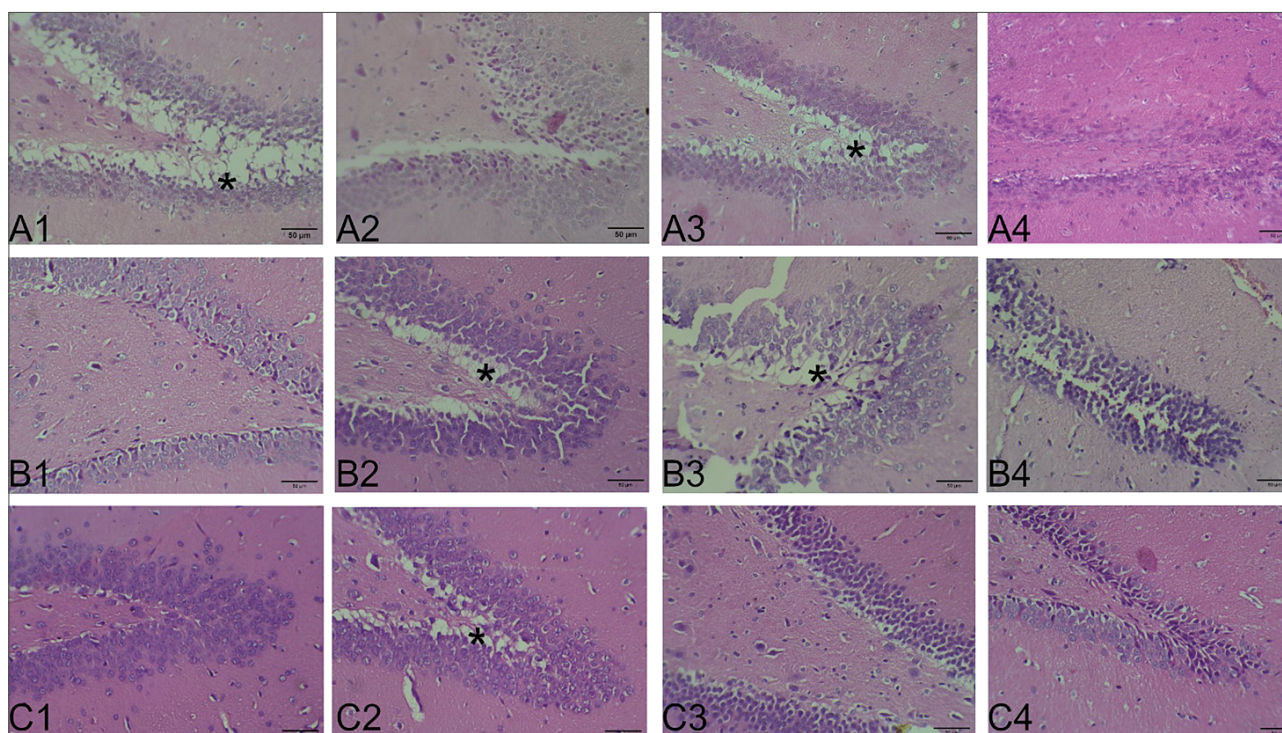


Fig. 2. Dental gyrus hippocampus zone. Prefixes – «A» – placebo treatment group, «B» – MPTD-01 treatment group, «C» – BS 34-20 treatment group; 1, 2, 3, 4 – 3, 7, 14 and 21 days after injury respectively. All scale bars are 50 um. * – pronounced edema in subgranular layer.

performance of the TBI model, they also undergo remodeling according to the revealed patterns. Such remodeling consists in the sequential change of the swelling phase by the phase of cellular reactions followed by the recovery phase.

As it was shown in current study, the use of MPTD-01 and BS 34-20 in rats after a moderate traumatic brain injury leads to a time shift and smoothing of the edema phase. The possible explanation of the studied drugs action is excitotoxicity reduction what results in less pronounced secondary alteration. Tested novel hydrogenated benzodiazepines can be considered as promising drugs for neurodegeneration prevention after mild traumatic brain injuries, but their effect on glia activation and other phases of inflammatory cascade are still needed to be investigate.

Funding

The project received no external financial support

Conflict of interests

The authors declare no present or potential conflict of interests.

Acknowledgments

We want to express our gratitude to Professor Larysa Natrus for kindly shared laboratory space.

ORCID ID and author's contribution

[0009-0007-7118-0167](https://orcid.org/0009-0007-7118-0167) (B, D, E, F) Shemet Yaroslav,

[0000-0002-7596-1207](https://orcid.org/0000-0002-7596-1207) (A, B, D, F) Likhodiievskiy Volodymyr

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

- Annegers, J. F., & Coan, S. P. (2000). The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*, 9(7), 453–457. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0458>
- Delmonico, R. L., Tucker, L. Y., Theodore, B. R., Camicia, M., Filanosky, C., & Haarbauer-Krupa, J. (2024). Mild Traumatic Brain Injuries and Risk for Affective and Behavioral Disorders. *Pediatrics*, 153(2), e2023062340. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062340>
- Kaptalan, A. O., Andreeva, T. O., Stoyanov, O. M., Ostapenko, I. O., & Oliinyk, S. M. (2021). Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*, 11(3), 113–120. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.012>
- Kim, H. K., Leigh, J. H., Lee, Y. S., Choi, Y., Kim, Y., Kim, J. E., Cho, W. S., Seo, H. G., & Oh, B. M. (2020). Decreasing Incidence and Mortality in Traumatic Brain Injury in Korea, 2008–2017: A Population-Based Longitudinal Study. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6197. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176197>
- Mavroudis, I., Ciobica, A., Bejenariu, A. C., Dobrin, R. P., Apostu, M., Dobrin, I., & Balmus, I. M. (2024). Cognitive Impairment following Mild Traumatic Brain Injury (mTBI): A Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(3), 380. <https://doi.org/10.3390/medicina60030380>
- McInnes, K., Friesen, C. L., MacKenzie, D. E., Westwood, D. A., & Boe, S. G. (2017). Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS one*, 12(4), e0174847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174847>
- Mulisch, M., & Welsch, U. (2015). Romeis - mikroskopische technik. In Springer eBooks. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-55190-1>
- Nasution, R. A., Islam, A. A., Hatta, M., Prihantono, Kaelan, C., Poniman, J., & Wangi, H. (2020). Modification of the Marmarou model in developing countries. *Annals of medicine and surgery* (2012), 57, 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.029>
- Ostapenko, I. (2022). The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(2), 360–369. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.02.037>
- Taylor, C. A., Bell, J. M., Breiding, M. J., & Xu, L. (2017). Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance summaries* (Washington, D.C. : 2002), 66(9), 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>
- Tucker, L. B., Burke, J. F., Fu, A. H., & McCabe, J. T. (2017). Neuropsychiatric Symptom Modeling in Male and Female C57BL/6J Mice after Experimental Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, 34(4), 890–905. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4508>
- Wojcik, B. E., Stein, C. R., Bagg, K., Humphrey, R. J., & Orosco, J. (2010). Traumatic brain injury hospitalizations of U.S. army soldiers deployed to Afghanistan and Iraq. *American journal of preventive medicine*, 38(1 Suppl), S108–S116. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.10.006>

Ziablitsiev, S., & Khudoley, S. (2020). THE IMPORTANCE OF CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEMS ACTIVATION IN TRAUMATIC BRAIN INJURY. Medical Science of Ukraine (MSU), 16(3), 3-8. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2020.1>

Структура гіпокампа щурів після експериментальної травми головного мозку та застосування модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу

Шемет Ярослав, Ліходієвський Володимир

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

Address for correspondence:

Shemet Yaroslav

E-mail: yarshem24@gmail.com

+380932997712

Анотація: частота травми головного мозку серед країн усього світу залишається високою і довготривалі наслідки таких травм привносять та збільшують як медичний так і соціальний тягар на сферу громадського здоров'я. Такі наслідки травм серед іншого, включають в себе ранню та пізню посттравматичну епілепсію, посттравматичний стресовий розлад, депресію, когнітивні порушення часто вимагають тривалого лікування. Частота таких негативних наслідків травм головного мозку надзвичайно висока серед військовослужбовців та цивільних громадян під час війни. Викладені вище факти обумовлюють необхідність розробки нових стратегій лікування та профілактики, включаючи розробку нових препаратів для забезпечення комплексного лікування та подолання складнощів, що зустрічаються у процесі реабілітації після травм головного мозку. Експеримент проведено на щурах-самцях лінії Вістар. Для відтворення травми головного мозку використовували модель вільного падіння вантажу. Щури були розділені на інтактну, плацебо та 2 експериментальні групи MPTD-01 (отримували 4-(4'-Methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2,3-benzodiazepin-1-one в дозі 5 мг/кг внутрішньоочередово, 1 раз на добу) та BS 34-20 (отримували 6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-a][2,3]benzodiazepine в дозі 5 мг/кг внутрішньоочередово, 1 раз на добу). Через 3, 7, 14, 21 день після моделювання травми тварин виводили з експерименту, проводили мікроскопічне дослідження зрізів забарвлених гематоксилін-еозином матеріалу із зон CA1, CA3 та зубчастої звивини гіпокампу. На противагу групі плацебо, у групах із застосуванням MPTD-01 та BS 34-20 відзначалося згладженість перебігу фази набряку та її зменшення, зсув часу фази клітинних реакцій на більш пізній час. В групі із застосуванням BS 34-20 відзначався мінімальний набряк та більш повне відновлення структури гіпокампа на 21 добу від початку експерименту. Не зважаючи на той факт, що досліджувані структури гіпокампа не зазнають прямого впливу під час моделювання травми, вони також піддаються ремодельованню по відомим паттернам. Таке ремодельовання складається із послідовних фази набряку, фази клітинних реакцій та фази відновлення. Наші дослідження показали, що застосування MPTD-01 та BS 34-20 у щурів після травми головного мозку середнього ступеня призводить до відстрочення у часі та згладженості фази набряку. Можливим поясненням механізму дії досліджуваних речовин є зменшення ексайтотоксичності нейронів із вірогідним зменшенням вторинної альтерації. Досліджувані нові бензодіазепіни можуть вважатися перспективними препаратами для попередження нейродегенерації після травми головного мозку, проте, їх ефект на активацію нейроглії та інші фази нейрозапалення так само як і ультраструктура нейронів та нейроглії при їх застосуванні потребують подальших досліджень.

Ключові слова: черепно-мозкові травми; бензодіазепіни; дизайн препаратів; Область CA1, гіпокамп; Зубчаста звивина



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.323-007.23-056.25-036.1-089.168-053.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.114-121](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.114-121)

Received: May 15, 2024

Accepted: August 20, 2024

Результати хірургічного лікування захворювань глотки у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням

Фаннан Айман¹, Ламза Нелля¹, Василенко Марина²¹ Кафедра «Дитячої хірургії, ортопедії, травматології та отоларингології» Дніпровський державний медичний університет, Україна² Відділення «Хірургії захворювань голови та шиї», КНП «Міська багатoproфільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева» ДМР, Дніпро, Україна.

Address for correspondence:

Fannan Ayman

E-mail: aymanfann@gmail.com

+380636118680

Анотація: одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі стає надмірна маса тіла та ожиріння особливо у дітей. Захворюваність на ожиріння постійно зростає і призводить до розвитку ускладнень та супутніх захворювань. Розлад імунологічного гомеостазу проявляється у дітей з даною патологією зростанням частоти отоларингологічних захворювань, одним з яких є патологія мигдаликів глотки. Мета дослідження: визначити особливості перебігу захворювань глотки у дітей з надмірною вагою тіла та ожирінням до операції на глотковому і піднебінному мигдаликів та в післяопераційному періоді. В дослідженні приймали участь 69 дітей з гіпертрофією мигдаликів глотки, які були розподілені на 3 групи в залежності від індексу маси тіла: з надмірною масою тіла (1-а група), з ожирінням (2-а група) та нормальною масою тіла (3-а група). Всі пацієнти пройшли анкетування за допомогою тесту: Pediatric Throat Disorders Outcome Test (T-14) перед та після хірургічного лікування (тонзилектомії, тонзилотомії, або аденотонзилотомії) через 3 та 6 місяців. Крім анкетування пацієнтам було проведено ретельне отоларингологічне обстеження. Передопераційне обстеження показало, що середня кількість балів показників скарг пацієнтів відповідно T-14, була найменшою у пацієнтів 3-ої групи, найбільшу кількість балів показало тестування 2-ої групи ($p < 0,001$). Через 6 місяців після операції статистично значущі співвідношення серед груп пацієнтів по середній кількості балів не змінилися: кращий в 3-ій групі – 1,60 ($p < 0,05$), найгірший в групі пацієнтів з ожирінням – 14,0 ($p < 0,05$), в 1-ої групі – 7,38 ($p = 0,05$). В більшості випадків – 88,9% випадків у пацієнтів з ожирінням зберігались скарги на хрипіння, в 77,8% випадків – нерегулярне дихання під час сну, в 44,4% – періодичне дихання через рот, в 27,7% – проблеми з апетитом, в 22,2% – рецидив гіпертрофії піднебінних мигдаликів, секреторний середній отит рецидивуючого перебігу в 22,2% випадків також. В 1-ій групі через 6 місяців після операції пацієнти продовжували скаржитися на голосне хрипіння в 38,5% випадків, на апное – 26,9%, проблеми з апетитом – 42,3%, короточасні інфекції горла – 61,5%, рецидив гіпертрофії піднебінних мигдаликів -15,4%. Що стосується результатів лікування пацієнтів з нормальною вагою, то лише в 4,0% випадків спостерігались скарги на періодичне хрипіння, біль в горлі та рецидивуючий секреторний середній отит.

Ключові слова: гіпертрофія мигдаликів, діти, надмірна маса тіла, ожиріння, хірургія.

Вступ

Збільшення кількості дорослих та дітей, які страждають на надмірну масу тіла та ожиріння стало глобальною проблемою за останні 30 років та стає одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі. За даними ВООЗ, на початку XXI сторіччя ожиріння охоплювало до 30 % населення планети. Статистичні дані 2017 року вказують на те, що кількість дітей з надмірною масою тіла збільшилось від 31 мільйона в 1990 році до 42 мільйонів в 2015 році (Наказ МОЗ України №1732,2022). Оновлених даних щодо поширеності надлишкової ваги й ожиріння у дітей в Україні немає. Проте, за інформацією Всесвітньої організації з боротьби з ожирінням, станом на 2018 рік в Україні 26% хлопчиків та 13,9% дівчаток у віці 7-17 років мали надлишкову вагу або ожиріння. Можна припустити, що кілька років пандемії, а потім повномасштабна війна не покращують цю статистику. За нашими спостереженнями, ці передумови значно погіршують показники захворюваності на ожиріння через малорухливий спосіб життя, стрес, поведінкові проблеми та порушення гігієни харчування. Чисельні дослідження свідчать про прямий зв'язок ожиріння зі збільшенням ризику розвитку загрозливих для життя захворювань: цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, розлад імунологічного гомеостазу (Лайко та ін., 2020). Ожиріння не відноситься до захворювань, при яких імунологічні механізми відіграють провідну роль, однак в дітей і підлітків з ожирінням спостерігалися суттєві одночасні зміни кількох ланок імунітету на відміну від дітей без ожиріння, що може розглядатись як підґрунтя для розвитку деяких отоларингологічних захворювань у дітей (Abaturov And Nikulina, 2021, Cunningham et al., 2022, Vintilescu et al., 2020). Так як патологія мигдаликів глотки в дитячому віці є переважній в структурі ЛОР-захворювань, тому ми вирішили дослідити вплив надмірної ваги тіла на перебіг запальних захворювань мигдаликів глотки у дітей та підлітків.

Мета

Визначити особливості перебігу захворювань глотки у дітей з надмірною вагою тіла та ожирінням до операції на глотковому і підне-

бінному мигдаликів та в післяопераційному періоді.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось з квітня по грудень 2023 року серед дітей шкільного віку з 6 до 17 років, які звернулись до відділення Хірургічних захворювань голови та шиї клінічної лікарні м. Дніпро з приводу тривалих запальних захворювань глотки та були направлені до стаціонару на планове хірургічне лікування.

Первинний етап дослідження включав антропометрію: ріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). Надмірну масу тіла та ожиріння діагностували за центильними таблицями (Наказ МОЗ України №1732, 2022).

Наступний етап дослідження полягав в проведенні анкетування серед дорослих представників учасників досліджування за допомогою тесту: Pediatric Throat Disorders Outcome Test (T-14) до та після операції. Цей тест дозволяє оцінити результати хірургічного лікування (тонзилектомії, тонзилотомії, або аденотонзилотомії) у дітей при лікуванні рекурентного тонзилофарингита і обструктивного апное уві сні через 3 та 6 місяців після операції (Konieczny et al., 2013). Опитувальник включає в себе 14 запитань, які відображають ступінь порушення дихання, частоту перенесених інфекцій верхніх дихальних шляхів та вуха, наявність і ступінь апное, частоту прийому антибіотиків та інше. Кожен симптом оцінювався представником пацієнта по 5 бальної шкалі.

Дані анкетування були зібрані та проаналізовані за допомогою MS Excel. Статистичний аналіз (середні значення, стандартне відхилення, рівень значущості) було проведено з використанням надбудови MS Excel «Description statistic».

Крім анкетування усім пацієнтам було проведено ретельне отоларингологічне обстеження, яке включало рино-, фаринго-, ларинго- і отоскопію, тимпанометрію, фіброендоскопію глотки та гортані.

Додаткове обстеження пацієнтів включало в себе стрептококовий експрес-тест (БГСА-експрес –тест) та стандартні передопераційні лабораторні тести крові. Факт наявності БГСА- інфекції впливав на вибір обсягу хірургічного втручання. Аналізування лаборатор-

них показників крові в роботі не проводилось за їхню не інформативність згідно останніми клінічним рекомендаціям (Наказ МОЗ України №639, 2021).

В залежності від показань виконувались наступні види хірургічних втручань: аденономія, аденотонзилотомія, тонзилотомія або тонзилектомія. Планове хірургічне втручання виконувалось за стандартними показниками відповідно наказу МОЗ України. Тонзилектомія виконувалась 2-х видів: інтракапсулярна та екстракапсулярна. Показаннями до екстракапсулярної тонзилектомії були наступні ознаки: позитивний БГСА-експрес-тест з наявністю стрептокок-асоційованих захворювань або рецидив гіпертрофії мигдаликів після попередніх тонзилотомій, та/або рецидивуючий тонзиліт з частими епізодами гострого тонзиліта (Наказ МОЗ України №639, 2021). Інтракапсулярна тонзилектомія виконувалась пацієнтам з позитивним БГСА-експрес-тест без наявності стрептокок-асоційованих захворювань, або пацієнтам віком до 12 років, у яких в анамнезі були рецидиви гіпертрофії мигдаликів після попередніх тонзилотомій. Показники не відрізнялись між пацієнтами з нормальною та надлишковою масою тіла.

Результати

Відповідно отриманих антропометричних даних усі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-а група – 26 дітей з надмірною масою тіла; 2-а група – 18 дітей з ожирінням; 3-я група (контрольна) – 25 пацієнтів з нормальною масою тіла (таблиця 1).

Результати передопераційного анкетування пацієнтів (дорослих представників) представлені в таблиці 2.

Передопераційне обстеження показало, що середня кількість балів показників скарг пацієнтів відповідно Т-14, була найменшою у пацієнтів 3-ої групи, найбільшу кількість балів показало тестування 2-ої групи ($p < 0,001$). Структура скарг серед них принципово не відрізнялись ($p < 0,001$). Максимальна кількість балів приходилась на голосне хрипіння, апное під час сну, дихання через рот та проблема з ковтанням їжі (від 3 до 5 балів) серед усіх груп спостереження (таблиця 2).

Позитивний БГСА-тест було отримано у 4 пацієнтів 1-ої групи. Хірургічні втручання, які ми застосували для пацієнтів цієї групи, відповідно до скарг, анамнезу, даним обстеження наступні: аденономія -5 операцій, аденотонзилотомія – 7, інтракапсулярна тон-

Таблиця 1. Розподіл обстежених пацієнтів по групам.

| Група обстеження | Стать пацієнтів | Кількість N (%) | Вік (середнє значення; градієнт) |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| 1-а група (надмірна маса тіла), n=26 | жіноча | 12 (46,2%) | 7,6[6-14] |
| | чоловіча | 14 (53,8%) | 11,06[6-17] |
| 2-а група (ожиріння) n=18 | жіноча | 10 (55,6%) | 10,6[8-14] |
| | чоловіча | 8 (44,4%) | 11,75[11-14] |
| 3-я група (нормальна маса тіла) n=25 | жіноча | 12 (48%) | 8,67[6-13] |
| | чоловіча | 13 (52%) | 9,69 [6-16] |

Таблиця 2. Результати передопераційного анкетування пацієнтів, через 3 та 6 місяців після операції

| Група обстеження (кількість осіб) | Середня к-сть балів, Т-14 | | | Градієнт, бали | | | Стандартне відхилення, СВ | | |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
| | Перед опер | Після 3 міс | Після 6 міс | Перед опер | Після 3 міс | Після 6 міс | Перед опер | Після 3 міс | Після 6 міс |
| 1-а (n=26) | 41,35 | 4,23 | 7,38 | 31-57 | 0-16 | 0-31 | 6,47 | 5,49 | 10,94 |
| 2-а (n=18) | 46,56 | 8,67 | 14 | 41- 57 | 2-16 | 2-29 | 5,32 | 5,96 | 11,38 |
| 3-я (n=25) | 26,96 | 1,24 | 1,6 | 17-46 | 0-9 | 0-10 | 8,05 | 2,44 | 2,63 |

зилектомія – 10 та екстракапсулярна тонзилектомія – 4 операції.

В 2-ій групі пацієнтів структура скарг не відрізнялась від 1-ої групи, крім пунктів, пов'язаних з прийомом антибіотиків. В цій групі пацієнти мали більш тривалі курси антибіотикотерапії. При об'єктивному обстеженні даної групи звертав на себе увагу стан мигдаликів при фарингоскопії: рубцеві спайки між піднебінними мигдаликами та дужками, особливо у верхньому полюсі, наявність казеозно-гнійних пробок у лакунах. Так клінічна картина визначалася у більшості пацієнтів цієї групи – 77,8% (14 осіб). Позитивний БГСА-тест було отримано у 4 пацієнтів. Хірургічні втручання, які ми застосували для пацієнтів цієї групи – аденотонзилотомія – 2 операції, інтракапсулярна тонзилектомія – 12 операцій, екстракапсулярна тонзилектомія – 4 операції.

В контрольній групі середнє значення балів було декілька нижче, ніж в 1-ій та 2-ій групах за рахунок менш виражених симптомів хропіння, апное та дихання через рот (від 0 до 4 балів). Позитивний БГСА-тест було отримано у 1 пацієнта. Для цієї групи пацієнтів ми застосували наступні види хірургічного лікування: аденотомія – 7 операцій, аденотонзилотомія – 14, інтракапсулярна тонзилектомія – 2 та екстракапсулярна тонзилектомія – 2 операції.

Анкетування через 3 місяця після операції продемонструвало кращий результат в контрольній групі по середній кількості балів – 1,24 ($p<0,05$), найгірший результат в 2-ій групі – 8,67 ($p<0,05$), в 1-ої групі середня кількість балів складала – 4,23 ($p<0,05$) (таблиця 2). По іншому розподілились результати лікування в залежності від значення різниці між передопераційним та післяопераційним анкетуванням: приблизно однаково в 1-ій та 2-ій групах – 37,12 та 37,89 відповідно і 25,72 в контрольній групі. В контрольній групі зберігались скарги на назальну обструкцію, дихання через рот та як ускладнення – середні отити у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом ($n=4$):. В 1-ій групі залишались скарги на голосне хропіння та апное в половині випадків. В 2-ій групі переважали скарги на голосне хропіння, апное під час сну – 72,2% (13 осіб), проблеми з апетитом та короткочас-

ні інфекції горла практично – 33,3% (6 осіб).

Через 6 місяців після операції статистично значущі співвідношення серед груп пацієнтів по середній кількості балів не змінилися: кращий в 3-ій групі – 1,60 ($p<0,05$), найгірший в групі пацієнтів з ожирінням – 14,0 ($p<0,05$), в 1-ої групі – 7,38 ($p=0,05$). Що стосується різниці між передопераційним та післяопераційним (через 6 місяців) анкетуванням, то найбільше значення було отримано в 2-ій групі – 32,56, в 1-ій групі – 33,97, та в контрольній – 25,36 ($p<0,001$) (таблиця 2).

В більшості випадків – 88,9% ($n=16$) у пацієнтів з ожирінням зберігались скарги на хропіння (від 0 до 4 балів), в 77,8% випадків ($n=14$) нерегулярне дихання під час сну (від 1 до 4 балів), в 44,4% випадків ($n=8$) періодичне дихання через рот, в 27,7% випадків ($n=5$) – проблеми з апетитом. При контрольному обстеженні пацієнтів цієї групи в 22,2% випадків ($n=4$) зафіксовано рецидив гіпертрофії піднебінних мигдаликів другого ступеню, секреторний середній отит рецидивуючого перебігу в 22,2% випадків також. При об'єктивному обстеженні у пацієнтів зі скаргами на хропіння, апное, дихання через рот було виявлено потовщення та застійні явища м'якого піднебіння, дужок піднебінних мигдаликів, у ряді випадків збільшення піднебінних мигдаликів, за рахунок набряку зниження рухливості м'якого піднебіння та язичка.

В 1-ій групі через 6 місяців після операції пацієнти продовжували скаржитись на голосне хропіння в 38,5% випадків ($n=10$), на апное в 26,9% випадків ($n=7$), проблеми з апетитом в 42,3% випадків ($n=11$), короткочасні інфекції горла – 61,5% ($n=16$). При контрольному обстеженні пацієнтів з надмірною масою тіла через 6 місяців після операції встановлено рецидив гіпертрофії піднебінних мигдаликів другого ступеню в 15,4% випадків ($n=4$), у двох пацієнтів з них алергологічний анамнез був обтяжений. Фарингоскопічна картина у інших хворих, які продовжували скаржитись на голосне хропіння, апное, короткочасні інфекції горла характеризувалась потовщенням та застійними явищами м'якого піднебіння, дужок піднебінних мигдаликів, інфільтрацією слизової оболонки задньої стінки глотки.

Що стосується результатів лікування пацієнтів з нормальною вагою, то лише у 1 пацієнта (4,0% випадків) спостерігались скарги на періодичне хропіння, біль в горлі та рецидивуючий секреторний середній отит.

Відповідно до динаміки значень середньої кількості балів по шкалі T-14, слід зазначити, що через 3 місяця після операції у пацієнтів 1-ої та 2-ої групи визначилась тенденція до їх збільшення, крім того ця тенденція наростала й через 6 місяців, що відображалось збільшенням скарг у пацієнтів даних груп (рис.1).

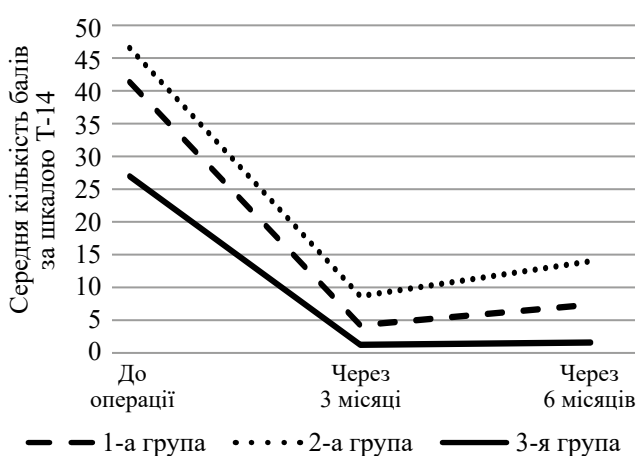


Рис. 1 Динаміка змінення значення середньої кількості балів по шкалі T-14 в 3-х групах пацієнтів перед операцією та через 3, 6 місяців після операції

Обговорення

Біль в горлі, яка супроводжує гострі респіраторні захворювання, є надзвичайно поширеним симптомом, особливо серед дітей в критичні вікові періоди (Lin & Li, 2021, Zabolotna & Yaschenko, 2019). Серед клінічних проявів захворювання переважає гіпертрофія лімфоїдної тканини глоткового та піднебінних мигдаликів, прояви вазомоторного риніту, довготривалі набряки слизової оболонки, тубоотити. У дітей з отоларингологічним клінічним типом, крім того, спостерігається надмірний апетит, надлишок маси тіла, затримка розвитку активної мови, уваги та пам'яті (Лайко та ін..2020, Choi et al., 2020, Park et al., 2023). Вищезначений характер перебігу респіраторних захворювань підтверджується нашим дослідженням за допомогою анкетування T-14. Найбільш виражені скарги

(4-5 балів) були у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням саме на повторні інфекції горла, проблеми з апетитом, хропіння, апное та відсутність носового дихання за рахунок гіпертрофії мигдаликів або/та набряку слизової оболонки. Усі ці фактори, а також надмірна маса жирової клітковини у верхній частині тіла може викликати хропіння, яке стає причиною апное та гіпопное сну. Порушення структури сну в свою чергу перешкоджає виробленню соматотропного гормону, відповідального за метаболізм жирової тканини. У разі нестачі соматотропного гормону організм дитини не може утилізувати жир, поповнення жирових запасів при цьому не знижується і прогресує ожиріння. Виникає порочне коло – ожиріння – хропіння – прогресування ожиріння (Cunningham et al., 2022).

Схожий механізм ми спостерігали у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, пов'язаний з проблемами апетиту та їжею. У цієї групи дітей до операції відмічалось в більшості випадків проблеми з ковтанням через значне збільшення піднебінних мигдаликів. Після видалення мигдаликів ковтання стало вільним, апетит не тільки відновився, але також покращився, харчова поведінка не змінилася, вага зростала, що знов привело к застійним явищам слизової оболонки м'якого піднебіння, дужок піднебінних мигдаликів, з часом збільшення піднебінних мигдаликів, рецидивом гіпертрофії мигдаликів (Zatoński et al., 2022).

З другого боку зберігання частоти випадків на інфекції горла (потовщення та застійні явища м'якого піднебіння, дужок піднебінних мигдаликів, інфільтрація слизової оболонки задньої стінки глотки, навіть без рецидиву гіпертрофії мигдаликів, може бути пов'язано з так званим метаболічним запаленням. Морфологічно при ожирінні жирова тканина гіпертрофується й інфільтрується прозапальними макрофагами, активовані макрофаги та гіпертрофовані адипоцити сприяють запаленню, продукуючи підвищену кількість прозапальних цитокінів і адіпокінів, зниження протизапального адіпокіну, що призводить до перевищення рівня «мінімального фізіологічного запалення» мигдаликів, та як результат біль в горлі (Abaturov and Nikulina, 2021).

Дослідження продемонструвало, що проблема захворювань глотки у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням не можуть бути вирішені за стандартними протоколами. Пацієнти дитячого віку з надмірною масою тіла та ожирінням перед хірургічним лікуванням з приводу гіпертрофії глоткового, піднебінних мигдаликів повинні бути ретельно обстежені з боку педіатра, ендокринолога та отоларинголога. Дана категорія пацієнтів для досягнення стійкої ремісії потребує комплексного підходу, який має бути спрямований на нормалізацію рівня обміну речовин організму, зміну харчової та фізичної поведінки.

В даному дослідженні ми більш сконцентрувалися на ефективності хірургічного лікування на захворювання мигдаликів глотки у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. Не вирішеними залишилися наступні проблеми: вплив медикаментозного лікування: антибактеріальної, імуномодельючої та ін. терапія на етапі до та після хірургічного втручання, доцільність цієї терапії.

Конфлікт інтересів – відсутній.

Фінансування: Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Усі учасники брали участь у дослідженні добровільно та могли припинити свою участь у будь-який час. Учасники та їхні законні представники офіційно дали свою згоду на дослідження, яке було проведено відповідно до етичних стандартів, викладених у Гельсінській декларації 1989 року, та на публікацію даної роботи.

Висновки

1. Передопераційне обстеження показало, що середня кількість балів показників скарг пацієнтів, відповідно T-14, була найменшою у пацієнтів з нормальною масою тіла, найбільшу кількість балів показало тестування 2-ої групи ($p < 0,001$) – у дітей з ожирінням. Анкетування через 3 та 6 місяців після операції статистично значуще співвідношення серед груп пацієнтів по середній кількості балів не змінилось.

2. Відповідно до динаміки значень середньої кількості балів по шкалі T-14, слід зазначити, що через 3 місяці після операції у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням (1-а та 2-а групи) визначилась тенденція до їх збільшення,

крім того ця тенденція наростала й через 6 місяців, що відображалось збільшенням скарг у пацієнтів даних груп. Отже, результат хірургічного лікування у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням гірше, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла та не є стійким.

3. В більшості випадків у пацієнтів з ожирінням зберігались скарги на хрипіння (88,9%) та більш ніж у третини дітей з надмірною вагою (38,5%), також у дітей з ожирінням було нерегулярне дихання під час сну в 77,8% випадків, в 44,4% – періодичне дихання через рот, в 27,7% – проблеми з апетитом. Скарги зберігались за рахунок потовщення та застійного явища м'якого піднебіння, дужок піднебінних мигдаликів, у ряді випадків збільшення піднебінних мигдаликів до другого ступеня, зниження рухливості м'якого піднебіння та язичка.

4. Таким чином, незважаючи на наявність стандартного протокола лікування дітей з гіпертрофією мигдаликів – хірургічне лікування в вигляді тонзилотомії, аденотомії та тонзилектомії (Наказ МОЗ України №639, 2021), ми не завжди отримуємо ефективний результат, особливо це стосується певної категорії дітей, якими в нашому дослідженні були пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням.

Фінансування

Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів

При підготовці та написанні цієї статті жоден з авторів не має конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Автор прочитав та підтвердив фінальну версію рукопису. Всі автори погодилися опублікувати цей рукопис.

ORCID ID та визнання вкладу авторів:

[0000-0002-4625-7309](https://orcid.org/0000-0002-4625-7309) (B C D) Fannan
Ayman

[0000-0002-0198-3147](https://orcid.org/0000-0002-0198-3147) (A D E F) Lamza
Nellia

[0000-0001-8203-8325](https://orcid.org/0000-0001-8203-8325) (B E F) Vasylenko
Maryna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Writing the article, D – Critical revision of the article, E – Final approval of article

REFERENCE

Діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. (2020). Навч.-метод. посібник / А.А. Лайко, Ю.В. Гавриленко, В.В. Березнюк, Т.М. Осадча. Київ: Логос.

Abaturov, A., & Nikulina, A. (2021). Role of the main effector cells of the innate immune system in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity. *Child's Health*, 15(5), 367–381. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448>

Choi, D. H., Park, J., Choi, J. K., Lee, K. E., Lee, W. H., Yang, J., Lee, J. Y., Park, Y. J., Oh, C., Won, H. R., Koo, B. S., Chang, J. W., & Park, Y. S. (2020). Association between the microbiomes of tonsil and saliva samples isolated from pediatric patients subjected to tonsillectomy for the treatment of tonsillar hyperplasia. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(9), 1564–1573. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00487-6>

Cunningham, S. A., Hardy, S. T., Jones, R., Ng, C., Kramer, M. R., & Narayan, K. M. V. (2022). Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics*, 150(2), e2021053708. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053708>

Konieczny, K., Biggs, T., & Caldera, S. (2013). Application of the paediatric throat disorders outcome test (T-14) for tonsillectomy and adenotonsillectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 95(6), 410–414. <https://doi.org/10.1308/003588413x13629960046516>

Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>

Park, J. W., Lee, K. E., Choi, D. H., Kim, S. J., Lee, W. H., Kim, M. S., Sung, H. W. J., Chang, J. W., & Park, Y. S. (2023). The association of tonsillar microbiota with biochemical indices based on obesity and tonsillar hypertrophy in children. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49871-y>

Vintilescu, B. Ş., Ioniță, E., Niculescu, E. C., Stepan, M. D., & Becheanu, C. A. (2020). Analysis of biochemical parameters in children with chronic tonsillitis. *Current Health Sciences Journal*, 46(2), 129–135. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.02.05>

Zabolotna, I., & Yaschenko, L. (2019). Obesity and overweight among children, diagnostic criteria and statistics of prevalence. *Clinical and Preventive Medicine*, (2), 36-46. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(8\).2019.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(8).2019.04)

Zatoński, T., Pazdro-Zastawny, K., Kolator, M., Krajewska, J., Basiak-Rasała, A., Górna, S., & Zatoński, M. (2022). A study on health and the association between overweight/obesity and otorhinolaryngological diseases in 6- to 17-year-old children from Wrocław, Poland. *Archives of Medical Science*, 18(2), 413-421. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97285>

Наказ МОЗ України №639 від 06.04.2021. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Тонзиліт.

Наказ МОЗ України №1732 від 28.09.2022. Клінічна настанова «Ожиріння у дітей».

Results of surgical treatment of diseases of the pharynx in overweight and obese children

Fannan Ayman¹, Lamza Nellia¹, Vasylenko Maryna²

¹ Department of «Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otolaryngology», Dnipro state medical university, Ukraine

² Department of «Surgery of Head and Neck Diseases», City Multidisciplinary Clinical Hospital for mothers and children named after prof. M.F. Rudnev, Dnipro, Ukraine

Address for correspondence:

Fannan Ayman

E-mail: aymanfann@gmail.com

+380636118680

Abstract: one of the most common non-infectious diseases in the world is overweight and obesity, especially in children. The incidence of obesity is constantly increasing and leads to the amplification of complications and associated diseases. A disorder of immunological homeostasis is manifested in children with this pathology by an increase in the frequency of ENT-diseases, one of which is the pathology

of the tonsils of the pharynx. The purpose of the study: to determine the peculiarities of the course of diseases of the pharynx in children with excess body weight and obesity before surgery on the pharynx and palatine tonsils and in the postoperative period. 69 children with hypertrophy of pharyngeal tonsils participated in the study, who were divided into 3 groups depending on the body mass index: overweight (group 1), obese (group 2) and normal weight (group 3). All patients underwent a questionnaire using the Pediatric Throat Disorders Outcome Test (T-14) before and after surgical treatment (tonsillectomy, tonsillotomy, or adenotonsillotomy) after 3 and 6 months. In addition to questionnaires, patients underwent thorough ENT-examination. The preoperative examination showed that the average number of points of indicators of complaints of patients, respectively T-14, was the lowest in patients of the 3rd group, the highest number of points was shown by the testing of the 2nd group ($p < 0.001$). 6 months after the operation, the statistically significant ratio among the groups of patients according to the average number of points did not change: the best in the 3rd group – 1.60 ($p < 0.05$), the worst in the group of obese patients – 14.0 ($p < 0.05$), in the 1st group – 7.38 ($p = 0.05$). In most cases – 88.9% of cases, patients with obesity continued to complain about snoring, in 77.8% of cases – irregular breathing during sleep, in 44.4% – periodic breathing through the mouth, in 27.7% – problems with appetite, in 22.2% – recurrence of hypertrophy of the palatine tonsils, secretory otitis media of recurrent course in 22.2% of cases as well. In the 1st group, 6 months after the operation, patients continued to complain about loud snoring in 38.5% of cases, apnea – 26.9%, problems with appetite – 42.3%, short-term throat infections – 61.5%, recurrence hypertrophy of palatine tonsils -15.4%. As for the results of treatment of patients with normal weight, only 4.0% of cases had complaints about periodic snoring, sore throat, and recurrent secretory otitis media.

Keywords: [Children](#); [Obesity](#); [Overweight](#); [Surgery](#); [Tonsils](#); [Hypertrophy](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617.741-004.1-089.243

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.122-127](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.122-127)

Received: May 13, 2024

Accepted: August 22, 2024

Вплив імплантації сферичних та асферичних інтраокулярних лінз на функціональні показники зору

Кочугур Ірина

Кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
01601, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Kochuhur Iryna

E-mail: irmachete1910@gmail.com

Анотація: катаракта є одним з основних захворювань, що знижує гостроту зору та призводить до сліпоти, викликає значні труднощі та обмеження для пацієнтів у їх повсякденному житті. З кожним роком катаракта молодшає і все більша частина населення страждає на дану хворобу. Нині золотим стандартом хірургії катаракти є факоемульсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ). Цей сучасний та ефективний метод лікування, вимагає ретельного підходу до вибору інтраокулярних лінз для максимізації результату та задоволення індивідуальних потреб пацієнтів. Важливим є не лише сама гострота зору пацієнта після операції, а саме якість його зору. Метою дослідження є проаналізувати та порівняти вплив імплантації сферичних та асферичних інтраокулярних лінз на функціональні показники зору (гостроту зору, сферичні аберації та контрастну чутливість) у пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування. Дослідження проводилось на кафедрі офтальмології НМУ ім. О.О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» та Медичного офтальмологічного центру «Зір 100%». Було досліджено 80 пацієнтів (80 очей) від 45 до 75 років з діагнозом вікова катаракта, яким було проведено хірургічне втручання – факоемульсифікація з імплантацією ІОЛ. У пацієнтів були відсутні будь-яка інша патологія органа зору, важка соматична патологія. Пацієнти були поділені на 2 групи: 1 група – 40 пацієнтів (40 очей), яким була імплантована Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) – сферична ІОЛ; 2 група – 40 пацієнтів (40 очей), яким була імплантована Johnson & Johnson Tecnis Symphony – асферична ІОЛ. Для прийняття участі у дослідженні всі учасники обов'язково підписували інформовану згоду. Вимірювання функціональних показників зору (гострота зору, сферичні аберації та контрастна чутливість) проводилось за 1 день до хірургічного втручання, через 7 днів та 1 місяць після операції. Згідно отриманих результатів, гострота зору у пацієнтів після імплантації асферичної ІОЛ була вища, ніж після імплантації сферичної ІОЛ, але ця різниця не є статистично значимою. Асферична ІОЛ статистично значимо зменшила післяопераційні внутрішні сферичні аберації до 50% порівняно зі сферичною ІОЛ і статистично значимо забезпечила на 10% вищу контрастну чутливість після операції. Таким чином, імплантація асферичної ІОЛ дала вищу контрастну чутливість в післяопераційному періоді, ніж імплантація сферичної ІОЛ. Тому, якість зору у пацієнтів була вища при імплантації асферичної ІОЛ.

Ключові слова: зір, інтраокулярні лінзи, катаракта, контрастна чутливість, факоемульсифікація.

Вступ

Катаракта є одним з основних захворювань, що знижує гостроту зору та призводить до сліпоти, що стає надзвичайно актуальною проблемою в сучасному світі (Zarei-Ghanavati, S. et al., 2022). З кожним роком це захворювання молодшає, а зростаюче демографічне старіння населення призводить до того, що все більше людей стикається з його наслідками. Не можна оминати і збільшення пенсійного віку. Саме якість зору після операції вирішально впливає на якість життя пацієнта та його здатність до виконання повсякденних завдань і професійних обов'язків.

Популярність та поширеність факоемульсифікації з імплантацією інтраокулярних лінз (ІОЛ) як методу лікування катаракти відображається в його статусі «золотого стандарту» у хірургії катаракти (Greve, D. et al., 2021).

Сучасні вимоги до якості життя та високий стандарт медичної допомоги визначають нові виклики для офтальмології. Наразі мета хірургії катаракти полягає не тільки в простій реабілітації зору, а й в оптимальній післяопераційній оптичній роботі псевдофакічного ока. (Duan, L. et al., 2023). Тепер не лише висока гострота зору, а й висока контрастна чутливість та мінімальні сферичні аберації являють собою ідеальний зір (Liu, Y. et al., 2021; Oltrup, T. et al., 2021; Rementería-Capelo, L. A. et al., 2022).

Величезний обсяг досліджень та можливостей для вдосконалення хірургічного лікування катаракти створюється завдяки зростанню числа операцій з приводу видалення катаракти та широкий вибір інтраокулярних лінз. Підходи до вибору лінзи стають більш персоналізованими, враховуючи особливості кожного пацієнта та його потреби у покращенні зору (Ang, R. E. T. et al., 2023). Такий індивідуальний підхід дозволяє досягти максимально можливих результатів та задовольнити високі вимоги сучасного суспільства до якості медичної допомоги. При цьому важливо розуміти, як сам вибір лінзи може впливати на функціональні аспекти зору та сприйняття світу пацієнтами.

Сферичні інтраокулярні лінзи традиційно використовуються в офтальмології завдяки

їх простоті та ефективності. Проте вони можуть спричиняти певні оптичні спотворення, зокрема сферичні аберації, що впливають на якість зору, особливо в умовах низького освітлення, проте, асферичні ІОЛ, розроблені для зменшення цих аберацій (Erpigg, T. et al., 2020).

Враховуючи, що контрастна чутливість є ключовим елементом в сприйнятті світла та розпізнаванні деталей, то розуміння впливу різних типів інтраокулярних лінз на цей параметр стає важливим фактором для досягнення оптимальних результатів операції факоемульсифікації (Stanojčić, N. et al., 2020).

Розуміння впливу різних типів інтраокулярних лінз на контрастну чутливість та інші функціональні показники зору є критичним у контексті постійного пошуку оптимальних методів лікування катаракти (Thakur, A. et al. 2024).

Величезний обсяг наукових даних та різноманіття підходів в цій області створюють потребу в системному огляді та аналізі, щоб визначити оптимальний вибір ІОЛ для конкретних випадків. Вибір між сферичними та асферичними ІОЛ може мати визначальне значення для остаточного відновлення зору пацієнта після операції катаракти (Poyales, F. et al., 2023).

Висвітливши обґрунтованість вибору одного типу лінзи перед іншим, ми маємо можливість покращити прогнози реабілітації пацієнтів, а також визначити оптимальний баланс між високою якістю зору та забезпеченням її довготривалості (Brag, S. et al., 2023).

Загалом, це дослідження не лише відкриває нові перспективи для лікування катаракти, а й підкреслює важливість постійного вдосконалення методів лікування захворювань органа зору з метою забезпечення кращих результатів для кожного пацієнта.

Мета дослідження

Проаналізувати та порівняти вплив імплантації сферичних та асферичних інтраокулярних лінз на функціональні показники зору (гостроту зору, сферичні аберації та контрастну чутливість) у пацієнтів з віковою катарактою після хірургічного лікування.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на кафедрі офтальмології НМУ ім. О.О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» та Медичного офтальмологічного центру «Зір 100%». Було досліджено 80 пацієнтів (80 очей) від 45 до 75 років з діагнозом вікова катаракта, яким було проведено хірургічне втручання – факоемульсифікація з імплантацією ІОЛ. У пацієнтів були відсутні будь-яка інша патологія органа зору, важка соматична патологія. Пацієнти були поділені на 2 групи: 1 група – 40 пацієнтів (40 очей), яким була імплантована Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) – сферична ІОЛ; 2 група – 40 пацієнтів (40 очей), яким була імплантована Johnson & Johnson Tecnis Symphony – асферична ІОЛ. Для прийняття участі у дослідженні всі учасники обов'язково підписували інформовану згоду. Вимірювання показників проводилось за 1 день до хірургічного втручання та через 7 днів та 1 місяць після операції.

При дослідженні були використані наступні методи: вимірювання гостроти зору за допомогою автоматичного фороптера Topcon CV-5000 Pro та таблиці Сівцева; вимірювання сферичних аберацій за допомогою Oculus Pentacam; вимірювання оптичної біометрії за допомогою IOL Master; вимірювання контрастної чутливості за допомогою Clinic CSF Contrast Sensivity та таблиці Пеллі; створення кривої дефокусу гостроти зору та кривої дефокусу контрастної чутливості за допомогою Multifocal Lens Analyser.

Для статистичної обробки був використаний програми MedStat та EZR. Було використано критерій хі-квадрат та непарний t-критерій.

Результати та обговорення

Дані вимірювання гостроти зору в 1 та 2 групах пацієнтів за 1 день до хірургічного втручання та через 7 днів та 1 місяць після операції представлені в таблиці 1. При статистичній обробці відмінність в групах не є статистично значимою ($p=0,5$).

Для порівняння середньої сферичної аберації між двома групами пацієнтів, яким було імплантовано сферичну та асферичну ІОЛ використовували непарний t-критерій. Сферичні аберації в 1 та 2 групі істотно не відрізнялися (Таблиця 3). Після операції сферичні аберації були значно вищими у пацієнтів, яким було імплантовано сферичну ІОЛ, ніж у пацієнтів, яким було імплантовано асферичну ІОЛ (значення $P < 0,05$).

Головним критерієм даного дослідження є контрастна чутливість. В таблиці 3 представлена норма контрастної чутливості для вікової групи цієї популяції.

Післяопераційна контрастна чутливість представлена в Таблиці 4. В групі пацієнтів, яким було імплантовано асферичну ІОЛ контрастна чутливість є вищою. Різниця в післяопераційній контрастній чутливості між двома групами ІОЛ була статистично значущою (значення $P < 0,05$).

Висновки

При аналізі показників гостроти зору, сферичних аберацій та контрастної чутливості у

Таб. 1. Порівняльна характеристика гостроти зору в до- та в післяопераційному періоді

| Група | Кількість пацієнтів | Середній показник гостроти зору | Стандартне відхилення | P |
|---|---------------------|---------------------------------|-----------------------|------|
| Передопераційна (за 1 день до) | | | | 0,84 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,6 | 0,11 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symphony | 40 | 0,6 | 0,07 | |
| Післяопераційна (через 7 днів після) | | | | 0,6 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,7 | 0,08 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symphony | 40 | 0,8 | 0,05 | |
| Післяопераційна (через 1 місяць після) | | | | 0,5 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,7 | 0,05 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symphony | 40 | 0,9 | 0,04 | |

Таб. 2. Порівняльна характеристика сферичної аберації в до- та в післяопераційному періоді

| Група | Кількість пацієнтів | Середній показник сферичної аберації | Стандартне відхилення | P |
|---|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------|
| <i>Передопераційна (за 1 день до)</i> | | | | 0,35 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,07 | 0,08 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 0,15 | 0,47 | |
| <i>Післяопераційна (через 7 днів після)</i> | | | | 0,05 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,04 | 0,03 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 0,03 | 0,21 | |
| <i>Післяопераційна (через 1 місяць після)</i> | | | | 0,0001 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 0,02 | 0,015 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 0,012 | 0,01 | |

Таб. 3. Норми контрастної чутливості для вікової категорії 45-75 років

| Просторова частота | Середній показник | Стандартне відхилення |
|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Ряд А (3 cpd) | 1,56 | 0,15 |
| Ряд В (6 cpd) | 1,80 | 0,165 |
| Ряд С (12 cpd) | 1,50 | 0,15 |
| Ряд D (18 cpd) | 0,93 | 0,25 |

Таб. 4. Порівняльна характеристика контрастної чутливості в до- та в післяопераційному періоді

| Група | Кількість пацієнтів | Середній показник контрастної чутливості | Стандартне відхилення | P |
|---|---------------------|--|-----------------------|------|
| <i>Передопераційна (за 1 день до)</i> | | | | 0,54 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 1,203 | 0,219 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 1,257 | 0,136 | |
| <i>Післяопераційна (через 7 днів після)</i> | | | | 0,07 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 1,355 | 0,2 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 1,533 | 0,157 | |
| <i>Післяопераційна (через 1 місяць після)</i> | | | | 0,05 |
| Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) | 40 | 1,466 | 0,221 | |
| Johnson & Johnson Tecnis Symfony | 40 | 1,613 | 0,169 | |

пацієнтів в до- та післяопераційному періоді можна зробити такі висновки. Не було виявлено різниці в гостроті зору з найкращою корекцією між двома групами пацієнтів. Гострота зору після імплантації сферичної ІОЛ – Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) є нижчою в порівнянні з асферичною ІОЛ Johnson & Johnson Tecnis Symfony, але різниця не є статистично значимою. Післяопераційних сферичних аберацій було на 50% більше у пацієнтів, яким було

імплантовано сферичну ІОЛ – Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT), що обумовлено конструкцією асферичної ІОЛ, яка призводить до зменшення сферичних аберацій після операції, що і було підтверджено нашим дослідженням. Післяопераційна контрастна чутливість була на 10% нижча у пацієнтів після імплантації сферичної ІОЛ – Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT), ніж після імплантації асферичної ІОЛ – Johnson & Johnson Tecnis Symfony. Од-

нією з причин покращення контрастної чутливості в пацієнтів, яким було імплантовано асферичну ІОЛ є зменшення сферичних аберацій.

Отримані нами дані свідчать, що у пацієнтів яким була проведена факоемультсифікація з імплантацією асферичної ІОЛ якість зору була вища, ніж у тих пацієнтів яким була проведена факоемультсифікація з імплантацією сферичної ІОЛ. Таким чином, імплантація асферичних ІОЛ сприяє досягненню найкращих результатів у пацієнтів, яким було виконано факоемультсифікацію.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0004-6984-3265](https://orcid.org/0009-0004-6984-3265) (A, B, C, D, E, F)

Kochuhur Iryna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Ang, R. E. T., Tañá-Rivero, P., Pastor-Pascual, F., Stodulka, P., Tetz, M., & Fischinger, I. (2023). Visual and Refractive Outcomes After Bilateral Implantation of a Biconvex Aspheric Toric Monofocal Intraocular with a Double C-Loop Haptic Design. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 17, 2765–2776. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S432598>

Brar, S., Vanga, H. R., Shah, M. L., & Ganesh, S. (2023). A prospective, randomized, comparative clinical study to compare the safety and efficacy of different hydrophobic aspheric monofocal intraocular lenses. *Indian journal of ophthalmology*, 71(3), 771–778. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1073_22

Duan, L., Dang, G., Ge, J., Gao, Y., & Wang, L. (2023). Visual function assessment of Chinese cataract patients after individual aspheric intraocular lens implantation according to preoperative cornea spherical aberration. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, 31(3), 831–839. <https://doi.org/10.3233/THC-220154>

Eppig, T., Schrecker, J., Messner, A., & Langenbacher, A. (2020). Aberration Correction with Aspheric Intraocular Lenses. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89361>

Greve, D., Bertelmann, E., Pilger, D., & von Sonnleithner, C. (2021). Visual outcome and optical quality of a wavefront-engineered extended depth-of-focus intraocular lens. *Journal of cataract and refractive surgery*, 47(9), 1139–1146. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000604>

Liu, Y., Zhao, J., Hu, Y., Li, B., Wang, J., & Zhang, J. (2021). Comparison of the Visual Performance after Implantation of Three Aberration-correcting Aspherical Intraocular Lens. *Current eye research*, 46(3), 333–340. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1798467>

Oltrup, T., Bende, T., Al-Mohamedi, H., Cayless, A., Bende, M., Leitritz, M. A., & Bartz Schmidt, K. U. (2021). Comparison of spherical and aspherical intraocular lenses with decentration and tilt error using a physical model of human contrast vision and an image quality metric. *Zeitschrift fur medizinische Physik*, 31(3), 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2021.01.004>

Poyales, F., Garzón, N., Rico, L., Zhou, Y., Millán, M. S., & Vega, F. (2023). Comparison of visual performance between two aspheric monofocal intraocular lens models. *Clinical & experimental optometry*, 106(1), 29–35. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.2009737>

Rementería-Capelo, L. A., Contreras, I., García-Pérez, J. L., Blázquez, V., & Ruiz-Alcocer, J. (2022). Visual performance and impact of residual refractive errors with trifocal intraocular lenses of different aspheric design. *European journal of ophthalmology*, 11206721221144928. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/11206721221144928>

Stanojčić, N., O'Brart, D., Hull, C., Wagh, V., Azan, E., Bhogal, M., Robbie, S., & Li, J. O. (2020). Visual and refractive outcomes and glistenings occurrence after implantation of 2 hydrophobic acrylic aspheric monofocal IOLs. *Journal of cataract and refractive surgery*, 46(7), 986–994. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000201>

Thakur, A., Adiga, S., Malhotra, C., Sachdeva, K., Singh, S., & Jain, A. K. (2024). Effect of decentration on the quality of vision in two aspheric posterior chamber intraocular lenses: A contralateral eye study. *Indian journal of ophthalmology*, 10.4103/IJO.IJO_1639_23. Advance online publication. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1639_23

Zarei-Ghanavati, S., Monfared, N., Heravian, J., Momeni-Moghaddam, H., Hemmatian, Z., & Wolffsohn, J. S. (2022). Randomized contralateral comparison of visual outcomes following implantation of two monofocal aspherical intraocular lenses after cataract surgery. *International ophthalmology*, 42(5), 1563–1571. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02150-z>

The effect of implantation of spherical and aspherical intraocular lenses on functional visual parameters

Kochuhur Iryna

Department of Ophthalmology of Bogomolets National Medical University. 01601, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Kochuhur Iryna

E-mail: irmachete1910@gmail.com

Abstract: *cataract is one of the main diseases that reduces visual acuity and leads to blindness, causing significant difficulties and limitations for patients in their daily lives. Every year, cataracts are getting younger and more and more people are suffering from the disease. Today, the gold standard of cataract surgery is phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation. This modern and effective method of treatment requires a careful approach to the selection of intraocular lenses to maximize the result and meet the individual needs of patients. It is not only the patient's visual acuity after surgery that is important, but also the quality of their vision. The purpose of the study was to analyze and compare the effect of spherical and aspheric intraocular lens implantation on functional visual parameters (visual acuity, spherical aberrations and contrast sensitivity) in patients with age-related cataracts after surgical treatment. The study was conducted at the Department of Ophthalmology of the Bogomolets National Medical University on the basis of the Kyiv Oleksandrivska Clinical Hospital and the Medical Ophthalmology Center «Zir 100%». We analyzed 80 patients (80 eyes) aged 45 to 75 years with a diagnosis of age-related cataracts who underwent surgical intervention – phacoemulsification with IOL implantation. The patients did not have any other pathology of the visual organ or severe somatic pathology. Patients were divided into 2 groups: Group 1 – 40 patients (40 eyes) who were implanted with Alcon AcrySof Single-Piece (SA60AT) – a spherical IOL; Group 2 – 40 patients (40 eyes) who were implanted with Johnson & Johnson Tecnis Symphony – an aspherical IOL. To participate in the study, all participants had to sign an informed consent. Measurements of functional visual parameters (visual acuity, spherical aberrations and contrast sensitivity) were performed 1 day before surgery, 7 days and 1 month after surgery. According to the results obtained, visual acuity in patients after implantation of an aspheric IOL was higher than after implantation of a spherical IOL, but this difference was not statistically significant. The aspheric IOL statistically significantly reduced postoperative internal spherical aberrations by up to 50% compared to the spherical IOL and statistically significantly provided 10% higher contrast sensitivity after surgery. Thus, the implantation of an aspheric IOL gave higher contrast sensitivity in the postoperative period than the implantation of a spherical IOL. Therefore, the quality of vision in patients was higher with the implantation of an aspheric IOL.*

Keywords: [Vision, Ocular](#); [Lenses, Intraocular](#); [Cataract](#); [Contrast Sensitivity](#); [Phacoemulsification](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 378.018.43:004.774:792.028
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.128-136](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.128-136)

Received: May 09, 2024
Accepted: September 02, 2024

Перший досвід текстової рольової гри як виду дистанційних практичних занять

Кріштафор Дар'я, Кравець Ольга, Єхалов Василь, Площенко Юлія,
Пилипенко Ольга, Єгорова Ольга

Дніпровський державний медичний університет

Address for correspondence:

Krishtafor Daria

E-mail: shredderine@gmail.com

Анотація: початок широкомасштабного вторгнення в Україну у 2022 році зробив очне відвідування навчальних закладів небезпечним і не завжди можливим, що спонукало повернення до дистанційної форми, запровадженої у 2020 році під час початку пандемії COVID-19. Але у воєнний час заняття часто доводиться переривати для переходу в укриття, а зв'язок може бути нестійким. Все це спонукає до пошуку нових методів дистанційного навчання. Лікарям-слухачам, які знаходилися на циклі серцево-легеневої та церебральної реанімації, був запропонований формат текстової рольової гри у чаті месенджера Telegram. Концептуально цей формат не відрізняється від очних симуляційних сценаріїв: викладач дає слухачам сценарій та залежно від їх дій описує реакції пацієнта. Відмінністю є те, що без доступу до манекена та без можливості відпрацювання у реальному часі лікарі-слухачі описували свої дії у текстовому вигляді. У кожному сценарії брали участь три слухачі: один у ролі «лікаря» (лідер команди), двоє – у ролі «медсестер». Роль «лікаря» передбачала лікарські маніпуляції, організацію роботи команди та делегацію завдань «медсестрам», діагностику та призначення лікування. Роль «медсестри» передбачала виконання призначень лікаря та повідомлення про можливі проблеми. Решта групи спостерігала за відпрацюванням сценарію. При допущенні грубих помилок у протоколі викладач зупиняв сценарій та пропонував усій групі поміркувати та обговорити, чи все виконано вірно. У слухачів був час звіритися з конспектом лекції та клінічними протоколами. Шляхом дискусії слухачі самі обирали вірний варіант, після чого сценарій продовжувався. Лікарі-слухачі виявили високу мотивацію та зацікавленість до заняття у такому форматі. При поверненні до аудиторії слухачі, які брали участь у рольовій грі, показали значно кращий результат, ніж ті, які лише читали матеріали з теми та/або прослухали лекцію. Корекції потребували лише практичні навички на манекені. Наш перший досвід використання такого формату показав, що за відсутності можливості проведення симуляційного заняття аудиторно текстова рольова гра є більш ефективною формою навчання, ніж традиційне опитування.

Ключові слова: серцево-легенева реанімація; дистанційне навчання; медична освіта; рольова гра, симуляційне навчання

Вступ

Події останніх років створили безліч викликів для усієї системи української освіти, від дошкільної до післядипломної. Пандемія COVID-19 та запроваджений у зв'язку з нею на початку 2020 року карантин потребували швидкого переорієнтування формату очної освіти на дистанційний (Аряєв М.Л. зі співавт., 2020). Ефективність останнього неодноразово обговорювалася у літературі та на конференціях різних рівнів. Особливе занепокоєння викликають мотивація слухачів та дотримання академічної доброчесності (Дубоссарська Ю.О., Наливайко О. зі співавт., 2020). Дистанційне навчання потребує від слухача високого рівня свідомості та дисципліни, а також навичок самоорганізації. Як деякі автори, так і самі слухачі в опитувальниках відмічають, що у росту академічної недоброчесності та падінні мотивації до навчання велику роль відіграє відсутність чітких вказівок та вимог, зменшення часу «живого» контакту з викладачем та групою і перевід значної кількості тем повністю на самостійне вивчення (Наливайко О. зі співавт., 2020; Куц О.Г. зі співавт., 2017).

Початок широкомасштабного вторгнення в Україну у 2022 році різко погіршив освітні умови на всій території країни. Очне відвідування навчальних закладів стало небезпечним і не завжди можливим, що спонукало повернення до дистанційної форми. Під час карантину проблеми зі зв'язком були рідкістю, і основним лімітуючим фактором дистанційної освіти було технічне оснащення як викладачів, так і студентів або слухачів післядипломної форми навчання. В нашому досвіді 2020-2021 років достатнє технічне оснащення було лише у 20,6 % – 58,8 % опитаних лікарів-слухачів (Єхалов В.В. зі співавт., 2021). Бойові дії привнесли нові складнощі. Зокрема, постійні, багатогодинні повітряні тривоги потребують регулярного переривання занять, щоб викладачі та студенти перейшли в укриття, що призводить до відставання від навчального плану. В результаті ударів по енергетичній інфраструктурі та блекаутів виникають перебої зв'язку або значне погіршення якості інтернет-з'єднання, коли студент може спілкуватися лише текстовими повідомленнями,

а для участі у відеоконференції пропускну здатності каналу не вистачає. Постійний стрес в умовах загрози для власного життя та життя близьких також знижує мотивацію та здатність до навчання (Barnett-Vanes A., 2016). Все це спонукає до пошуку нових методів дистанційного навчання.

Очна рольова гра широко використовується у професійній медичній освіті. Однак використання рольової гри онлайн менш відоме. Така гра зазвичай передбачає сценарій та низку ролей, які студенти грають, щоб вирішити проблему, щось створити або дослідити питання (Wills S. et al, 2010). Є два варіанти проведення такої гри: асинхронна дискусія, яка не відбувається в режимі реального часу (наприклад, за допомогою форумів), та синхронна (в режимі реального часу, наприклад, на платформах віртуальної реальності) (Kamel Boulos M.K. et al, 2007; Beard L. et al, 2009). Асинхронна дискусія дає додатковий час на те, щоб обміркувати ситуацію та звернутися до додаткової інформації, перш ніж висловлювати точку зору свого персонажа (De Wever B. et al, 2008; Warland J., 2012). Низка авторів (Pike T. et al, 2010; Ammentorp J. et al, 2007) відмічає, що важливою є не тільки клінічна симуляція, а й можливість дискусії та дебатів, що дозволяє розвинути комунікаційні навички та навички рефлексії.

Мета

Метою нашої роботи було продемонструвати пілотний досвід використання текстової рольової гри у навчальному процесі для створення базового розуміння ефективності такого формату навчання.

Матеріали та методи

На початку широкомасштабного вторгнення протягом декількох днів ми мали досвід занять з лікарями-слухачами в онлайн-форматі. Через проблеми із пропускну здатністю інтернет-каналу лікарям-слухачам, які знаходилися на циклі серцево-легеневої та церебральної реанімації, був запропонований формат текстової рольової гри у чаті месенджера Telegram. Концептуально цей формат не відрізняється від симуляційних сценаріїв, які застосовуються на занятті: викладач дає слухачам сценарій та залежно від їх дій опи-

сує реакції пацієнта, а також відповідає на питання щодо стану пацієнта. Відмінністю є те, що без доступу до манекена та без можливості відпрацювання у реальному часі лікарі-слухачі описували свої дії у текстовому вигляді. Як і при очній формі, в кожному симуляційному сценарії одночасно брали участь три слухачі: один у ролі «лікаря» (лідер команди), двоє – у ролі «медсестер». За сценарієм, всі учасники мали навички компресій грудної клітини, маскової вентиляції та встановлення периферичного венозного доступу, але дефібриляцію та остаточне забезпечення прохідності дихальних шляхів міг виконувати лише «лікар». Таким чином, роль «лікаря» передбачала лікарські маніпуляції, організацію роботи команди та делегацію завдань «медсестрам», діагностику та призначення лікування. Роль «медсестри» передбачала виконання призначень лікаря та повідомлення про можливі проблеми (наприклад, у відповідь на команду «набрати аміодарон» «медсестра» могла відповісти, що замість аміодарону наявний лише лідокаїн). Решта групи, яка не брала участі безпосередньо у сценарії, спостерігала за його відпрацюванням.

При допущенні грубих помилок у протоколі викладач зупиняв сценарій та пропонував усій групі поміркувати та обговорити, чи все виконано вірно. У слухачів був час звіритися з конспектом лекції та клінічними протоколами (Наказ МОЗ України №1269 від 05.06.2019; European Resuscitation Council Guidelines, 2021). Шляхом дискусії слухачі самі обирали вірний варіант, після чого сценарій продовжувався.

Приклад сценарію наведений у Додатку 1.

Результати та обговорення

Лікарі-слухачі виявили високу мотивацію та зацікавленість до заняття у такому форматі. Під час заняття 100 % слухачів групи були присутніми і брали участь у відпрацюванні сценаріїв. Усього було відпрацьовано 3 сценарії базової підтримки життя (догоспітальний етап) та 5 сценаріїв розширеної підтримки життя (госпітальний етап). Тривалість відпрацювання одного сценарію базової підтримки життя в середньому становила $47,0 \pm 11,2$ хвилин, розширеної – $95,6 \pm 19,5$ хвилин (при відпрацюванні в аудиторії аналогічні сценарії

розраховані на 10-15 та 20-30 хвилин, відповідно). Перше відпрацювання сценарію кожного виду було найдовшим: 59 та 120 хвилин, відповідно. Це пояснювалося тим, що під час першого відпрацювання сценарію слухачами надавалися найдетальніші описи дій (наприклад, техніка компресій грудної клітини або інтубації трахеї), які далі описувалися більш схематично з метою економії часу. Крім того, перше відпрацювання містило найбільшу кількість помилок, які мали бути скоректованими.

Однією з переваг текстового формату виявилось збереження інформації. Після закінчення сценарію повідомлення в чаті не видалялися. Таким чином, лікарі-слухачі, які не брали участі у конкретному сценарії, мали можливість прочитати сценарій як під час його відпрацювання, так і після закінчення. Частині учасників виявилось легше фіксувати увагу на текстових повідомленнях, ніж підтримувати постійний рівень уваги до дій інших під час очного заняття. Як наслідок, при кожному наступному відпрацюванні сценарію помилки, які були допущені при відпрацюванні попереднього, коректувалися, і системних помилок не спостерігалось. У підсумку, завдяки сценаріям кожний з лікарів-слухачів прочитав матеріал заняття 5 та більше разів, що значно вище, ніж при традиційному опитуванні.

Отриманий досвід слухачі оцінили позитивно. Окрім текстового опису власних дій, слухачі за власною ініціативою знаходили та надсилали ілюстрації, а також активно ставили додаткові питання після завершення сценарію.

При поверненні до аудиторії серед слухачів, які брали участь у рольовій грі, лише 17,6 % допускали помилки у алгоритмі серцево-легеневої реанімації, розпізнанні серцевих ритмів, стратегії дефібриляції або виборі та дозуванні препаратів. У 29,4 % слухачів корекції потребували практичні навички на манекені, такі як позиція рук при компресіях, техніка вентиляції мішком та маскою та техніка безпеки при роботі з дефібрилятором. Хоча під час відпрацювання сценаріїв в текстовому форматі на вимогу викладача слухачі надавали детальний опис кожної практичної навички, умоглядного їх відпрацювання виявилось недостатньо, що є цілком зрозумілим.

Втім, слід зауважити, що слухачі даного курсу були вже знайомі з методикою серцево-легеневої реанімації раніше, і серед студентів, що опановують матеріал вперше, процент помилок може бути вищим.

Для порівняння, слухачі аналогічних циклів в 2020 році під час карантину, пов'язаного з пандемією COVID-19, яким після лекції проводили лише опитування за темою без відпрацювання сценарію, під час контрольного сценарію допускали помилки у 85,7 % – 100,0 %.

Позитивний досвід, який ми отримали, співпадає з даними літератури. Warland J. зі співавторами (2012) проводили онлайн рольові ігри серед студентів акушерського коледжу як у малих, так і у великих групах. Гра полягала у проведенні дебатів з питань вакцинації новонароджених, де студенти відігравали ролі чиновників, представників медичних організацій та громадських активістів, одні з яких повинні були висловлюватися за вакцинацію, а інші – проти. У анкеті зворотного зв'язку учасники відмітили, що гра дозволила як покращити власні знання щодо вакцинації, так і розвинути комунікативні навички, а також дослідити аргументи іншої точки зору, якщо погляди персонажа не співпадали з поглядами самого студента.

Nakamura T. зі співавторами (2021) проводили онлайн рольові ігри для студентів фармакологічного факультету. Між студентами були розподілені ролі лікарів, пацієнтів та членів сімей пацієнтів. За сценарієм, пацієнт виписувався із лікарні після ускладнення від прийому певних препаратів, і метою гри було пояснити пацієнту причини ускладнення та розробити тактику профілактики і лікування цього ускладнення у подальшому. Автори знайшли, що для відпрацювання професійних та комунікаційних навичок у медичних студентів онлайн рольова гра за цим сценарієм настільки ж ефективна, як і очна. Mehigan S. зі співавторами (2023) опублікували досвід використання онлайн рольової гри для відпрацювання теми людського фактору в операційній. Студентам призначали різні ролі операційної команди, і ролі деяких студентів передбачали порушення протоколу, а інших – відповідь на їхні дії. Зворотній зв'язок від студентів показав високу зацікавленість та задоволення від

можливості поєднати творчість із навчанням. Студенти відмітили, що задоволення від такого формату навчання було більше, а запам'ятовування краще, ніж на традиційній лекції, «коли хтось говорить, а ти записуєш».

Висновки

Текстова рольова гра є маловідомим, але ефективним видом дистанційних практичних занять. Вона не потребує високої пропускну здатності інтернет-каналу, дозволяє відтворювати будь-які клінічні сценарії, задіє не тільки механічну пам'ять, а і абстрактне мислення, клінічне мислення, уяву та творчі здібності, і допомагає запам'ятовувати алгоритми надання допомоги у ігровій формі. Звісно, текстова гра не може бути повноцінною альтернативою аудиторному заняттю, оскільки не дозволяє слухачам опанувати та відпрацювати мануальні навички, а також займає більше часу, ніж відпрацювання в аудиторії. Але наш перший досвід використання такого формату показав, що за відсутності можливості проведення симуляційного заняття аудиторно текстова рольова гра є більш ефективною формою навчання, ніж традиційне опитування.

Фінансування

Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів

При підготовці та написанні цієї статті жоден з авторів не має конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Автор прочитав та підтвердив фінальну версію рукопису. Всі автори погодились опублікувати цей рукопис.

ORCID ID та визнання вкладу авторів:

[0000-0003-0942-4099](https://orcid.org/0000-0003-0942-4099) (A, B, C, E) Krishtafor

Daria

[0000-0003-1340-3290](https://orcid.org/0000-0003-1340-3290) (A, D, E) Kravets Olha

[0000-0001-5373-3820](https://orcid.org/0000-0001-5373-3820) (A, D, E) Yekhalov Vasyl

[0000-0003-0538-0164](https://orcid.org/0000-0003-0538-0164) (B, D, E) Ploshchenko

Yuliia

[0000-0001-9836-0968](https://orcid.org/0000-0001-9836-0968) (B, D, E) Pylypenko

Olha

[0000-0003-2426-0109](https://orcid.org/0000-0003-2426-0109) (B, D, E) Yehorova Olha

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Writing the article, D – Critical revision of the article, E – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Аряєв, М.Л., Капліна, Л.Є., Сеньківська, Л.І., Павлова, В.В. (2020) Перший досвід дистанційного навчання в медичних вузах України в умовах COVID-19-карантину. Здоров'я дитини. Т.15, №3, 195-199. doi: 10.22141/2224-0551.15.3.2020.204555

Дубоссарська, Ю.О. (2020) Досвід дистанційного навчання з акушерства і гінекології у період карантину. Соціально-гуманітарні дослідження та інноваційна освітня діяльність. Наук. ред. О.Ю. Висоцький. Дніпро: СПД «Охотнік», 316-317.

Схалов, В.В., Кравець, О.В., Самойленко, А.В., Романюта, І.А. (2021) Дистанційне навчання за циклом «Невідкладні стани» очима лікаря-інтерна лікувального профілю та стоматолога. Український журнал медицини, біології та спорту. Т. 6, 2 (30), 221-226. doi: 10.26693/jmbs06.02.221

Куш, О.Г., Омелянич, В.М., Бессараб, Г.І., та ін. (2017) Дистанційне навчання в системі медичної освіти (перший досвід кафедри нормальної фізіології ЗДМУ). Медична освіта. 4, 85-89. doi: 10.11603/me.2414-5998.2017.4.8283

Наказ МОЗ України №1269 від 05.06.2019. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол. Київ, 2019. 317 с.

Наливайко, О., Калістова, О., Поляков, Д. (2020) Дотримання академічної доброчесності навчальних досягнень здобувачів освіти в процесі дистанційного навчання. *Educological discourse*. 4 (31), 143-162.

Ammentorp, J., Sabroe, S., Kofoed, P., Mainz, J. (2007) The effect of training in communication skills on medical doctors' and nurses' self-efficacy. A randomized controlled trial. *Patient Education and Counselling*. 66, 270-277. doi: 10.1016/j.pes.2006.12.012

Barnett-Vanes, A. (2016) Armed conflict, medical training and health systems. *Med Confl Surviv*. 32(1), 30-39. doi: 10.1080/13623699.2016.1180799.

Beard, L., Wilson, K., Morra, D., Keelan, J. (2009) A survey of health-related activities on second life. *Journal of Medical Internet Research*. 11 (2), e17. doi: 10.2196/jmir.1192

De Wever, B., Van Winckel, M., Valcke, M. (2008) Discussing patient management online: the impact of roles on knowledge construction for students interning at the paediatric ward. *Advances in Health Sciences Education*. 16 (1), 25-42. doi: 10.1007/s10459-006-9022-6

Kamel Boulos, M.K., Hetherington, L., Wheeler, S. (2007) Second life: an overview of the potential of 3D virtual worlds in medical and health education. *Health Information and Libraries Journal*. 24, 233-245. doi: 10.1111/j.1471-1842.2007.00733.x.

Mehigan, S., Cenarosa, A.S., Smith, R., Zvavamwe, M., Traynor, M. (2023) Engaging perioperative students in online learning: Human factors. *J Perioper Pract*. 33(1-2), 4-8. doi: 10.1177/17504589221107227

Nakamura, T., Yoshikawa, T., Yanagita, T., Okamura, N., Yanai, K. (2021) [The development of online role-play for pharmacological education]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 156(6), 338-344. Japanese. doi: 10.1254/fpj.21032

Pike, T., O'Donnell, V. (2010) The impact of clinical simulation on learner self-efficacy in pre-registration nursing education. *Nurse Education Today*. 30 (5), 405-410. doi: 10.1016/j.nedt.2009.09.013

Soar, J., Böttiger, B.W., Carli, P., et al. (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 161, 115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.

Warland, J., Smith, C., Smith, M. (2012) Much ado about the flu: design and implementation of an e-role play for a large class of undergraduate students. *Nurse Educ Pract*. 12(2), 65-71. doi: 10.1016/j.nepr.2011.07.004

Warland, J., Smith, M. (2012) Using online roleplay in undergraduate midwifery education: A case-study. *Nurse Education In Practice*. 12, 279-283. doi: 10.1016/j.nepr.2012.06.008

Wills, S., Leigh, E., Ip, A. (2010) *The Power of Role-based e-learning: Designing and Moderating Online Role Play*. Routledge, London, 280 p.

The first experience of a text-based role-playing game as a type of online class

**Krishtafor Daria, Kravets Olha, Yekhalov Vasyl, Ploshchenko Yuliia,
Pylypenko Olha, Yehorova Olha**

Dnipro State Medical University

Address for correspondence:

Krishtafor Daria

E-mail: shredderine@gmail.com

Abstract: the start of a large-scale invasion in Ukraine in 2022 made face-to-face attendance at educational institutions dangerous and not always possible, prompting a return to the remote form introduced in 2020 at the start of the COVID-19 pandemic. But in wartime, classes often have to be interrupted to go to shelters, and connection can be unstable. All this encourages the search for new methods of distance learning. The graduate doctors who were studying at the cycle of cardiopulmonary and cerebral resuscitation, were offered the format of a text role-playing game in the Telegram messenger chat. Conceptually, this format does not differ from in-person simulation scenarios: the professor gives the audience a scenario and, depending on their actions, describes the patient's reactions. The difference is that without access to the mannequin and without the opportunity to practice in real time, the doctors described their actions in text form. Three doctors participated in each scenario: one in the role of a "doctor" (team leader), two in the roles of "nurses". The role of the "doctor" involved medical manipulations, organizing the work of the team and delegating tasks to the "nurses", diagnosing and prescribing treatment. The role of the "nurse" involved carrying out the doctor's orders and reporting possible problems. The rest of the group watched as the script was worked out. When serious mistakes were made in the protocol, the teacher stopped the scenario and suggested that the whole group reflect and discuss whether everything was done correctly. The students had time to consult the lecture notes and clinical protocols. Through the discussion, the students themselves chose the correct option, after which the scenario continued. The doctors showed high motivation and interest in the class in this format. When returning to the classroom, those who participated in the role-play performed significantly better than those who had only read material on the topic and/or listened to a lecture. Only practical skills on the mannequin required correction. Our first experience with this format has shown that, if a simulation in the classroom is not available, a text-based role-play is a more effective form of learning than a traditional survey.

Keywords: [Cardiopulmonary Resuscitation](#); [Education](#); [Distance](#); [Education](#), [Role Playing](#); [Simulation Training](#).

Додаток 1 (приклад сценарію)

Викладач: Ви – чергова зміна відділення кардіореанімації. Пацієнт – чоловік 65 років, госпіталізований з діагнозом «гострий коронарний синдром». Виражена енцефалопатія, негативізм, самостійно видалив периферичний венозний катетер. Медсестра А зайшла в палату, щоб встановити новий периферичний катетер, і одразу погукала лікаря.

«Лікар»: Заходжу в палату. Мені безпечно працювати? Що я бачу?

Викладач: Працювати безпечно. Пацієнт лежить в ліжку нерухомо, шкірні покриви бліді.

«Лікар»: Підходжу до пацієнта, питаю «Ви мене чуєте?» Якщо не реагує, легко струшую за плечі і повторюю: «Ви мене чуєте?»

Викладач: Пацієнт не реагує.

«Лікар»: Прошу медсестру А залишитися. Відновлюю прохідність дихальних шляхів закиданням голови та перевіряю дихання методом «бачу-чую-відчуваю», одночасно пе-

ревіряю пульс на сонній артерії протягом 10 секунд.

Викладач: Немає дихання, немає пульсу.

«Лікар»: Розпочинаю компресії грудної клітини з частотою 100-120 на хвилину, глибина 5-6 см. Одночасно прошу медсестру А принести дефібрилятор та покликати другу медсестру.

«Медсестра А»: Я пішла за дефібрилятором та гукати другу медсестру.

«Лікар»: Продовжую компресії.

«Медсестра Б»: Я на місці.

«Лікар»: Прошу медсестру Б підключити кисень до мішка Амбу з маскою та приготуватися до вентиляції.

«Медсестра Б»: Підключаю кисень до мішка Амбу, прикладаю маску до обличчя – вузьким боком на перенісся, широким до підборіддя, притискаю до обличчя методом С-Е, закидаю голову пацієнта. Готова до вентиляції.

«Лікар»: Відраховую 30 компресій, останні три називаю вголос. 28, 29, 30. Зупиняю компресії для вдиху, але не убираю руки з грудної клітини.

«Медсестра Б»: Герметично притискаючи маску до обличчя, роблю два вдихи тривалістю по 1 с.

«Лікар»: Бачу та відчуваю екскурсію грудної клітини. Продовжую компресії.

«Медсестра А»: Є дефібрилятор.

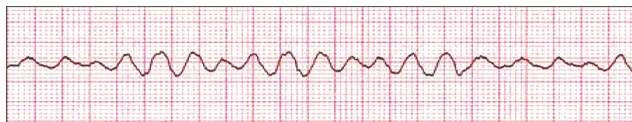
«Лікар»: Прошу медсестру А змінити мене на компресіях та разом з медсестрою Б продовжити компресії та вдихи 30:2, поки я готую дефібрилятор.

«Медсестра А»: Продовжую компресії.

«Лікар»: Включаю дефібрилятор. Оголяю грудну клітину пацієнта. Змащую електроди дефібрилятора гелем та прикладаю один електрод під правою ключицею біля краю грудини, другий електрод зліва на рівні соска по середній пахвовій лінії. Прошу зупинити компресії, оцінюю ритм на дисплеї дефібрилятора.

«Медсестра А»: Зупиняю компресії.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Фібриляція шлуночків. Набираю розряд 120 Дж. Голосно кажу «ВСІ ВІДІЙШЛИ», слідкую, щоб ніхто, включаючи мене, не торкався хворого та його ліжка. Притискаю електроди з зусиллям 8 кг та наношу розряд, одночасно натиснувши на кнопки на електродах.

Викладач: Розряд нанесений.

«Лікар»: Убираю електроди. Прошу медсестру Б змінити медсестру А на компресіях, медсестру А – встановити венозний доступ. Сам змінюю медсестру Б на вентиляції мішком та маскою.

«Медсестра Б»: Продовжую компресії грудної клітини 30:2 з вентиляцією.

«Медсестра А»: Встановлюю венозний доступ. Встановлений периферичний катетер 18G в ліву кубітальну вену.

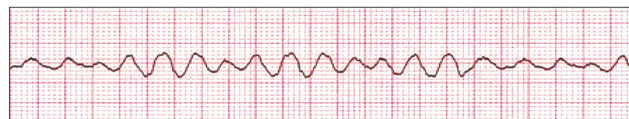
«Лікар»: Прошу медсестру А під'єднати кардіомонітор.

«Медсестра А»: Під'єдную кардіомонітор.

Викладач: Пройшло 2 хвилини.

«Лікар»: Оцінюю ритм на кардіомоніторі. Прошу медсестер змінити одна одну на компресіях.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Фібриляція шлуночків. Набираю розряд 150 Дж. Голосно кажу «ВСІ ВІДІЙШЛИ», слідкую, щоб ніхто, включаючи мене, не торкався хворого та його ліжка. Притискаю електроди з зусиллям 8 кг та наношу розряд, одночасно натиснувши на кнопки на електродах.

Викладач: Розряд нанесений.

«Лікар»: Убираю електроди. Продовжити компресії. Разом з медсестрою Б готуюся до інтубації трахеї.

«Медсестра А»: Проводжу безперервні компресії грудної клітини з частотою 100-120 на хвилину.

«Лікар»: Проводжу пряму ларингоскопію. Візуалізую голосову щілину.

«Медсестра Б»: Подаю ендотрахеальну трубку з провідником.

«Лікар»: Проводжу ендотрахеальну трубку у гортань. Зріз ендотрахеальної трубки біля голосової щілини. Стоп компресії.

«Медсестра А»: Зупиняю компресії.

«Лікар»: Проводжу манжету ендотрахеальної трубки за голосові зв'язки. Продовжити компресії. Видалити провідник.

«Медсестра А»: Продовжую компресії.

«Медсестра Б»: Видаляю провідник з ендотрахеальної трубки.

«Лікар»: Під контролем зору проводжу ендотрахеальну трубку далі, видаляю ларингоскоп. Притримуючи ендотрахеальну трубку біля зубів, прошу роздути манжету.

«Медсестра Б»: Манжета роздута.

«Лікар»: Підключаю капнограф.

Викладач: На капнографі 18 мм рт.ст.

«Лікар»: Добре. Прошу медсестру Б під'єднати мішок Амбу до ендотрахеальної трубки.

«Медсестра Б»: Мішок під'єднаний.

«Лікар»: Прошу медсестру Б притримати ендотрахеальну трубку біля зубів. Стоп компресії. Прошу зробити декілька вдихів мішком, поки я аускультую в п'яти точках: верхівки, нижні відділи легень та епігастрій.

Викладач: Над легенями дихання проводиться симетрично, в епігастрії не проводиться.

«Лікар»: Добре. Продовжити компресії та вентиляцію асинхронно, поки я фіксує ендотрахеальну трубку.

«Медсестра А»: Продовжую безперервні компресії.

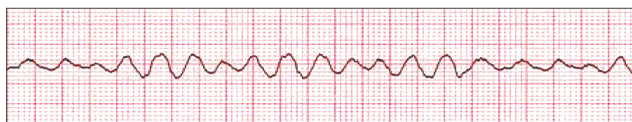
«Медсестра Б»: Вентилюю мішком через ендотрахеальну трубку з частотою 10 на хвилину.

«Лікар»: Трубка зафіксована. Вмикаю та підключаю апарат ШВЛ з параметрами: дихальний об'єм 6-7 мл/кг, FiO₂ 100%, частота 10/хвилину.

Викладач: Прошло 2 хвилини.

«Лікар»: Оцінюю ритм на кардіомоніторі. Прошу медсестер змінити одна одну на компресіях.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Фібриляція шлуночків. Набираю розряд 150 Дж. Голосно кажу «ВСІ ВІДІЙШ-ЛИ», сліdkую, щоб ніхто, включаючи мене, не торкався хворого та його ліжка. Притискаю електроди з зусиллям 8 кг та наношу розряд, одночасно натиснувши на кнопки на електродах.

Викладач: Розряд нанесений.

«Лікар»: Убираю електроди. Продовжити компресії.

«Медсестра Б»: Продовжую безперервні компресії.

«Лікар»: Медсестру А прошу набрати та ввести внутрішньовенно 1 мг адреналіну на 10 мл фізрозчину та 300 мг амідарону (2 ампули) на 20 мл фізрозчину.

«Медсестра А»: Набрала 1 мг адреналіну на 10 мл фізрозчину та 300 мг амідарону (2 ампули) на 20 мл фізрозчину. Введено.

«Лікар»: Дякую. Починаємо виключати оборотні причини за алгоритмом 4 Г – 4 Т. Прошу набрати кров на загальний аналіз, електроліти та глюкозу на cito!

«Медсестра А»: Набрала, віддала молодшій медсестрі.

Викладач: Молодша медсестра пішла в лабораторію.

«Лікар»: Викликаємо сонолога для виключення внутрішньої кровотечі або тампонади. Поки чекаємо на сонолога, виключаємо інші причини. З можливою гіпоксією ми вже боремось: дихальні шляхи прохідні, проводиться вентиляція 100 % киснем. Дихання проводиться симетрично – виключаємо напружений пневмоторакс. Який колір шкірних покривів? Як виглядають нижні кінцівки хворого?

Викладач: Колір шкірних покривів рівномірно блідий. Нижні кінцівки симетричні, не набрякли.

«Лікар»: Немає даних за легеневий тромбоз. Яка температура тіла хворого?

Викладач: 37,2 °C.

«Лікар»: Гіпо/гіпертермія виключена. Зовнішньої кровотечі немає?

Викладач: Немає.

«Лікар»: Що приймав пацієнт? Чи міг він прийняти щось поза листом призначень?

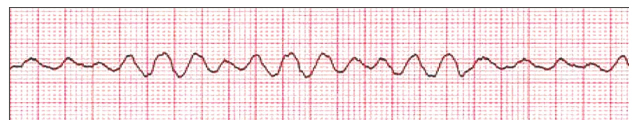
Викладач: В палаті немає жодних медикаментів, все видає медсестра за листом призначень, також до пацієнта ніхто не приходив, поруч пустих блістерів або контейнерів немає.

«Лікар»: Токсини малоімовірні. Виключили токсини, напружений пневмоторакс, легеневий тромбоз, гіпоксію та гіпо/гіпертермію. Чекаємо на результати аналізів та сонолога.

Викладач: Прошло 2 хвилини.

«Лікар»: Оцінюю ритм на кардіомоніторі. Прошу медсестер змінити одна одну на компресіях.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Фібриляція шлуночків. Набираю розряд 180 Дж. Голосно кажу «ВСІ ВІДІЙШЛИ», сліdkую, щоб ніхто, включаючи мене, не торкався хворого та його ліжка. Притискаю електроди з зусиллям 8 кг та наносу розряд, одночасно натиснувши на кнопки на електродах.

Викладач: Розряд нанесений.

«Лікар»: Убираю електроди. Продовжити компресії.

«Медсестра А»: Продовжую безперервні компресії.

Викладач: Прийшов сонолог. Що дивитися?

«Лікар»: eFAST-протокол, будь ласка.

Викладач: Вільної рідини у черевній порожнині, плевральних синусах та перикарді немає. Пневмотораксу немає.

«Лікар»: Дякую. Гіповолемію, тампонаду серця та пневмоторакс виключаємо. Прийшли результати аналізів?

Викладач: Так. Гемоглобін 145 г/л, гематокрит 0,45 л/л, глюкоза 6,2 ммоль/л, натрій 142 ммоль/л, калій 4,2 ммоль/л.

«Лікар»: Електролітні розлади, гіпоглікемія або кровотеча виключені. Таким чином, ми виключили 4 «Г»: гіпоксію, гіповолемію, гіпер/гіпокаліємію (глікемію) та гіпо/гіпертермію, і три з чотирьох «Т»: токсини, напружений пневмоторакс та тампонаду. Залишається тромбоз. Легеневий тромбоз малоймовірний, а от коронарний імовірний, оскільки пацієнт надійшов з гострим коронарним синдромом.

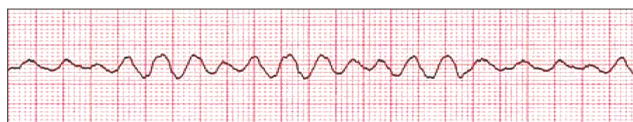
Викладач: Ваші дії?

«Лікар»: Продовжуємо реанімаційні заходи за алгоритмом ALS, після відновлення спонтанного кровообігу виконуємо коронарографію та черезшкірне коронарне втручання.

Викладач: Пройшло 2 хвилини.

«Лікар»: Оцінюю ритм на кардіомоніторі. Прошу медсестер змінити одна одну на компресіях.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Фібриляція шлуночків. Набираю розряд 200 Дж. Голосно кажу «ВСІ ВІДІЙШЛИ», сліdkую, щоб ніхто, включаючи мене, не торкався хворого та його ліжка. Притискаю електроди з зусиллям 8 кг та наносу розряд, одночасно натиснувши на кнопки на електродах.

Викладач: Розряд нанесений.

«Лікар»: Убираю електроди. Продовжити компресії.

«Медсестра Б»: Продовжую безперервні компресії.

«Лікар»: Медсестру А прошу набрати та ввести внутрішньовенно 1 мг адреналіну на 10 мл фізрозчину та 150 мг амідарону (1 ампулу) на 20 мл фізрозчину.

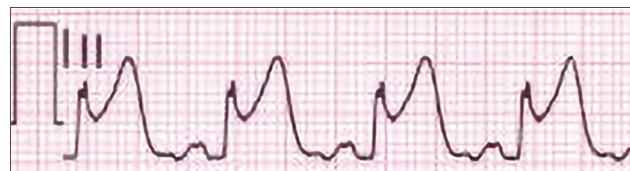
«Медсестра А»: Набрала 1 мг адреналіну на 10 мл фізрозчину та 150 мг амідарону (1 ампулу) на 20 мл фізрозчину. Введено.

«Лікар»: Дякую. Продовжуємо компресії та ШВЛ.

Викладач: Пройшло 2 хвилини.

«Лікар»: Оцінюю ритм на кардіомоніторі.

Викладач: (надсилає у чат зображення з ритмом)



«Лікар»: Ритм синусовий! Перевіряю пульс на сонній артерії, дивлюся на капнограф.

Викладач: Пульс є. На капнографі EtCO₂ – 42 мм рт.ст.

«Лікар»: Фіксуємо відновлення спонтанного кровообігу та зупиняємо реанімаційні заходи. Вимірюємо артеріальний тиск.

Викладач: 70/40 мм рт.ст.

«Лікар»: Підключаємо симпатоміметики, титруємо до середнього АТ не нижче 65 мм рт.ст. Транспортуємо до ендovasкулярної операційної та розпочинаємо лікування постреанімаційного синдрому за алгоритмом ABCDE...



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.345-002-018.73-092.19:616.12-008.331.1]-073.7-092

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.137-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.137-145)

Received: June 26, 2024

Accepted: September 09, 2024

Ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension (literature review)

Khairnasova Alina¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Ukrainian-German antiulcer gastroenterological center «Byk-Kyiv», Kyiv, Ukraine**Address for correspondence:**

Khairnasova Alina

E-mail: dockhairnasova@gmail.com

Abstract: *ulcerative colitis is a complex disease that results from a complex interaction of genetic predisposition, environmental factors, which leads to dysregulation of the immune system, chronic intestinal inflammation with damage to the mucous membrane. Systemic chronic inflammation can cause the development of arterial hypertension, thereby complicating the course of the primary disease. However, the cause-and-effect relationship between these diseases is not fully understood. Early detection of high blood pressure in patients with ulcerative colitis, a multidisciplinary approach to diagnosis makes it possible to achieve optimal treatment results in a timely manner and prevent the occurrence of intestinal complications. The aim of this study was to provide a comprehensive review of diagnostic procedures such as colonoscopy, inflammatory biomarkers (faecal calprotectin, faecal lactoferrin, serum zonulin), and to study the features of the colon structure in ultrasound diagnostics in patients with ulcerative colitis and concomitant hypertension. The data from PubMed and Ukrainian scientific sources on the comorbidity of these diseases, the possibility of using non-invasive diagnostic methods to assess the condition of the intestine in patients with ulcerative colitis and arterial hypertension were analysed. The literature review includes 50 scientific sources. The main focus is on the pathophysiological relationships of diseases, peculiarities of non-invasive diagnosis of ulcerative colitis during follow-up and early detection of arterial hypertension, which makes it possible to prevent complications in ulcerative colitis. Given the literature review, it can be concluded that the problem of timely diagnosis of hypertension in patients with ulcerative colitis is relevant today. For a rational approach to the management of patients with ulcerative colitis and concomitant hypertension, it is necessary to carry out a set of diagnostic procedures, including outpatient blood pressure measurement, ultrasound examination of the intestinal wall, and the use of non-invasive inflammatory biomarkers.*

Keywords: [Blood Pressure](#); [Essential Hypertension](#); [Inflammatory Bowel Diseases](#); [Ulcerative Colitis](#); [Ultrasonography](#).

Introduction

At the turn of the XXI century, inflammatory bowel disease (IBD) is becoming increasingly common in industrialised countries due to the increase in morbidity and the possibility of timely diagnosis (Ng et al., 2017). IBD is a group of chronic systemic inflammatory conditions with a

tendency to affect the gastrointestinal tract and includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (Fabián et al., 2022). UC is a recurrent and remitting IBD characterised by mucosal inflammation that starts distally and can spread proximally to affect the entire colon (Segal et al., 2021). Worldwide, the incidence of UC is on the rise with the

annual incidence of UC ranging from 8.8 to 23.1 per 100,000 person-years in North America, 0.6 to 24.3 per 100,000 person-years in Europe (Du et al., 2020). In 2023, the global prevalence of UC was estimated at 5 million cases, and the incidence is increasing worldwide (Le Berre et al., 2023).

It has been described that IBD may be one of the causes of a prolonged inflammatory process (Kirchgesner et al., 2018). Inflammation is a complex and necessary component of the body's response to biological, chemical or physical stimuli. Numerous studies have shown that chronic inflammation contributes to a variety of diseases, including atherosclerosis, autoimmune diseases, asthma, diabetes, cancer, and others (Germolec et al., 2018).

Chronic inflammation plays an important role in the development and progression of cardiovascular disease (CVD). CVD is and remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide. IBD can lead to atherosclerosis, increase the risk of CVD, especially arterial hypertension (AH) (Rungoe et al., 2013), (Choi et al., 2019).

UC and AH are two different diseases that can interact with each other, thereby complicating the course of the primary disease. However, the cause-and-effect relationship between these diseases has not yet been sufficiently studied, so international research in this area continues. Thus, there is a need to study the relationship between UC and AH due to the high degree of their comorbidity.

Aim

The aim of the study is to provide a comprehensive review of diagnostic procedures such as colonoscopy, inflammatory biomarkers (calprotectin, lactoferrin, zonulin), and to study the features of the colon structure during ultrasound diagnostics in patients with UC and concomitant hypertension.

Materials and methods

The article analyses PubMed data and Ukrainian scientific sources on the comorbidity of UC and AH, the possibility of using non-invasive diagnostic methods to assess the condition of the intestine in patients with UC and concomitant hypertension. The literature review includes 50 scientific sources. The main focus is on the pathophysiological links between UC and AH, the peculiarities of non-invasive diagnosis of UC during follow-up and early detection of hypertension, which makes it possible to prevent complications in UC.

Review and discussion

1. Pathogenetic mechanisms of the association between UC and AH

At present, reliable pathophysiological mechanisms that may link these two diseases have not yet been fully studied, but there are several theories and potential mechanisms in this regard.

One of these is genetic predisposition: some genes may be shared by UC and AH. Studies show that genes related to inflammation and blood pressure regulation may play a potential role in the development of their comorbidity (He et al., 2023). Although genetics play an important role in the pathogenesis of the disease, incomplete penetrance suggests that environmental and lifestyle factors, including diet, psychological stress, medication and smoking, also contribute to comorbidity (Abe-gunde et al., 2016).

As UC is a chronic disease and is accompanied by emotional stress, the latter can cause activation of the sympathetic nervous system and increase levels of stress hormones such as catecholamines. This can lead to vasoconstriction and increased blood pressure. Emotional overload associated with sympathicotonus is more likely to lead to relapse in patients with UC (Sauk et al., 2023).

Stress increases intestinal permeability and ion secretion through a mechanism that includes nerve stimulation and depletes goblet cells. Subsequently, UC is characterised by a chronic inflammatory process in the colon. Inflammation can lead to systemic immune activation and increased levels of cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α). These cytokines can also contribute to the development of hypertension. In patients with UC, vascular endothelial damage occurs, and endothelial dysfunction is characterised by a decrease in the synthesis and release of nitric oxide (NO), which leads to vasoconstriction and increased blood pressure. Patients with UC demonstrate a depletion of the ileal barrier, which is manifested by a decrease in goblet cells containing mucin and the production of mucin itself (Alipour et al., 2016). Goblet cells are more susceptible to stress due to their role in protecting the intestinal epithelium from microbes and harmful substances (Chotikatum et al., 2018).

In normal condition, intestinal reactive oxygen species have bactericidal effects, participat-

ing in the intestinal defensive function. However, oxidative stress derived from excessive reactive oxygen species production over the buffering capability of antioxidant defense in the host would cause lipid peroxidation, intestinal mucosal barrier damage, bacterial translocation, and inflammatory response. UC is a type of chronic IBD, UC is essentially an immune-inflammatory disease, which oxidative stress plays a critical role in its pathogenesis and malignant progression to colorectal cancer. Inflammation is a process that consists of a series of protective responses, such as immune cell infiltration and cytokine expression, to eliminate pathogens/insults and initiate damage repair of the tissue (Wang et al., 2016).

The role of bacteria in atherosclerosis progression have been extensively studied for more than two decades. Low levels of bacteria could be found in the circulation in many chronic metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis, and is commonly referred to as “metabolic endotoxemia” (Neves et al., 2013). Several studies have reported an association between enteric bacteria and atherosclerosis. Bacterial 16S ribosomal RNA (rRNA) gene belong to *Enterobacteriaceae* have been detected in atherosclerotic plaques (Li et al., 2016). One potential mechanism for the association of AH with UC may be that elevated blood pressure can alter tight junction proteins and increase intestinal permeability, thus worsening the course of UC. For example, elevated levels of zonulin, a regulator of intestinal epithelial tight junction protein, were found to be strongly correlated with systolic blood pressure ($R^2 = 0.530$, $p < 0.0001$) and may also lead to the release of proinflammatory cytokines in the gut (Kim et al., 2018). Zonulin reversibly modulate intestinal permeability, the circulating zonulin levels were increased in diabetes, obesity, all of which are risk factors for atherosclerosis (Li et al., 2016).

The mechanisms, regarding the contribution of bacteria in atherosclerosis, are complicated. Previous studies mainly focused on the indirect mechanisms. Microbial activation of these innate immune receptors promotes inflammation that dampens reverse cholesterol transport, which in turn augments insulin resistance, hyperlipidemia, and vascular inflammation. Recent studies revealed that, in addition to digestion and absorption of many nutrients,

intestinal microbial flora may play an active role in the development of complex metabolic disease by the production of metabolites (Wang et al., 2011).

Stress leads to vasospasm, triggering the mechanism of the renin-angiotensin-aldosterone system and increasing blood pressure; on the other hand, stress leads to an increase in bacterial adhesion and a decrease in the number of lactobacilli in the intestinal lumen. As a consequence of all these changes in the intestinal lumen, antigens can gain access to the epithelium, causing and prolonging inflammation in UC; intestinal permeability to large antigenic molecules leads to goblet cell activation, degranulation, mucin depletion in the colon and inflammation (Sui et al., 2022).

Therefore, the intestinal barrier, which is the link between the external and internal environment of the body, plays an important role in human health. A functional intestinal barrier allows for the absorption of nutrients and fluids, but at the same time prevents harmful substances, such as toxins and bacteria, from crossing the intestinal epithelium and entering the body (Schoultz et al., 2020).

The intestinal barrier interacts with and responds to various stimuli. It consists of several elements, such as the surface mucus, the epithelial layer and the immune defence. In the lumen, bacteria and antigens are degraded by bile, gastric acid and pancreatic juice, as well as by commensal bacteria, which inhibit the colonisation of pathogens by producing antimicrobial substances. The next element of the barrier is the microclimate, consisting of an unmixed layer of water, glycocalyx and mucus layer, which prevent bacterial adhesion through the secretion of immunoglobulin A (IgA) and the physical barrier created by glycocalyx and mucus (Camilleri, 2019). Immune regulators, such as antimicrobial proteins and IgA molecules, are released in the mucosal gel in a gradient from the epithelium to the lumen, thereby enhancing protection against lumen microbes (Johansson et al., 2016). The gut microbiota contributes to blood pressure homeostasis and prevents the development of hypertension by producing, modifying and degrading various microbial bioactive metabolites (Katsi et al., 2019). The relationship between intestinal bacteria and the mucosal barrier is well balanced in a steady state; intestinal bacteria cannot contact the intestinal epithelium. However,

when the mucosal barrier is not functioning, intestinal bacteria can approach intestinal immune cells and cause IBD (Okumura et al, 2018). Chronic inflammation plays an important role in the initiation and progression of cardiovascular disease, and one of the causes of a prolonged inflammatory process may be UC. Studies have shown that in patients with UC, hypertension occurred in 40% (Kristensen et al., 2013), (Ghoneim et al, 2020), and high blood pressure can worsen the course of UC (Wu et al., 2017). Thus, patients with IBD had a higher chance of developing hypertension compared to patients without IBD (odds ratio [OR] 1.71, 95% confidence interval [CI] 1.39-2.09) (Xu et al, 2022).

Scientists conducted a cohort study of the UK Biobank, which found that UC increases the risk of developing AH. A total of 281,064 participants were enrolled in the study, 2,376 (0.8%) were diagnosed with IBD at the start of the study, and 20,129 (7.2%) of the entire cohort developed hypertension with a median follow-up duration of 8.1 years (interquartile range [IQR] 7.3-8.8 years). Patients with IBD had a higher cumulative risk of hypertension compared with general population (10.9% in UC, 7.7% in Crohn's disease, and 9.3% in IBD unclassified vs. 7.1% in non-IBD, $p < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis identified that UC, rather than Crohn's disease or IBD unclassified, was independently associated with subsequent occurrence of hypertension (HR 1.30, 95% CI: 1.11–1.52, $p = 0.001$). In propensity matching analysis, UC also showed its robustness as a risk factor for the prediction of AH (HR 1.56, 95% CI: 1.21–2.03, $p = 0.001$) (He et al., 2023).

One of the mechanisms of AH development in UC may be the use of corticosteroids. Corticosteroids are relatively inexpensive and commonly used to treat a variety of conditions, and long-term use is known to be associated with some toxicity (Rice et al., 2017). That is, in addition to the existing diagnosis of UC, the use of steroids and immunomodulators has been identified as risk factors for the development of hypertension with a comparable risk ratio (Burisch, 2023).

2. Clinical features of comorbidity of UC and AH

UC and hypertension are two different diseases that, when occurring simultaneously, can sig-

nificantly affect the patient's quality of life. The polymorphism of the clinical manifestation of UC, the variety of forms depending on the location of the lesion, severity of the course, the presence of extraintestinal manifestations and complications, and concomitant hypertension require a collective decision on the treatment strategy in patients with UC with hypertension with the participation of gastroenterologists, proctologists, cardiologists and family doctors (Степанов, Псарьова, 2017). The assessment of persistent symptoms in a patient with UC should begin with a detailed medical history, including an examination of the intestinal structure, taking into account the clinical spectrum of the patient's manifestations, as the severity of symptoms may not always directly correlate with the degree of inflammatory activity (Colombel et al., 2019).

UC is a chronic disease that causes inflammation and ulcers or sores on the lining of the rectum and colon. The main symptom of UC is bloody diarrhoea with or without mucus. Associated symptoms also include urgency or tenesmus, abdominal pain, malaise, weight loss, and fever, depending on the extent and severity of the disease. The onset of the disease is usually gradual, with symptoms progressing over several weeks, and patients may experience periods of remission and subsequent relapses on their own (Lynch et al., 2023).

Patients with predominantly distal involvement may experience constipation with frequent discharge of blood and mucus. Symptoms may be preceded by an isolated episode of rectal bleeding that occurred weeks or months earlier. In severe cases, patients may also experience fever and signs of dehydration (Peppercorn et al., 2023).

Hypertension is a long-term condition in which blood pressure in the arteries is constantly rising. When it comes to hypertension, men are more likely to be diagnosed with cardiovascular disease. The onset of CVD in men with high blood pressure is observed as early as 25-44 years of age, indicating the need for preventive measures in adolescence and closer monitoring of treatment at a young age (Song et al., 2020). Hypertension is the leading modifiable risk factor for all-cause mortality and early CVD in women, and uncontrolled hypertension remains more common in older postmenopausal women than in men (Tamargo et al., 2023).

Hypertension is often asymptomatic until it leads to serious complications. If symptoms do occur, they may include headache, shortness of breath, dizziness, chest pain, palpitations, and vision problems.

Patients suffering from both UC and hypertension often experience a wide range of symptoms. They can stem from either disease or result from their interaction. When both diseases coexist, patients often report an increase in the severity of their UC symptoms. The additional stress associated with existing hypertension can exacerbate UC exacerbation, potentially through the interplay between stress, inflammation and the immune response (Alipour et al., 2016), (Fung, 2020). Similarly, inflammation from UC can contribute to high blood pressure by increasing arterial stiffness (He et al., 2023).

3. Minimally invasive methods for assessing the condition of the intestine in UC with concomitant AH

Ultrasonography of the intestine

Patients with UC require clinical, biochemical, endoscopic, and cross-validation studies to confirm the diagnosis and exacerbations of the disease, identify complications, and choose treatment. To date, endoscopy with biopsy remains the gold standard for the diagnosis of UC (Maconi et al., 2018), but still the primary differential diagnostic procedures could be minimally invasive diagnostic methods such as transabdominal ultrasound of the intestine, inflammatory biomarkers (calprotectin, lactoferrin, zonulin), Transabdominal ultrasound of the gastrointestinal tract provides a unique opportunity to non-invasively examine the intestine and including extraintestinal elements such as abdominal vessels, mesentery, cecum and lymph nodes (Nylund et al., 2017).

According to the EFSUMB Recommendations and Guidelines for Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Diseases, published in 2017, bowel ultrasound is a non-invasive method for assessing disease activity in IBD, well tolerated, radiation-free, accessible and inexpensive (Maconi et al., 2018). Bowel ultrasound can be performed at a regular patient appointment, without special preparation, to facilitate clinical decision-making regarding further follow-up (Dolinger et al., 2023).

Ultrasound procedures are generally considered to be very safe and there is no evidence to date to suggest a harmful effect of ultrasound in adults (Nylund et al., 2017). Intestinal ultrasound is primarily used to assess the condition of the intestinal wall, namely its thickness. It should be noted that most studies report intestinal wall thickening > 4 mm in adults and > 3 mm. in children, which may indicate the presence of an inflammatory process in the intestinal wall (Maconi et al., 2018). In practice, bowel ultrasound requires the use of a low-frequency convection transducer (3-5 MHz) and a high-frequency linear transducer (5-15 MHz), which allows visualisation of all layers of the intestinal wall and measurement of the intestinal wall thickness down to 0.1 millimetre (Dolinger et al., 2023).

A number of studies have shown that intestinal wall thickness correlates well with the clinical activity of UC, non-invasive inflammatory markers, and endoscopy findings (Kucharzik et al., 2017), (Rajagopalan et al., 2019).

The loss of the layered structure (stratification) of the intestinal wall (hypoechoic pattern) correlated with moderate (55% of cases) and severe (100% of cases), while normal layered structure of the intestinal wall was present in 87% of mild cases of UC. Increased vascularisation of the intestinal wall (increased Doppler signals with low resistance) was also associated with clinical and endoscopic indicators of UC activity (Maconi et al., 2018).

Biomarkers of inflammation

Colonoscopy is still an invasive procedure, and patients usually find it difficult to repeat it from time to time to assess the condition of the bowel. Endoscopic procedures are unpleasant and sometimes painful, time-consuming and expensive. Therefore, these disadvantages have led to the search for non-invasive markers of gastrointestinal inflammation, which should be sensitive, rapid, reliable, and cost-effective. In clinical practice, inflammatory biomarkers have gained considerable popularity over the past few decades (Núñez et al., 2021). In recent years, clinical guidelines have recommended the determination of faecal calprotectin as part of the diagnostic work-up of UC (Pathirana et al., 2018). One study demonstrated that faecal calprotectin levels significantly correlate with

clinical disease activity, endoscopic findings, and serum inflammatory biomarkers in patients with UC. Faecal calprotectin is a highly predictive indicator of complete mucosal healing in UC (Lee et al., 2017).

A number of other studies have shown that not only faecal calprotectin, but also lactoferrin, is a promising non-invasive indicator of mucosal healing (Boon et al., 2015). The potential usefulness of faecal lactoferrin for predicting the risk of UC recurrence has been investigated: an increase in faecal lactoferrin may occur before clinical outbreaks. In addition, some studies have demonstrated that faecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of inflammation in children with UC; faecal lactoferrin correlates with both clinical disease activity and serum inflammatory markers (Szymanska et al., 2023).

In recent years, it has been suggested that intestinal permeability disorders are an early stage preceding the onset of IBD. Since zonulin has been proposed as a biomarker of intestinal permeability, studies have shown that serum zonulin is highly sensitive for assessing intestinal permeability in patients with UC (Caviglia et al., 2019).

Conclusions

Given the literature review, it can be concluded that the problem of timely diagnosis of hypertension in patients with ulcerative colitis is relevant today. For a rational approach to the management of patients with ulcerative colitis and concomitant hypertension, it is necessary to carry out a set of diagnostic procedures, including outpatient blood pressure measurement, ultrasound examination of the intestinal wall, and the use of non-invasive inflammatory biomarkers.

Financing

This study did not receive any funding.

Conflict of interests

The author declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Consent to publication

The author has read the text of the manuscript and agreed with its publication.

ORCID ID and author's contribution

[0009-0005-9472-5567](https://orcid.org/0009-0005-9472-5567) (A, B, C, D, E, F)

Khairnasova Alina

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of the article.

REFERENCES

- Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O., & Ali, T. (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World journal of gastroenterology*, 22(27), 6296–6317. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i27.6296>
- Alipour, M., Zaidi, D., Valcheva, R., Jovel, J., Martínez, I., Sergi, C., Walter, J., Mason, A. L., Wong, G. K., Dieleman, L. A., Carroll, M. W., Huynh, H. Q., & Wine, E. (2016). Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(4), 462–471. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv223>
- Boon, G. J., Day, A. S., Mulder, C. J., & Geary, R. B. (2015). Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World journal of gastroenterology*, 21(40), 11469–11480. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11469>
- Burisch J. (2023). Is hypertension an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease?. *United European gastroenterology journal*, 11(1), 7–8. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12359>
- Camilleri M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>
- Caviglia, G. P., Dughera, F., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Abate, M. L., Pellicano, R., Bresso, F., Smedile, A., Saracco, G. M., & Astegiano, M. (2019). Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva medica*, 110(2), 95–100. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05787-7>
- Choi, Y. J., Lee, D. H., Shin, D. W., Han, K. D., Yoon, H., Shin, C. M., Park, Y. S., & Kim, N. (2019). Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(7), 769–779. <https://doi.org/10.1111/apt.15446>
- Chotikatam, S., Naim, H. Y., & El-Najjar, N. (2018). Inflammation induced ER stress affects absorptive intestinal epithelial cells function and integrity. *International immunopharmacology*, 55, 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.016>

Colombel, J. F., Shin, A., & Gibson, P. R. (2019). AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(3), 380–390.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.001>

Dolinger, M. T., & Kayal, M. (2023). Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making. *World journal of gastroenterology*, 29(15), 2272–2282. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i15.2272>

Du, L., & Ha, C. (2020). Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology clinics of North America*, 49(4), 643–654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>.

Fabián, O., & Kamaradová, K. (2022). Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Morfologie zánětlivých střevních onemocnění (IBD). Ceskoslovenska patologie*, 58(1), 27–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387455/>

Fung T. C. (2020). The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiology of disease*, 136, 104714. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>

Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of Inflammation. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1803, 57–79. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5

Ghoneim, S., Shah, A., Dhorepatil, A., Butt, M. U., & Waghay, N. (2020). The Risk of Cerebrovascular Accidents in Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Population-Based National Study. *Clinical and experimental gastroenterology*, 13, 123–129. <https://doi.org/10.2147/CEG.S250182>

He, J., Zhang, S., Qiu, Y., Liu, F., Liu, Z., Tan, J., Hu, F., Wu, X., Wang, Y., Zhou, L., Hu, S., Chen, M., Liao, X., Zhuang, X., & Mao, R. (2023). Ulcerative colitis increases risk of hypertension in a UK biobank cohort study. *United European gastroenterology journal*, 11(1), 19–30. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12351>

Johansson, M. E., & Hansson, G. C. (2016). Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature reviews. Immunology*, 16(10), 639–649. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.88>

Katsi, V., Didagelos, M., Skevofilax, S., Armenis, I., Kartalis, A., Vlachopoulos, C., Karvounis, H., & Tousoulis, D. (2019). GUT Microbiome-GUT Dysbiosis-Arterial Hypertension: New Horizons. *Current hypertension reviews*, 15(1), 40–46. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180613080439>

Kim, S., Goel, R., Kumar, A., Qi, Y., Lobaton, G., Hosaka, K., Mohammed, M., Handberg, E. M., Richards, E. M., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2018). Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical science (London, England : 1979)*, 132(6), 701–718. <https://doi.org/10.1042/CS20180087>

Kirchgesner, J., Beaugerie, L., Carrat, F., Andersen, N. N., Jess, T., Schwarzingler, M., & BERENICE study group (2018). Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*, 67(7), 1261–1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314015>

Kristensen, S. L., Ahlehoff, O., Lindhardsen, J., Erichsen, R., Jensen, G. V., Torp-Pedersen, C., Nielsen, O. H., Gislason, G. H., & Hansen, P. R. (2013). Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study. *PloS one*, 8(2), e56944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>

Kucharzik, T., Kannengiesser, K., & Petersen, F. (2017). The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology*, 30(2), 135–144. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0105>

Le Berre, C., Honap, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2023). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 402(10401), 571–584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)

Lee, S. H., Kim, M. J., Chang, K., Song, E. M., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D. H., Kim, K. J., Byeon, J. S., Myung, S. J., Yang, S. K., & Ye, B. D. (2017). Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*, 17(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0669-7>

Li, C., Gao, M., Zhang, W., Chen, C., Zhou, F., Hu, Z., & Zeng, C. (2016). Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bacteria Permeation in Coronary Artery Disease. *Scientific reports*, 6, 29142. <https://doi.org/10.1038/srep29142>

Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. [Updated 2022 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>

Maconi, G., Nylund, K., Ripolles, T., Calabrese, E., Dirks, K., Dietrich, C. F., Hollerweger, A., Sporea, I., Saftoiu, A., Maaser, C., Hausken, T., Higginson, A. P., Nürnberg, D., Pallotta, N., Romanini, L., Serra, C., & Gilja, O. H. (2018). EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. EFSUMB-Empfehlungen und klinische Leitlinien für den gastrointestinalen Ultraschall (GIUS) chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 39(3), 304–317. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125329>

Malik, T. F., & Aurelio, D. M. (2023). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760556/>

Neves, A. L., Coelho, J., Couto, L., Leite-Moreira, A., & Roncon-Albuquerque, R., Jr (2013). Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *Journal of molecular endocrinology*, 51(2), R51–R64. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0079>

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Núñez F, P., Krugliak Cleveland, N., Quera, R., & Rubin, D. T. (2021). Evolving role of endoscopy in inflammatory bowel disease: Going beyond diagnosis. *World journal of gastroenterology*, 27(20), 2521–2530. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2521>

Nylund, K., Maconi, G., Hollerweger, A., Ripolles, T., Pallotta, N., Higginson, A., Serra, C., Dietrich, C. F., Sporea, I., Saftoiu, A., Dirks, K., Hausken, T., Calabrese, E., Romanini, L., Maaser, C., Nuernberg, D., & Gilja, O. H. (2017). EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. EFSUMB-Empfehlungen und Leitlinien des Gastrointestinalen Ultraschalls - Teil 1: Untersuchungstechniken und Normalbefund (Langversion). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany)* : 1980), 38(3), e1–e15. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>

Okumura, R., & Takeda, K. (2018). Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflammation and regeneration*, 38, 5. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0063-z>

Pathirana, W. G. W., Chubb, S. P., Gillett, M. J., & Vasikaran, S. D. (2018). Faecal Calprotectin. *The Clinical biochemist. Reviews*, 39(3), 77–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828114/>

Peppercorn, M. A., MD, Kane S. V., MD. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. Literature review current through: May 2023. <https://medlib.ir/uptodate/show/4067>

Rajagopalan, A., Sathananthan, D., An, Y. K., Van De Ven, L., Martin, S., Fon, J., Costello, S. P., Begun, J., & Bryant, R. V. (2019). Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease care: Patient perceptions and impact on disease-related knowledge. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 4(2), 267–272. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12268>

Rice, J. B., White, A. G., Scarpati, L. M., Wan, G., & Nelson, W. W. (2017). Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical therapeutics*, 39(11), 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>

Rungoe, C., Basit, S., Ranthe, M. F., Wohlfahrt, J., Langholz, E., & Jess, T. (2013). Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut*, 62(5), 689–694. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303285>

Sauk, J. S., Ryu, H. J., Labus, J. S., Khandadash, A., Ahdoot, A. I., Lagishetty, V., Katzka, W., Wang, H., Naliboff, B., Jacobs, J. P., & Mayer, E. A. (2023). High Perceived Stress is Associated With Increased Risk of Ulcerative Colitis Clinical Flares. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 21(3), 741–749.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.025>

Segal, J. P., LeBlanc, J. F., & Hart, A. L. (2021). Ulcerative colitis: an update. *Clinical medicine (London, England)*, 21(2), 135–139. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0080>

Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2020). The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*, 9(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>

Song, J. J., Ma, Z., Wang, J., Chen, L. X., & Zhong, J. C. (2020). Gender Differences in Hypertension. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(1), 47–54. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09888-z>

Szymanska, E., Szymanska, S., Dadalski, M., & Kierkus, J. (2023). Biological markers of disease activity in inflammatory bowel diseases. *Przegląd gastroenterologiczny*, 18(2), 141–147. <https://doi.org/10.5114/pg.2023.129412>

Sui, C., Tao, L., Bai, C., Shao, L., Miao, J., Chen, K., Wang, M., Hu, Q., & Wang, F. (2022). Molecular and cellular mechanisms underlying postoperative paralytic ileus by various immune cell types. *Frontiers in pharmacology*, 13, 929901. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.929901>

Tamargo, J., Caballero, R., & Mosquera, E. D. (2023). Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. Expert review of clinical pharmacology, 16(4), 329–347. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2189585>

Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., Dugar, B., Feldstein, A. E., Britt, E. B., Fu, X., Chung, Y. M., Wu, Y., Schauer, P., Smith, J. D., Allayee, H., Tang, W. H., DiDonato, J. A., Lusis, A. J., & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>

Wang, Z., Li, S., Cao, Y., Tian, X., Zeng, R., Liao, D. F., & Cao, D. (2016). Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 9875298. <https://doi.org/10.1155/2016/9875298>

Wu, P., Jia, F., Zhang, B., & Zhang, P. (2017). Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(2), 395–400. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3966>

Xu, X., Ye, D., Liu, B., Yang, Y., Chen, Y., Qian, Y., Mao, Y., & Sun, X. (2022). Assessing the impact of blood pressure in the development of inflammatory bowel disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 24(5), 566–572. <https://doi.org/10.1111/jch.14477>

Степанов Ю.М., Псарьова І.В. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна. Журнал "Гастроентерологія" Том 51, №1, 2017

Неспецифічний виразковий коліт та супутня артеріальна гіпертензія (огляд літератури)

Хайрнасова Аліна

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, Україна

² Українсько-німецький противиразковий гастроентерологічний центр «Бік- Київ», м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Khairnasova Alina

E-mail: dockhairnasova@gmail.com

Анотація. неспецифічний виразковий коліт — це складне захворювання, яке є результатом складної взаємодії генетичної схильності, факторів навколишнього середовища, що призводить до порушення регуляції імунної системи, хронічного запалення кишечника з пошкодженням слизової оболонки. Системне хронічне запалення може викликати розвиток артеріальної гіпертензії, ускладнюючи тим самим перебіг первинного захворювання. Однак, причинно-наслідкові зв'язки між цими захворюваннями не вивчені в повній мірі. Раннє виявлення підвищеного артеріального тиску у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом, мультидисциплінарний підхід в діагностиці дає можливість своєчасно досягти оптимальних показників при лікуванні, попередити виникнення ускладнень з боку кишечника. Метою цього дослідження було зробити комплексний огляд діагностичних процедур таких як колоноскопія, біомаркери запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін в сироватці крові), вивчити особливості структури товстого кишечника при ультразвуковій діагностиці у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією. Було проаналізовано дані PubMed та українських наукових джерел щодо коморбідності цих захворювань, можливості застосування неінвазивних методів діагностики для оцінки стану кишечника у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та артеріальною гіпертензією. Огляд літератури включає 50 наукових джерел. Основна увага приділена патофізіологічним зв'язкам захворювань, особливостям неінвазивної діагностики неспецифічного виразкового коліту в ході спостереження та ранньому виявленні артеріальної гіпертензії, що дає можливість попередити ускладнення при неспецифічному виразковому коліті. З огляду на проведений огляд літератури можна зробити висновок, що проблема своєчасної діагностики артеріальної гіпертензії у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом є актуальною на сьогоднішній день. Для раціонального підходу до ведення пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією, необхідно проводити комплекс діагностичних процедур, який включає амбулаторне вимірювання артеріального тиску, ультразвукове дослідження стінки кишечника, застосування неінвазивних біомаркерів запалення.

Ключові слова: артеріальний тиск; есенціальна гіпертензія; запальні захворювання кишечника; неспецифічний виразковий коліт; ультразвукове дослідження.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.24-002:616.98:578.834COVID19]-06-085-053.2:614.21

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.146-155](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.146-155)

Received: June 13, 2024

Accepted: August 27, 2024

Management of protective lung ventilation in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection

Tkachuk Roman

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Address for correspondence:

Tkachuk Roman

E-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua

+380669246672

Abstract: the pandemic of coronavirus disease COVID-19 has created a serious threat to the public health system worldwide. With the beginning of the pandemic, it became clear that children infected by SARS-CoV-2, for unknown reasons, have a milder course compared to adults. In some cases, children are asymptomatic carriers of the infection. In light of today's scientific discoveries, contrary to initial reports, recent studies have shown that children are just as likely to contract the virus as adults, while vague symptoms and a milder course more often characterize the disease itself. However, it is worth noting that the true prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection is most likely underestimated since children are not tested for COVID-19 without obvious clinical symptoms. This fact has been confirmed by multiple blood tests indicating high titers of IgG to SARS-CoV-2. Compared to adults, the typical clinical manifestations of COVID-19 in children are fever, runny nose, cough, and general weakness. The laboratory test results indicate a normal level of leukocytes, lymphopenia, and an increased level of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, D-dimer, and MB creatine kinase. Currently, there is no sufficient evidence that the etiotropic therapy is 100% successful. Yet a course of action such as respiratory system protection, control of fluids and electrolyte homeostasis, anti-cytokine therapy, preventative measures for thrombosis, and treatment for bacterial superinfection proved to be efficient at preventing the development of possible complications caused by SARS-CoV-2. Therefore, it is important to collect and accumulate new experiences\cases of respiratory system protection management of an acute respiratory syndrome with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19 and implement practical treatment plans for healthcare facilities. The results were analyzed using clinical epidemiology methods. Children were admitted to the intensive care unit on an average of $6,6\pm 0,62$ days of illness and were more associated with systemic disorders and water-electrolyte imbalance, which required prosthetic respiratory function, correction of hemodynamics and water-electrolyte disorders, which was carried out in the infectious diseases department of anesthesiology and intensive care for an average of $5,2\pm 0,7$ days. In children in the clinical group, SARS-CoV-2 was verified by reverse transcription polymerase chain reaction of a nasopharyngeal swab and/or exhaled air condensate based on its positive results. Comprehensive treatment of patients with severe and extremely severe respiratory distress syndrome in coronavirus disease included respiratory and hemodynamic support, antiviral and antibacterial therapy, parenteral glucocorticosteroids and anticoagulants, which was in line

with current national regulatory guidelines and local protocols. According to the criteria for choosing a method of respiratory function prosthetics, in more than half of the patients (62,2%) with hemoglobin oxygen saturation of less than 92%, while maintaining active respiratory capacity, respiratory support was provided by supplementing humidified oxygen through a face mask or nasal cannulas. In another 29,7% of patients, non-invasive ventilation was performed by constant positive airway pressure, with an oxygenation index of 0,4-0,5 and a positive end-expiratory pressure of 4-5 cm of water column. Children who had a critical course of acute respiratory syndrome caused by coronavirus infection COVID-19 (8,1%) and in whom non-invasive methods of respiratory support did not bring the desired therapeutic result were on invasive ventilation in the mode of auxiliary controlled ventilation or in the mode of synchronized intermittent forced ventilation. It should be noted that children who received respiratory support in the form of non-invasive ventilation by means of constant positive airway pressure required a lower concentration of oxygen in the inhalation mixture compared to patients on free-flow oxygen supplementation. The need for admission to the intensive care unit of children with COVID-19 is primarily associated with respiratory disorders caused by interstitial pneumonia. Oxygen supplementation was of paramount importance in patient management, primarily through noninvasive ventilation with constant positive airway pressure or free flow. The use of a pulmonary protective strategy in the treatment of acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease COVID-19 in children requiring invasive ventilation was accompanied by a pronounced positive result, as it was not accompanied by side effects and resulted in a rapid recovery of patients.

Keywords: [Children](#); [Pneumonia](#); [COVID-19](#); [Intensive Care Unit](#); [Respiratory System Protection](#), respiratory distress.

Introduction

The unprecedented case of the new coronavirus (COVID-19) pandemic has caused significant spread worldwide and a crude death rate. The most common complex of symptoms encountered in the pediatric population were fever, gastrointestinal disorders, rash, conjunctival injection, and respiratory disorders (Dufort E. M., Koumans E. H., 2020; Davies P., Evans C., 2020; Kaushik A., Gupta S., 2020; Aronoff S., Advani S., 2020; Dhanalakshmi A., 2020; Williams V., Dash N., 2020). The leading nosological forms in children requiring admission to the pediatric clinic, in particular, the intensive care unit, were pneumonia, acute respiratory distress syndrome, as well as multiorgan dysfunction syndrome and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) (Williams V., Dash N., 2020).

RDS is one of the manifestations of an acute respiratory infection, in particular, in the course of the infectious-inflammatory process caused by the RNA viral SARS-CoV-2, which has a tropism for respiratory alveolocytes, which determines the severity of the condition (Aguilar-Caballero D., Capcha J. M. C., 2023). Unlike adults, children have a milder course of COVID-19 in general for

unknown reasons. It is likely that children are less affected by the SARS-CoV-2 virus due to lesser expression levels of angiotensin-converting enzyme type 2. This case is supported by the fact that adult patients, who required treatment in the intensive care unit, had higher levels of cytokines, while children with COVID-19 revealed a lower degree of immune dysregulation (Gu H., Xie Z., 2016).

A unique challenge of the coronavirus disease COVID-19 was the emergence of multisystem inflammatory syndrome in children, a rare post-infectious hyperinflammatory disorder associated with SARS-CoV-2. MIS-C is characterized by predominant systemic inflammation, fever, hypotension, and cardiac dysfunction. Unfortunately, mortality from MIS-C is rare and does not require respiratory protection (Patel J. M., 2022).

Children that were admitted to the intensive care unit with a positive laboratory test for SARS-CoV-2 had signs of respiratory disorder, often requiring respiratory support, which requires different techniques including standard oxygen therapy via nasal cannula or face mask, high-flow nasal oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation, invasive mechanical ventilation and in critical

conditions extracorporeal membrane oxygenation procedure. The choice of technique/method depends on every individual case. If during respiratory support therapy a patient's state begins to deteriorate, a number of reasonable indications should be considered before starting invasive mechanical ventilation. The principle of providing respiratory support requires a strategic approach to prevent unwanted complications, which, in some cases, can be life-threatening.

An in-depth study and analysis of protective lung ventilation management in children receiving treatment for the severe and extremely severe course of the coronavirus disease COVID-19 complicated by lung parenchyma inflammation is quite important for gathering experience and increases chances for a favorable outcome for patients in the pediatric population.

Aim

The study aims to analyze respiratory system protection features of acute respiratory syndrome in children with a critical course of acute respiratory distress syndrome caused by the COVID-19 coronavirus infection.

Materials and methods

Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine conducted a case-control study where 37 children (the average age of the children was $10,1 \pm 0,4$ years, of which 63,0% were boys and 60,0% lived in rural areas, with an average body weight of the children in the research group of $29,7 \pm 2,8$ kg) had tested positive for severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19.

Hospitalization of children to the pediatric clinic occurred on average $6,6 \pm 0,62$ days after the onset of the disease and was mostly associated with systemic disorders and water-electrolyte imbalance, which required prosthetics of the respiratory function, correction of hemodynamics and water-electrolyte violations, which were carried out in the infectious department of anesthesiology and intensive care for an average of $5,2 \pm 0,7$ days.

The average duration of inpatient treatment was $12,2 \pm 1,25$ days. Positive results for SARS-CoV-2 were confirmed by the reaction of reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) from nasopharyngeal swabs or exhaled breath condensate based on positive results. Thus, test results for SARS-CoV-2 came back positive for 97,3% of

patients admitted to the pediatric clinic, one child was diagnosed with multisystem inflammatory syndrome.

Diagnostic testing and treatment procedures have been carried out in adherence to current national standards and guidelines (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 dd. 02.02.2020; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380 dd. 02.08.2022).

According to the chosen study design, each patient had to meet all the inclusion criteria and have no exclusion criteria.

Inclusion criteria:

- children aged 0-18 years with respiratory disorders requiring respiratory support;
- children who have been diagnosed with COVID-19 coronavirus disease based on a positive rapid Ag test for SARS-CoV-2 virus and/or PCR for SARS-CoV-2 virus RNA in nasal or oropharyngeal swabs or exhaled air condensate based on its positive results;
- informed consent of the patient, parents or legal representative to cooperate with the investigator in the study.

Non-entry criteria:

- age >18 years;
- presence of chronic upper and lower respiratory tract disease (chronic tonsillitis, cystic fibrosis, bronchiectasis, $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency, chronic bronchitis in patients with tracheostomy tubes);
- patients with infectious inflammation of the respiratory system of mild and moderate severity;
- inflammation of the upper and lower respiratory tract of non-infectious etiology, of any severity.

The study was conducted by the Declaration of Helsinki ethical principles. Informed consent for this medical study has been given by parents freely and voluntarily.

Results

The average duration of onset symptoms to intensive care unit admission was $6,6 \pm 0,62$ due to ineffective outpatient treatment management. Therefore, most often, patients were referred by a general practitioner or family medicine physician (64,9%) or by the team of the "Chernivtsi Emer-

gency Medical Care and Disaster Medicine Center" (13,5%).

Upon admission, children most frequently complained of fever (78,4%), general weakness (67,6%), cough (63,9%), shortness of breath (59,5%), headache (43,2%), myalgia, and arthralgia (45,9%), picture 1. During inpatient treatment 97,3% of patients pronounced general weakness, 78,4% of patients experienced decreased or loss of appetite, 35,1% had headaches, and a third of the children experienced loss or alteration of taste and/or smell (32,4% and 29,7% respectively). Most children predominantly indicated symptoms of lower respiratory tract infection such as cough (81,1% of cases), shortness of breath (51,4%), and chest pain (16,2%). Initial symptoms of upper respiratory tract infection were pharyngitis (51,4%) and rhinopharyngitis (32,4%).

Imaging findings of the pulmonary parenchyma and interstitium confirmed unilateral lung infection (right lung pneumonia was verified in 43,3% of children and left lung pneumonia was confirmed in 21,6% of patients), while every fourth child (27,0%) suffered from bilateral pneumonia. Interstitial lung inflammation was observed in 8,1% of patients, and pneumonia complicated by exudative pleuritis was seen in 5,4% of cases. To sum up, 97,3% of cases exhibited respiratory failure (Grade II and above), where 82,2% were severe and 17,8% were critically severe.

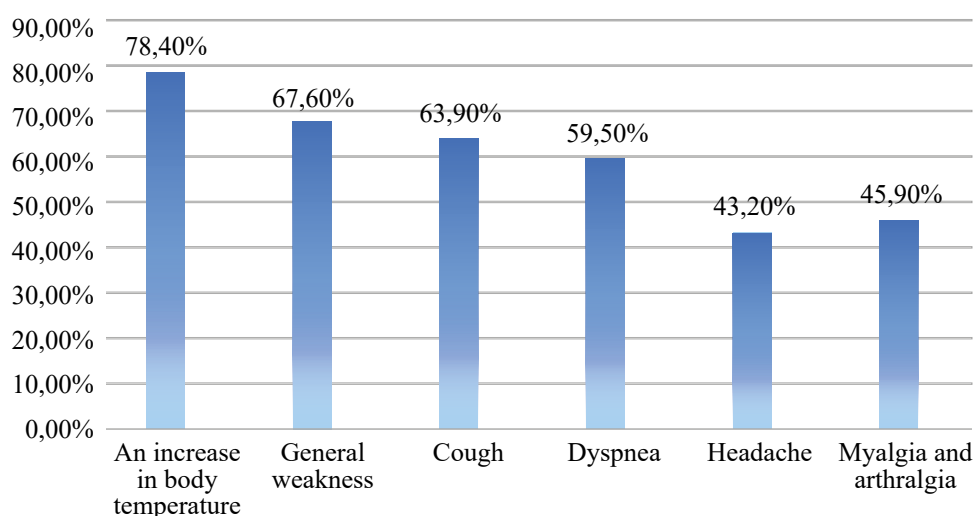
During physical assessment, 45,9% of patients were found to have abnormal breath sounds and 91,9% of patients experienced shortness of breath.

Notably, every fourth child tested negative for SARS-CoV-2 RNA on the $14,0 \pm 1,54$ day of inpatient treatment while having clinical symptoms. This may likely indicate a bacterial superinfection.

The comprehensive treatment of patients with severe and extremely severe respiratory distress syndrome of coronavirus disease included respiratory and hemodynamic protection, antiviral and antibacterial therapy, the use of parenteral glucocorticosteroids and anticoagulants, which were in line with current national regulatory guidelines and local protocols. In particular, given the presence of intoxication syndrome and dehydration, all children in the study cohort received infusion therapy with glucose-salt solutions.

8,1% of patients with a critically severe course of the disease were treated with a combined immune corrective therapy along with an antiviral adenosine triphosphate nucleotide analog drugs, which inhibit RNA-dependent RNA polymerase and stops the growth of the viral RNA chain (remdesivir) and intravenous normal human immunoglobulin.

All children presented to the hospital with severe conditions. The assessment of X-ray imaging results indicated changes in lung picture suggesting possible bacterial respiratory tract infection, and general bacterial infection based on blood work results. These data suggest antiviral medication protocol which is regulated by the current national standards and guidelines (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 dd. 02.02.2020; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380 dd. 02.08.2022).



Picture 1. Leading clinical markers in children with pneumonia

COVID patients under the age of 18 who were treated in the intensive care unit and were at risk for venous thromboembolism, according to laboratory test data (increase in D-dimer, C-reactive protein, decrease in active partial prothrombin time), were considered a target cohort for low molecular weight heparin therapy as antithrombotic prophylaxis (80,3%). Adjustment of the dose and duration of anticoagulant therapy was decided individually in each specific case based on the data of laboratory markers of thromboembolism and was on average $5,4 \pm 0,5$ days.

Systemic corticosteroids were used to treat inpatients in the cohort study in adherence to the severe COVID-19 treatment protocol.

All children admitted to the intensive care unit required respiratory support due to existing respiratory disorders. The choice of respiratory support management was determined individually in each specific clinical case with a preference for gentle, non-invasive methods. Most of the patients (62,2%) with normal breathing, yet whose oxygen saturation levels (Studies on the Oxygen Saturation of Arterial Human Blood – SpO₂) were below 92%, received oxygen support through an oxygen mask or nasal cannula.

At the same time, nearly one-third of children required non-invasive and invasive mechanical ventilation as high-flow humidified oxygen therapy was not enough. 29,7% of patients were treated using continuous positive airway pressure therapy (CPAP therapy) with oxygenation index (FiO₂) 0,4-0,5 and positive end-expiratory pressure (PEEP) of 4-5 cm H₂O. 8,1% of hospitalized children were put either on pressure-assisted controlled ventilation (P-A/C) or synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV). It is worth noting that children receiving noninvasive continuous positive airway pressure ventilation support required a lower concentration of oxygen in the inhaled mixture compared to those on free-flow oxygen support.

Those children who have been showing worsening signs of cardiorespiratory distress syndrome while under NIV support, underwent orotracheal intubation under direct laryngoscopy with a thermoplastic polyvinyl chloride tube with a large-volume low-pressure cuff and an X-ray contrast strip mounted in the tube wall, followed by a transition to mechanical lung ventilation.

Supplemental respiratory support therapy for patients with restrictive breathing has included the use of invasive mechanical ventilation in the mode of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation (Marraro G. A., & Spada C., 2020). To support better coordination between the patients and the mechanical ventilation machine, we were switching between intermittent positive pressure-assisted controlled ventilation mode and synchronized intermittent mandatory ventilation. Once it is determined that the patient is likely to tolerate spontaneous active breathing, one can continue with extubation followed by continuous positive airway pressure (CPAP) oxygen support through a mask or nasal system (nCPAP).

When planning a lung protection support strategy for ventilated patients we set the ventilator parameters to achieve the lowest possible tidal volume (TV) for the patient's ideal body weight, the lowest possible oxygen concentration in the inhaled air, while simultaneously maintaining recommended high levels of peak inspiratory pressure (PIP/P_{insp}), positive end-expiratory pressure (PEEP), and longer inspiratory time (time inspiratory TI/T_{insp}) or peak inspiratory flow (PIF).

To maintain spontaneous active breathing capability in children, the initial ventilator mode was set to P-A/C with a flow trigger of 2,8 l/min. For further treatment strategy it was crucial to determine the ideal body weight (IBW). The lung volume is best correlated with height (m) rather than weight (kg), the IBW was calculated as $(h^2 \times 22)$ where h is height in meters. The next step was to determine the optimal tidal volume. The generally recommended TV target is 4-6 ml per kg of ideal body weight, but given increased lung stiffness caused by acute respiratory distress syndrome, the TV was set at 6 ml/IBW. The next important step was to determine minute ventilation (MV), which was calculated as $(IBW \text{ (kg)} \times 100)$. By entering the patient's TV and MV we were able to set the respiratory rate (RR) required to achieve arterial blood oxygen saturation target within the range of 88-95%. The RR was calculated as $(RR = MV/TV)$.

After all the calculations, the decision has been made to set FiO₂ at 60% followed by attempts to reduce %, since a high concentration of oxygen in the inhaled oxygen-air mixture triggers proteins and lipid peroxidation, which are an integral part of

cell membranes and biologically active substances, causing oxidative damage to the alveoli.

The next step was to set the P_{insp} and PEEP values, which create constant pressure within the ventilator breathing circuit to prevent alveolar collapse at the end of expiration and open those areas of the lungs affected by atelectasis. This promotes non-functional alveoli to open and keep it that way, thereby increasing surface area for gas exchange, lowering the risk of shunting of deoxygenated blood, and improving the ventilation-perfusion ratio and the alveolar-arterial oxygen gradient.

At the same time, the goal was to maintain the inspiratory flow as low as possible, which would help improve lung ventilation by ensuring the even distribution of the oxygen-air mixture across the entire lung surface. The initial value of inspiratory flow was set at 18-20 cmH₂O, T_{insp} at 0,5 sec, and a PEEP at 6-8 cmH₂O.

A normal inspiration (I) and expiration (E) ratio for effective gas exchange to occur in the lungs was set at 1:2-2,5. Having a prolonged and increased I:E ratio has the following effects: more time for gas exchange at the alveoli and increased mean airway pressure during the respiratory cycle. As a result, atelectatic lung areas are pneumatically open and the ventilation-perfusion ratio is improved. Mechanical ventilator parameters were set as follows (https://adst.mp.pl/s/empendium/img_zoom/B27/027_2820.jpg):

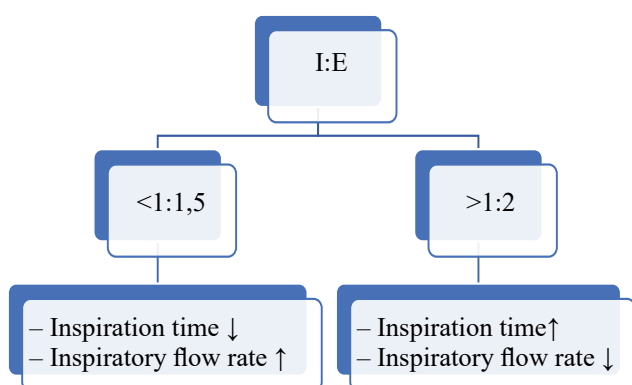


Figure. 2. How I:E ratio affects mechanical ventilator settings

More inspiratory time (I:E <1:1,5) led to an inspiratory flow rate increase and/or shortened inhalation duration, thus achieving the target range of SpO₂. Those patients failed to achieve the target SpO₂ value, and mechanical ventilator settings

were set as shown in Figure 3 (https://adst.mp.pl/s/empendium/img_zoom/B27/027_2744.jpg) while adjusting the initial P_{insp} value.

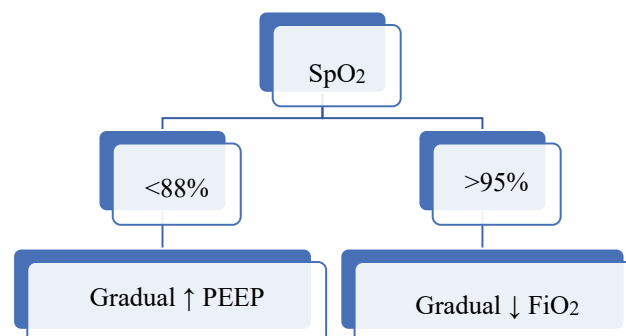


Figure. 3. SpO₂ level and ventilator settings adjustment

The initial ventilator setting was a pressure control. In order to achieve the target range of SpO₂ we adjusted the parameters of PEEP, P_{insp} , P_{peak} , respiratory rate f , T_{insp} , and FiO₂. The tidal volume (TV) delivered to the lungs with each breath varied depending on the mechanical properties of the lungs and was determined by the ventilator set parameters. Carefully monitoring SpO₂ levels with an oximeter (every 15-20 mins), we have been gradually adjusting PEEP by 2 cm H₂O. However, we had to be very cautious in maintaining the maximum allowable PEEP value (14 cm H₂O, and in rare cases 20 cm H₂O), as increasing PEEP value can cause hemodynamic disorder, decreased venous return to the heart, decreased left ventricular function, lung parenchyma overdistension, which poses a significant risk of developing barotrauma and volutrauma.

While increasing PEEP, we were gradually increasing P_{insp} to a safe value of 35 cm H₂O, as well as T_{insp} and f . Failed to reach the target range of SpO₂ value despite reaching the maximum allowable upper limits of PEEP, P_{insp} , T_{insp} , and f , the next step was to gradually increase the O₂ concentration in the inhaled mixture by 10%. SpO₂ level was monitored with an oximeter every 15-20 minutes until the intended result was achieved.

All children's arterial blood was assessed for gas and acid-base composition, combined with the results of continuous capnography and SpO₂ level monitoring to objectively adjust the mechanical ventilation parameters according to Table 1.

Table 1. Principles of correction of ventilator parameters depending on the results of blood gas analysis (Annex 3 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 873 of 05.05.2021)

| Partial Pressure of oxygen (PaO ₂) | Partial Pressure of Carbon Dioxide (PaCO ₂) | Actions |
|--|---|---|
| ↓ PaO ₂ | ↑ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Peak inspiratory pressure(PIP), increases mean airway pressure; • Children that breath on their own, maybe ↑ ventilation frequency. |
| ↓ PaO ₂ | N* PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Mean airway pressure; • ↑ FiO₂; • do not change PIP settings (↑ Positive end-expiratory pressure (PEEP) and/or inspiratory time T_{insp}). |
| ↓ PaO ₂ | ↓ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ FiO₂; • ↑ Mean airway pressure (↑ PEEP and/or T_{insp}); • Alternative diagnosis: persistent pulmonary hypertension, sepsis, shock. |
| N PaO ₂ | ↑ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ PEEP; • ↑ ventilation frequency; • do not change Mean airway pressure |
| N PaO ₂ | ↓ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ ventilation frequency; • Mean airway pressure initial settings. |
| ↑ PaO ₂ | ↑ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • Exclude mechanical causes of endotracheal tube obstruction; • ↓ PEEP; • ↓ T_{insp}; • ↓ FiO₂; • ↑ ventilation frequency. |
| ↑ PaO ₂ | N PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ mean airway preassure; • ↓ FiO₂. |
| ↑ PaO ₂ | ↓ PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ PIP; • ↓ ventilation frequency; • ↓ FiO₂. |
| N PaO ₂ | N PaCO ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • Ventilator settings remain unchanged. |

Note * - N - normal (acceptable) value

Thus, in 29,7% of cases, respiratory acidosis was recorded according to the results of the gas and acid-base composition of arterial blood. In particular, in the study cohort of patients, arterial blood pH on average corresponded to 7,18±0,2, PaCO₂ 39,7±0,7 mmHg (95% CI 38,9-40,3), PaO₂ 44,1±0,3 mmHg (95% CI 41,2-46,3), HCO₃ 23,4±0,4 mmol/l (95% CI 22,8-24,1) with an average oxygenation index of 132,2±9,4 mm Hg (95% CI 126,7-135,2).

Heat-and-moisture exchangers were proven to be effective for ventilator dependent. The oxygen-air mixture was supplied to the patient via a breathing circuit at 31-37°C. The breathing circuit with the connector was complemented by a bactericidal filter, which was replaced every 96 hours.

Patients required general sedation for patient ventilator synchronization. 20% sodium oxybate

drug was chosen for its nootropic properties. This sedative is a medication that has hypnotic, narcotic, central muscle-relaxing properties, enhances the analgesic activity of both narcotic and non-narcotic analgesics, increases the body's resistance to hypoxia, protects the brain, heart, retina, and activates oxidative processes.

To start a ventilator weaning process, children had to meet several criteria such as regained consciousness, improvement of acute metabolic and respiratory disorders, hemodynamic stability, decreasing secretion burden, the presence of a strong cough, and spontaneous, unassisted breathing. Once all important factors are considered, children are ready for a scheduled extubation followed by a 2-day respiratory support using a T-piece oxygen delivery system, where CPAP therapy was administered by face mask with FiO₂ at 0,3 and PEEP at

6-8 cm H₂O. After completing nCPAP with FiO₂ of 0,3 and PEEP of 4 cm H₂O, humidified oxygen was administered via a face mask or nasal cannula until the patient regained full breathing abilities. It is worth noting that none of the critically ill respiratory distress syndrome patients required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Discussion

The article presents a clinical case study of severe acute respiratory distress syndrome caused by the SARS-CoV-2 virus in children. The severity of the child's condition is primarily caused by lower respiratory tract infection, including cough (81,1%), shortness of breath (51,4%), chest pain (16,2%), etc. Worsening of existing respiratory conditions required a directed treatment plan of prolonged respiratory system protection that was apparent to each individual.

The results of the study also confirm the data from the literature (Marraro G. A., & Spada C., 2020), which indicate that the use of a pulmonary protective strategy in the treatment of acute respiratory distress syndrome caused by an infectious and inflammatory process in the pulmonary parenchyma during the course of coronavirus disease COVID-19 is the most optimal, as it prevents the formation of atelectasis, oxidative stress, pneumofibrosis and accelerates the recovery time of patients.

This article observes cases of COVID-19 in children that, in our opinion, can be considered as confirmation that children can be affected by a severe course of coronavirus as much as adults. The treatment plan was characterized by a combination of early, aggressive, complex, and multi-target therapy to stabilize the patient's condition as quickly as possible and reduce recovery time.

Conclusions

1. The primary reason for COVID-19-associated hospitalizations to the intensive care unit is respiratory disorders caused by pneumonia.

2. A combined multi-target COVID-19 treatment plan included respiratory and hemodynamic system support, the use of systemic corticosteroids and antithrombotic drugs as well as directed antiviral and/or antibacterial therapy for superinfection

3. Noninvasive continuous positive airway pressure ventilation or high-flow oxygen therapy was considered as a primary oxygenation support treatment management plan.

4. The use of a pulmonary protective strategy in the treatment of acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease COVID-19 in children requiring invasive lung ventilation was accompanied by a pronounced positive result, as it was not accompanied by side effects and resulted in a rapid recovery of patients.

5. Unlike children, in adults, the approach to respiratory function prosthetics in case of respiratory failure of the third degree requires a slightly different approach, which is associated with the anatomical and physiological characteristics of the body, the presence of concomitant pathology, metabolic processes, etc.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Consent to publish

This is to state that I give my full permission for the publication.

ORCID ID and author's contribution

<https://orcid.org/0000-0002-6753-2365> (A, B, C, D, E, F) Tkachuk Roman

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

- Aguilar-Caballero D., Capcha J. M. C., Caballero V., et al. (2023). Case report: Fatal lung hyperinflammation in a preterm newborn with SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1144230. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1144230>
- Ahmed M., Advani S., Moreira A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 26, 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
- Aronoff S. C., Hall A., Del Vecchio M. T. (2020). The natural history of SARS-Cov-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 112. P. 1–6. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa112>

Davies, P., Evans C., Kanthimathinathan H. K., et al (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet. Child & adolescent health*, 4(9). P. 669–677. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)

Dhanalakshmi K., Venkataraman A., Balasubramanian S. (2020). Epidemiological and clinical profile of pediatric inflammatory multisystem syndrome - temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian children. *Indian Pediatr.* 57(11). P. 1010–1014. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-2025-1>

Dufort E. M., Koumans E. H., Chow, E. J., et al (2020). New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England journal of medicine*, 383(4). P. 347–358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>

Gu H., Xie Z., Li T., et al (2016). Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Scientific reports*, 6, 19840. <https://doi.org/10.1038/srep19840>

Gupta, S., Angurana, S. K., & Kumar, V. (2021). Respiratory Care in Children with COVID-19. *Journal of pediatric intensive care*, 12(2). P. 87–93. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723036>

Jain S., Sen S., Lakshmivenkateshiah S. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 in Mumbai, India. *Indian Pediatr.* 57(11). P. 1015–1019. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-2026-0>

Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. (2020). A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 39(11). P. 340-346. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>

Marraro G. A., & Spada C. (2020). Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 22(3), P. 183–194. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.002>

Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380 of 02.08.2022 on approval of the Standards of Care "Community-Acquired Pneumonia in Children".

Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2559 dated 09.11.2020 "On some issues of improving the work of anesthesiology and intensive care units of healthcare institutions".

Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 of 02.02.2020 on approval of the protocol "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)" as amended.

Patel J. M. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current allergy and asthma reports*, 22(5), P. 53–60. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>

Williams V., Dash N., Suthar R. (2020). Clinico-laboratory profile, intensive care needs, treatment details, and outcome of Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): A systematic review and Meta-analysis. *Journal of pediatric intensive care*, 11(1).P. 1–12. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719173>

Менеджмент протекторної вентиляції легень у дітей із критичним перебігом гострого респіраторного дистрес-синдрому викликаним коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2

Ткачук Роман

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Address for correspondence:

Tkachuk Roman

E-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua

+380669246672

Анотація: пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 створила серйозну загрозу системі громадського здоров'я в усьому світі. З початком пандемії коронавірусної хвороби стало очевидно, що діти, інфіковані гострою респіраторною вірусною інфекцією, викликаною SARS-CoV-2, за достеменно невідомих причин, мають легший перебіг в порівнянні із дорослими, а в частині випадків, діти є безсимптомними носіями інфекції. В світлі сьогоденних наукових відкриттів, на відміну від початкових повідомлень, останні дослідження показали, що діти з такою ж ймовірністю, як і дорослі, можуть заражатися вірусом, водночас саме захворювання частіше характеризується невиразною симптоматикою та легшим перебігом. Проте, варто відмітити, що справжня поширеність безсимптомної інфекції SARS-CoV-2, швидше за все, недооцінена, оскільки тестування

дітей на COVID-19 без виразної клінічної симптоматики проводять в рідкісних випадках. На користь підтвердження цього факту виступають ретроспективно отримані високі титри IgG до SARS-CoV-2. В порівнянні із дорослими типовими клінічними проявами COVID-19 у дітей є гарячка, нежить, кашель та загальна слабкість. Дані лабораторних результатів дослідження характеризуються здебільшого нормальним рівнем лейкоцитів, лімфопенією, підвищенням рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, D-димеру та рівня креатинкінази MB.

Оскільки наявна етіотропна терапія захворювання наразі лише набуває доказових характеристик, комплекс терапевтичних заходів стосовно хворих на гостру респіраторну хворобу, викликану SARS-CoV-2, направлений на запобігання розвитку можливих ускладнень, а саме: респіраторна протекція, корекція гідробалансу та електролітного гомеостазу, використання протизапальних препаратів з антицитокіновою активністю, запобігання тромботичним ускладненням, лікування бактеріальної суперінфекції. Тому, аналіз особливості респіраторної протекції гострого респіраторного синдрому у дітей із критичним перебігом гострого респіраторного дистрес-синдрому викликаного коронавірусною інфекцією COVID-19, є доволі актуальним в аспекті накопичення нового досвіду з метою впровадження його в практичну діяльність закладів охорони здоров'я. Ушпиталення дітей до відділення інтенсивної терапії відбувалося в середньому на $6,6 \pm 0,62$ день захворювання та в більшій мірі було пов'язано із системними розладами та порушенням водно-електролітного балансу, що потребували протезування респіраторної функції, корекції гемодинаміки та водно-електролітних порушень, що здійснювалося в умовах інфекційне відділення анестезіології та інтенсивної терапії в середньому $5,2 \pm 0,7$ дня. У дітей клінічної групи верифікація SARS-CoV-2 проводилася шляхом полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції мазка з носоглотки та/або конденсату видихуваного повітря на підставі її позитивних результатів. Комплексне лікування хворих з тяжким та вкрай тяжким респіраторним дистрес-синдромом при коронавірусній хворобі включало заходи респіраторної, гемодинамічної протекції, противірусну та антибактеріальну терапію, використання парентеральних глюкокортикостероїдів та антикоагулянтів, що відповідало чинним національним регламентувальним настановам та локальним протоколам. Відповідно до критеріїв вибору методу протезування респіраторної функції у більшій половині пацієнтів (62,2%), в яких рівень насичення гемоглобіну киснем становив менше, ніж 92%, при збереженні активної дихальної спроможності, респіраторна підтримка проводилася шляхом дотації зволоженого кисню через лицеву маску або назальні канюлі. Ще у 29,7% пацієнтів проводилася неінвазивна вентиляція шляхом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах, при індексі оксигенації 0,4-0,5 та позитивному тиску в кінці видиху 4-5 см водного стовпчика. Діти, які мали критичний перебіг гострого респіраторного синдрому викликаного коронавірусною інфекцією COVID-19 (8,1%) та в яких неінвазивні методи респіраторної підтримки не приносили бажаного терапевтичного результату перебували на інвазивній вентиляції легень в режимі допоміжної контрольованої вентиляції або в режимі синхронізованої переміжної примусової вентиляції. Слід відмітити, що діти, яким респіраторна підтримка проводилася у вигляді неінвазивної вентиляції шляхом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах, потребували меншої концентрації кисню у вдихувальній суміші у порівнянні з хворими, що перебували на кисневій дотації вільним потоком. Необхідність ушпиталення у відділення інтенсивної терапії дітей, хворих на COVID-19, в першу чергу пов'язано з респіраторними розладами, зумовленими інтерстиційною пневмонією. Проведення кисневої дотації мало першочергове значення у менеджменті пацієнтів пріоритетно шляхом неінвазивної вентиляції легень з постійним позитивним тиском в дихальних шляхах або вільним потоком. Застосування легенево-протективної стратегії в лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому зумовленого коронавірусною хворобою COVID-19 у дітей які потребували інвазивної вентиляції легень супроводжувалося вираженим позитивним результатом, так як не супроводжувалося побічними наслідками та закінчувалося швидким одужанням пацієнтів.

Ключові слова: діти, респіраторний дистрес, пневмонія, COVID-19, відділення інтенсивної терапії, респіраторна підтримка.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC: 581.4.088.6:582.943.11:615.322

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.156-165](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.156-165)

Received: July 12, 2024

Accepted: September 07, 2024

Anatomical and phytochemical study of *Ocimum basilicum* L. leaves of two popular varieties in Ukraine

Pysklynets Iryna, Makhynia Larysa

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Pysklynets Iryna

E-mail: irynapisklynets.2002@gmail.com

+380678992065

Abstract: one of the important sources of flavonoid phytonutrients is basil (*Ocimum basilicum* L.). Vegetative and generative organs of which have essential oils, in particular 1,8-cineole, estragole and eugenol, ascorbic acid, a rich pigment complex, as well as polyphenolic compounds with antioxidant effects. Basil realizes its antioxidant potential through anthocyanins in varieties with purple leaves and flavonoids in varieties with green leaves. The level of their accumulation, as well as other biologically active substances, depends on the variety to which the plant belongs, the degree and spectrum of illumination, soil moisture, and mineral nutrition (Priss OP, et al., 2019; Joshi RK, 2014; Trichopoulou, et al., 2000). That is why our attention was drawn to two of the most popular basil varieties in Ukraine: «Dolly» with green leaves and «Rosie» with purple leaves. Our research was focused on morphological, anatomical and phytochemical studies of *O. basilicum* leaves of the above-mentioned raw materials. To realize this goal, microscopy was performed using State Pharmacopoeia of Ukraine methods. Groups of biologically active substances were determined by standard qualitative reactions and the procedure was carried out using extracts or by applying directly to the sections. It was found that *O. basilicum* chateaux of «Dolly» and «Rosie» varieties have a number of common and distinctive features. Both varieties of *O. basilicum* are characterized by the presence of dorsoventral, amphistomatic leaves, diacytic stomatal apparatus and biserial glands. The leaves differ in color, shape of the leaf blade margin, outlines of the upper epidermal cells, presence of idioblast cells with anthocyanins in the «Rosie» variety, and values of stomatal indices. The stomatal index is $27.5 \pm 2.3\%$ for the «Dolly» variety and $25.4 \pm 2.5\%$ for the «Rosie» variety. It was found that the leaves of *O. basilicum* varieties «Dolly» and «Rosie» contain such biologically active substances as anthocyanins, flavonoids, essential oil, triterpene saponins, especially expressed in the variety «Rosie» and tannins. The research results can be used in the development of a monograph on the raw materials of this species.

Keywords: [Anthocyanins](#); [Essential Oil](#); [Flavonoid](#); [Ocimum basilicum](#); [Phytonutrients](#).

Introduction

According to the 2019 Global Burden of Disease (GBD), an independent health research organization, cardiovascular diseases, mainly coronary heart disease and stroke, are the leading causes of death and one of the main factors of disability worldwide (Institute for Health Metrics and Evaluation).

Compounds of flavonoid nature and anthocyanins in particular play an important role in the prevention of cardiovascular diseases. Their action is closely related to protection against oxidative stress (Lila M. A., 2004; Youdim K. A. et al., 2000).

One of the important sources of flavonoid phytonutrients is a representative of the Lamiaceae family – true Sweet Basil or basil (*Ocimum basilicum* L.). Its vegetative and generative organs contain essential oils, in particular 1,8-cineole, estragole and eugenol, ascorbic acid, a rich pigment complex, which is represented by carotenoids (more in green varieties), as well as polyphenolic compounds with antioxidant effects. The manifestation of antioxidant properties in basil with purple leaves is due to anthocyanins, and in plants with green leaves – to flavonoids (Priss OP, et al., 2019; Joshi RK, 2014; Trichopoulou, etc., 2000). That is why our attention was attracted by two of the most popular varieties of basil in Ukraine «Dolly» with green leaves and «Rosie» with purple leaves (State Register of Plant Varieties Suitable for Distribution in Ukraine).

The stable, available and inexpensive sources of anthocyanins obtained from *O. basilicum* are attractive for use in the pharmaceutical, medical and food industries. The abundance of acylated and glycosylated anthocyanins in basil extracts can also serve as a unique source of stable red pigments for the needs of pharmaceuticals and food industry. Identification of high-performance sources of anthocyanins will allow us to continue our work on the study of antioxidant properties and quantitative content in different varieties of basil.

Aim

To conduct anatomical, morphological and phytochemical analysis of *O. basilicum* leaves in the raw materials of the two most popular varieties of Ukraine – «Dolly» and «Rosie».

Materials and methods

To realize this aim, microscopy was performed according to the method of V. S. Dolya (Dolya V.S., et al., 2003).

In order to prepare the micro preparations, we took raw materials, both fresh and dried, after soaking them in water. First, we boiled the leaf epidermis in a 5% NaOH solution for 5 min, as a result of which it was easier to detach from the mesophyll. The clarification of microsections was performed by boiling them in an aqueous solution of chlorohydrate (4:1). The prepared micro preparations were examined in aqueous medium and water-alcohol medium of different concentrations under a ULAB microscope (×40, ×100, ×1000) equipped with a Canon EOS 550 digital microphotographic camera. To provide more objective research, 10 micro preparations were examined for each sample of medicinal plant material.

Determination of the stomatal index. The stomatal index was calculated according to the method specified in the State Pharmacopoeia of Ukraine (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2015).

Formula for determining the stomatal index:

$$\text{Stomatal index} = \frac{100 \times S}{E + S}$$

S – the number of stomata per certain surface area of the leaf blade;

E – a certain number of epidermal cells (including hairs and glands) per the same leaf surface area.

For each *O. basilicum* variety, at least ten samples of leaf blades were collected and the average value was calculated.

Groups of biologically active substances (BAS) were determined using standard chemical reactions and the procedure was carried out using extracts or by applying directly to the sections (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2016; State Pharmacopoeia of Ukraine, 2018; Kovalev V. M. et al., 2014).

Review and discussion

The leaves of *O. basilicum* make up a significant part of the phytomass used for pharmaceutical and medical purposes. Taking into account the presence of fifteen varieties of basil according to the State Register of Plant Varieties suitable for distribution in Ukraine, it is important to establish the main, diagnostic, species-specific features for the primary diagnosis of raw materials of the most popular varieties, in particular «Dolly» and «Rosie».

O. basilicum leaves of «Dolly» and «Rosie» varieties have a number of common features: type and shape of the leaf blade; sinuous-walled shape of the cells of the lower epidermis, presence of diacytic stomatal apparatus and eight-celled essential oil glands, and distinctive features: color of the leaf blade, shape of the leaf margin, shape of the cells of the upper epidermis, different values of stomatal indices, presence of idioblast cells with anthocynes in «Rosie» variety (Fig. 1.).

The leaf petioles of both varieties have a rather similar structure (Fig. 2. A, B). Under the epidermis layer there are several rows of elongated, rect-

angular, thick-walled palisade parenchyma cells filled with brownish-olive substance (Fig. 2.D).

The basis of petiole mesophyll consists of 10-12 rows of thick-walled cells of spongy parenchyma with irregular shape. In the upper part of the spongy parenchyma there are 5 to 7 closed collateral vascular fiber bundles, which are lined up in one continuous line (Fig. 2. A, C, 1).

Both varieties of *O. basilicum* are characterized by the presence of dorsoventral, amphistomatic leaves. The upper epidermis of the leaf variety «Dolly» is represented by rather large, clearly zigzag-shaped cells, among which diacytic sto-



Figure 1. Morphometric parameters of *O. basilicum* leaves of varieties: A – «Dolly», B – «Rosie»

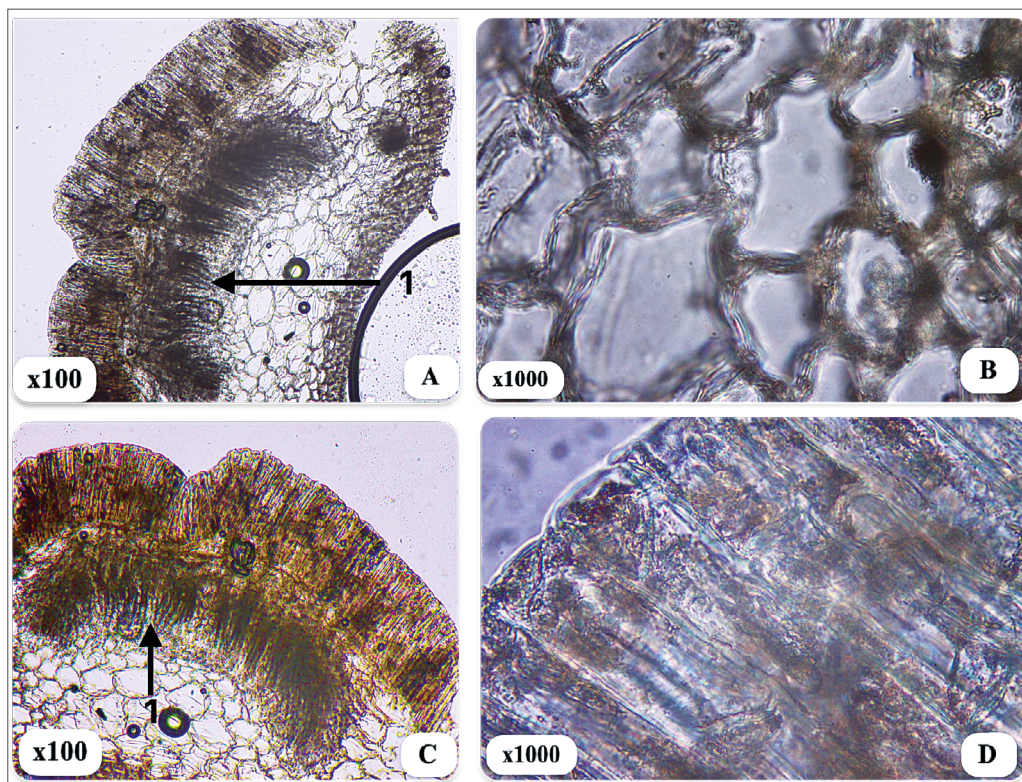


Figure 2. Cross section of *O. basilicum* petiole: A, B – «Dolly» variety, C, D – «Rosie» variety. 1 – vascular fiber bundle

matal apparatus are quite common (Fig. 3.A2). In some places, essential oil glands are located over the entire surface (Fig. 3.A, B1).

The upper epidermis of the leaf of *O. basilicum* variety «Rosie» is formed by thin-walled, tortuous cells with a slightly smaller number of diacytic stomata per leaf blade surface area (Fig. 3.C, E2). The entire surface of the leaf is covered with a large number of point glands – idioblast cells with anthocyanin content (Fig. 3. D3). Occasionally there are also large eight-celled essential oil glands, characteristic of Lamiaceae (Fig. 3. C, E1). In addition, along the veins, characterized by elongated, more rectangular epidermal cells with geometrically smooth edges, there are simple 3-4-celled simple hairs with a several-celled base (Fig. 3.D4). Often, when the

epidermis is removed, a layer of mesophyll with rather large chloroplasts located along the perimeter of the cell's tortuous wall is attached to its surface (Fig. 3.E5).

The lower epidermis of both varieties is characterized by the presence of tortuous wall cells and a large number of diacytic stomata (Fig. 4.A-C2). The stomatal index for the lower epidermis of «Dolly» is $27.5 \pm 2.3\%$, and for «Rosie» – $25.4 \pm 2.5\%$. In both representatives, essential oil bead glands are not often found in the lower epidermis, but in «Rosie» there are also idioblasts with anthocyanin content and the epidermal cells themselves have anthocyanins in the cell sap, which gives them a purple color (Fig. 4.-D1,3).

The macroscopic and microscopic studies made it possible to identify a number of features

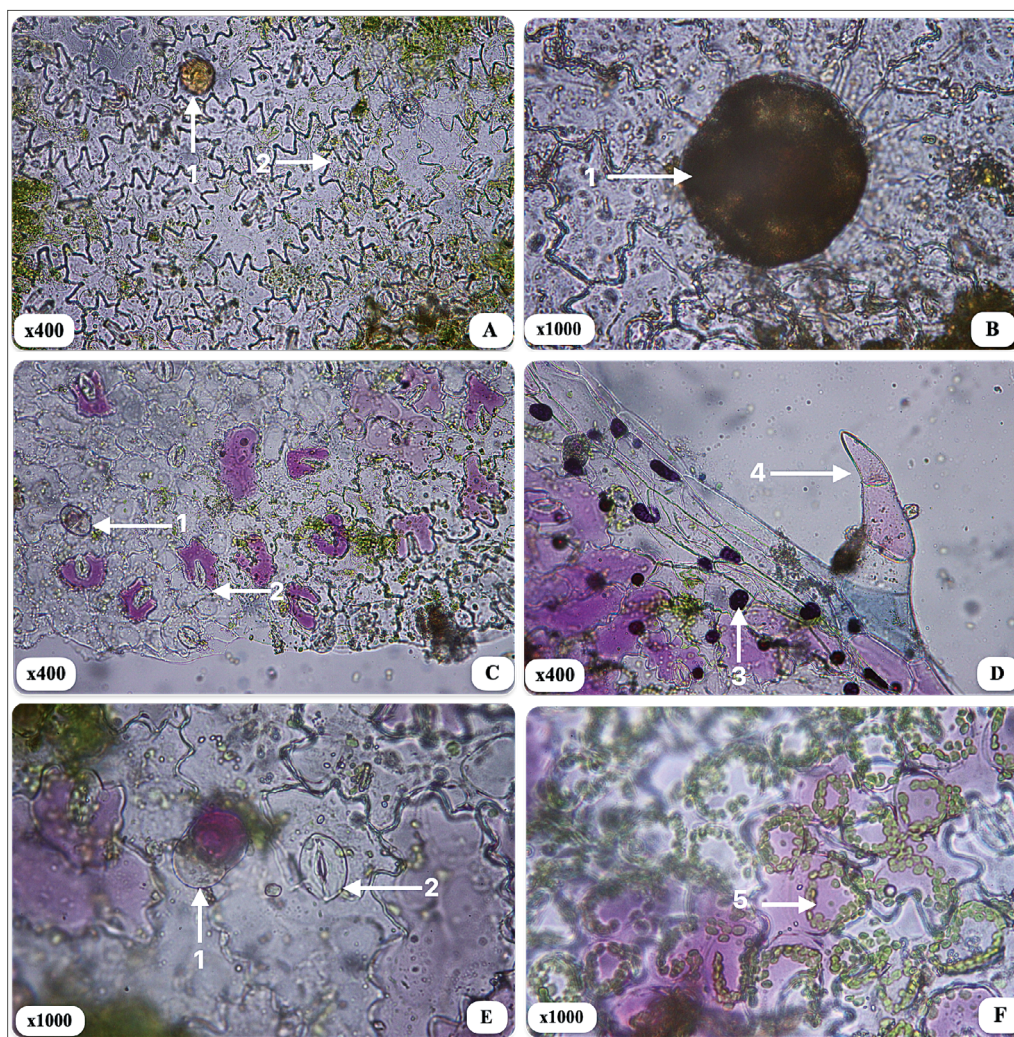


Figure 3. Upper leaf epidermis of *O. basilicum*: A, B – variety «Dolly», C, D, E, F – variety «Rosie».

1 – essential oil gland, 2 – diacytic stomatal apparatus, 3 – idioblasts, 4 – simple multicellular hair, 5 – chloroplasts.

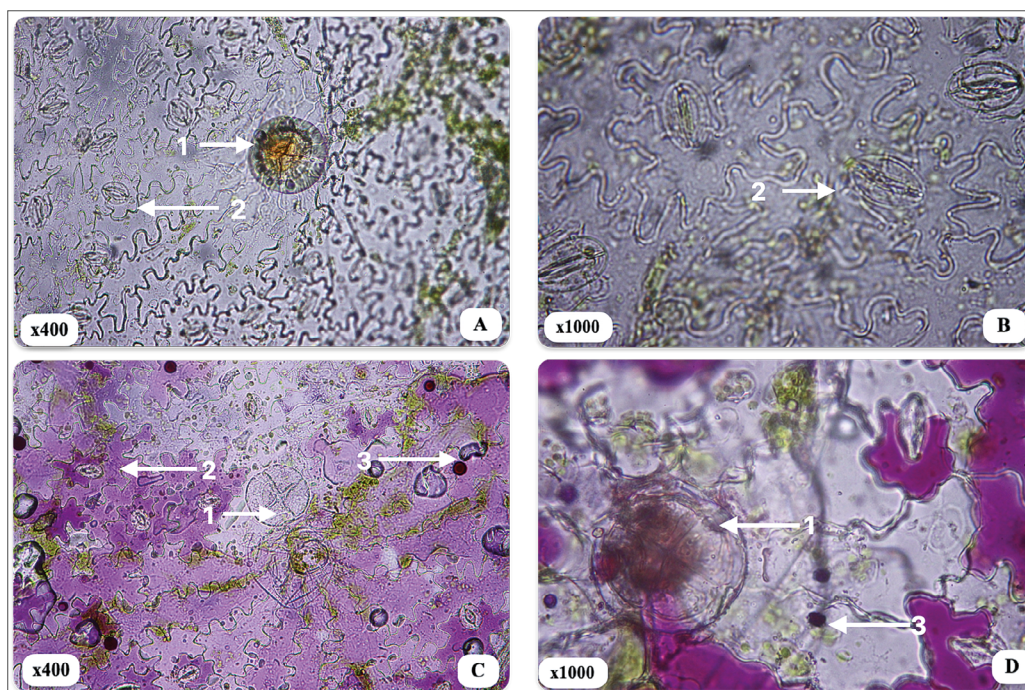


Figure 4. Lower leaf epidermis of *O. basilicum*: **A, B** – variety «Dolly», **C, D** – variety «Rosie». **1** – essential oil gland, **2** – diacytic stomatal apparatus, **3** – idioblasts

inherent in a particular variety, which can be further used to identify raw materials and detect and separate impurities, in particular *Origanum vulgare* L. for the «Dolly» variety, *Lagonosticta rubricata* Lichtenstein for the «Rosie» variety.

Since our raw materials contain essential oil glands and anthocyanin-containing compounds, histochemical reactions to identify their localization and frequency of occurrence will allow us to further develop storage standards and the degree

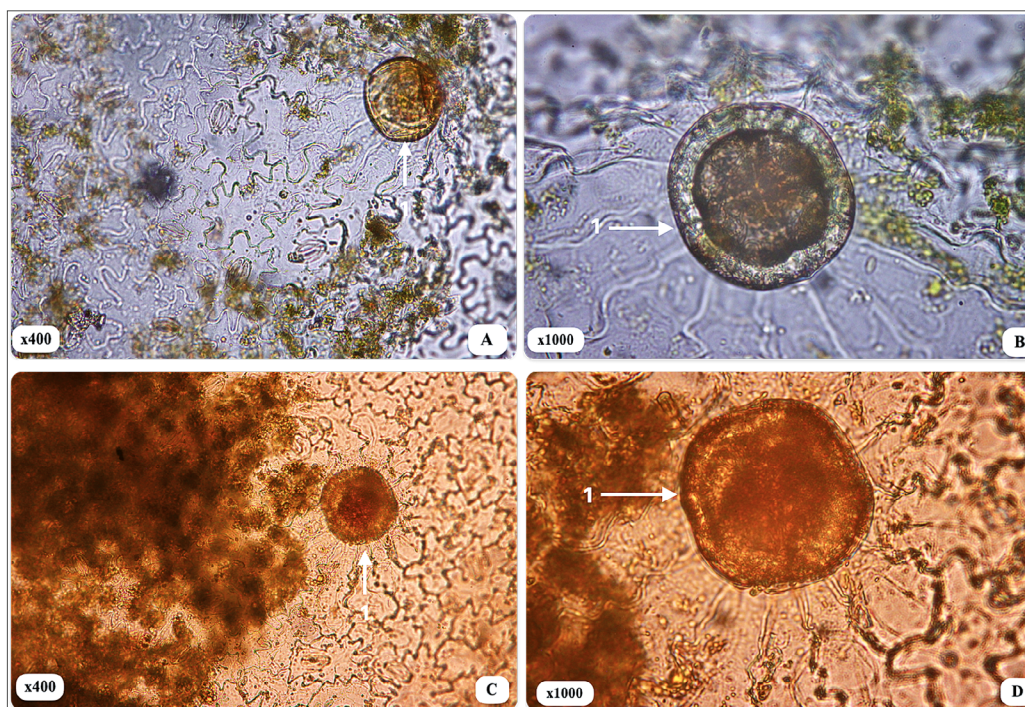


Figure 5. Lower leaf epidermis of *O. basilicum* with Sudan III: **A, B** – variety «Dolly», **C, D** – variety «Rosie». **1** – essential oil gland

of grinding of the raw materials under study to minimize the loss of valuable BAS at the initial stages of work with raw materials.

Reaction to the detection of essential oil. Microscopic studies revealed a large number of essential oil glands, the lower surface of *O. basilicum* leaves was immersed in a solution of Sudan III, and after a couple of minutes the preparation was washed from the remnants of Sudan.

The essential oil glands changed their color to orange-brown, which proves the presence of essential oils in the leaves of both varieties of basil.

Reaction to the detection of anthocyanins. To confirm the presence of anthocyanins in the leaves of *O. basilicum*, a few drops of hydrochloric acid 10% were applied to the lower epidermis of the leaf blade (Fig. 6.A-D).

We observed the appearance of crimson-red color in the places of localization of anthocyanins, namely: idioblast cells of the «Rosie» variety (Fig. 6), in the cells of the «Dolly» variety leaves the color became brick red, indicating a mediocre accumulation of anthocyanins in individual samples.

To confirm the histochemical reactions and identify other groups of BAS in the studied raw materials, qualitative reactions were performed. The results of the reactions are shown in Table 1.

The qualitative reactions indicate the presence of saponins, flavonoids, and tannins, in addition to specific BAS for this raw material. These basil varieties are quite promising for further phytochemical studies.

Conclusions

It was found that the leaves of *O. basilicum* varieties «Dolly» and «Rosie» have a number of common features: type and shape of the leaf blade; sinuous-walled shape of the cells of the lower epidermis, the presence of diacytic stomatal apparatus and eight-celled essential oil glands, and distinctive features: color of the leaf blade, shape of the leaf margin, shape of the cells of the upper epidermis, different values of stomatal indices, presence of idioblast cells with anthocyanins in the variety «Rosie». It was found that the leaves of *O. basilicum* varieties «Dolly» and «Rosie» contain such biologically active substances as anthocyanins, flavonoids, essential oil,

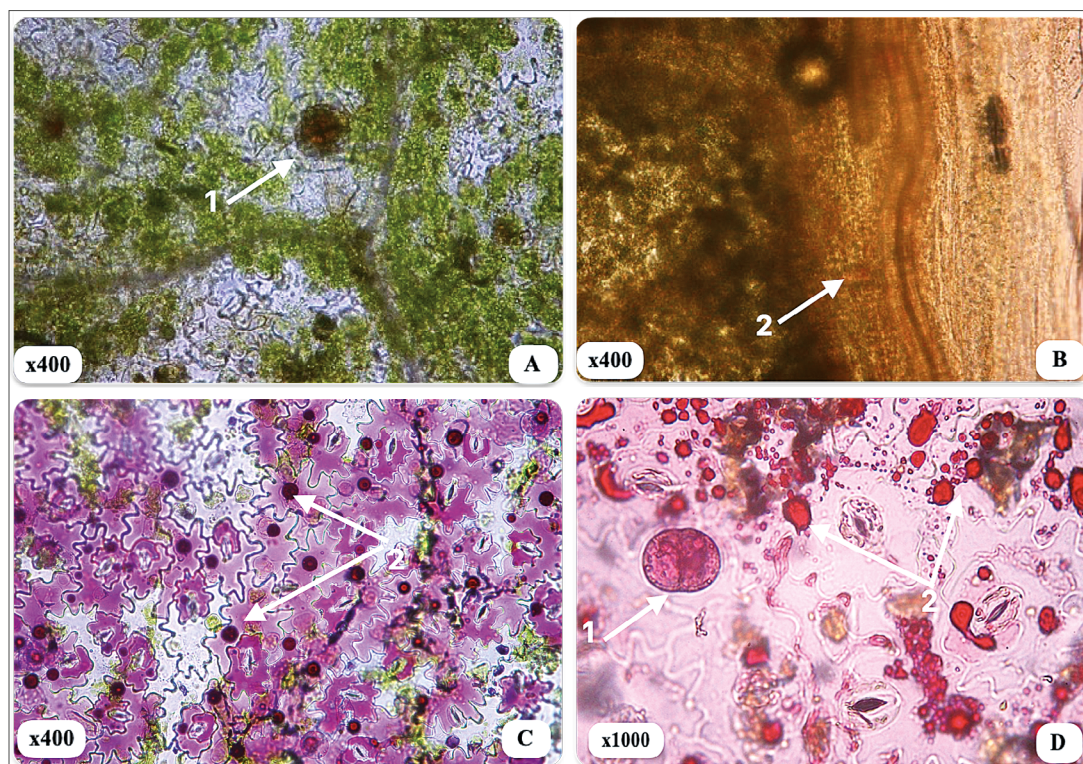


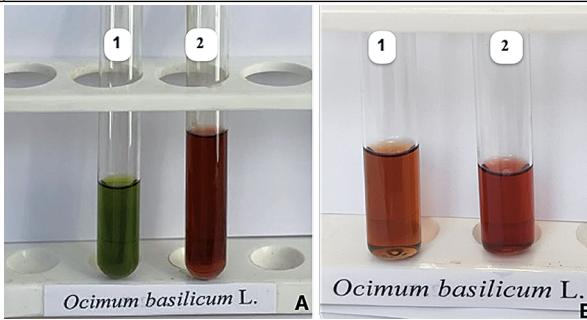
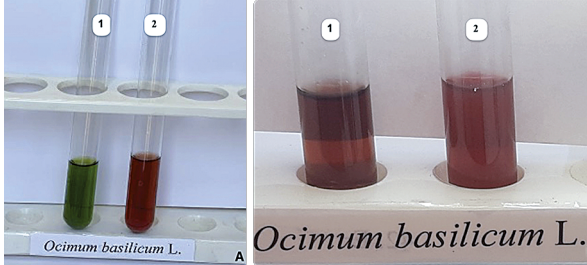
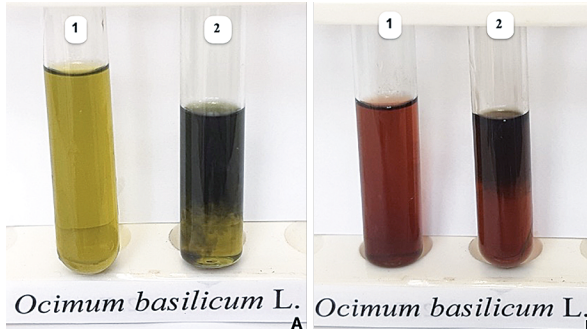
Figure 6. Lower leaf epidermis of *O. basilicum* with HCl (10%): **A, B** – «Dolly» variety, **C, D** – «Rosie» variety. **A, C** – before the reaction, **B, D** – the result of the reaction.

1 – essential oil gland, 2 – idioblast cells with anthocyanins

Table 1. Results of the qualitative reactions

| Name of the reaction | Reactive | The result of the reaction | Image * |
|--|--|---|---------|
| Test for foam formation (for saponins) | Shake intensively for a minute | A stable foam has formed | |
| ** Determination of chemical nature of saponins | 5 ml of 0.1 N HCl – test tube 2. 5 ml of 0.1 N NaOH – test tube 3. Shake intensively for a minute. | Stable foam in extracts from both varieties indicates the presence of triterpene saponins | |
| Salkovsky test (for saponins) | 1 ml of chloroform and 5-6 drops of concentrated sulfuric acid | The extracts have turned red | |
| Reaction with lead acetate (for saponins, flavonoids, tannins) | 4 drops $Pb(C_2H_3O_2)_2$ | Muddy sediment has fallen out | |
| Cyanidin reaction (for flavonoids) | 5 drops HCl (con.), 10-15 mg metalline Zn | The extracts became rich emerald and burgundy in color | |

Table 1 (continued)

| Name of the reaction | Reactive | The result of the reaction | Image * |
|--|--|---|---|
| Reaction with 1% vanillin solution (for catechins) | 3 drops 1% vanillin solution in HCl (con.) | Solutions of both varieties turned pink in color |  |
| Detection of anthocyanins | To 2 ml of the alcohol extract, 2 drops of 10% H ₂ SO ₄ were added | The solutions of both varieties acquired a bright red color |  |
| Reaction with iron-ammonium alum (for tannins) | 4 drops 1% iron-ammonium alum solution | The color of the solutions became dark green-black |  |

*A – «Dolly» variety, B – «Rosie» variety:

1 – analyzed leaf extract of *O. basilicum*; 2 – the result of the reaction.

** A – variety «Dolly», B – variety «Rosie»:

1 – analyzed leaf extract of *O. basilicum*; 2 – the result of the reaction with the addition of HCl;

3 – the result of the reaction with the addition of NaOH.

triterpene saponins, especially expressed in the variety «Rosie», tannins. The obtained research results can be used in the development of a monograph on the raw materials of this representative or as methods of quality control of *O. basilicum* raw materials.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this article. No rewards received.

Consent to publication

All authors of the article are acquainted with the final version of the manuscript and have no

objections to its publication. The article does not use personal data and information about patients.

ORCID ID and Autor contributions

[0009-0005-1782-6700](https://orcid.org/0009-0005-1782-6700) (B,C,D) Pysklynets

Iryna

[0000-0002-8095-4255](https://orcid.org/0000-0002-8095-4255) (A,E,F) Makhinya

Larysa

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 article.

REFERENCES

Global Burden of Disease (GBD). Institute for Health Metrics and Evaluation. URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (date of access: 12.04.2024).

Joshi RK. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L. (sweet basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India. *Anc Sci Life*. 2014 Jan;33(3):151-6.

Lila M. A. Anthocyanins and Human Health: An In Vitro Investigative Approach. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2004. Vol. 2004, no. 5. P. 306–313. URL: <https://doi.org/10.1155/s111072430440401x> (date of access: 11.04.2024).

Nutritional composition and flavonoid content of edible wild greens and green pies: a potential rich source of antioxidant nutrients in the Mediterranean diet / A. Trichopoulou, E. Vasilopoulou, P. Hollman, C. Chamalides, E. Foufa, T. Kaloudis, D. Kromhout, Ph. Miskaki, I. Petrochilou, E. Poulima, K. Stafilakis // *Food Chemistry*. 2000. Vol. 70 (3). P. 319-323.

Youdim K. A., Martin приА., Joseph J. A. Incorporation of the elderberry anthocyanins by endothelial cells increases protection against oxidative stress1. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000. Vol. 29, no. 1. P. 51–60. URL: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00329-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00329-4) (date of access: 11.04.2024).

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 1. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 2. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: 2015. 336 с.

Доля В.С, Книш С.Г, Мозуль В.І.; Мікроскопічний та мікрохімічний аналіз лікарської рослинної сировини. м. Запоріжжя, 2003. -98 с.

Ковальов В. М., Марчишин С. М., Хворост О. П. та ін. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб. Тернопіль: ТДМУ, 2014. С. 90 – 93.

Перелік сортів Васильки справжні. Інформаційно-аналітична система «Аграрії разом». URL: <https://agrarii-razom.com.ua/list-culture-varieties?plant=601> (дата звернення: 12.04.2024).

Прісс О. П., Коротка І. О., Сердюк М. Є., Сухаренко О. І., Фітонутрієнти базилюку вирощеного в умовах захищеного ґрунту//Праці ТАДУ, //2019 Вип. 19. Т. 1 URL: <https://oj.tsatu.edu.ua/index.php/pratsi/article/download/104/109/> (дата звернення: 12.04.2024).

Анатомічне та фітохімічне дослідження листків *Ocimum basilicum* (L.)

Писклинець Ірина, Махиня Лариса

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

Address for correspondence:

Pysklynets Iryna

E-mail: irynapisklynets.2002@gmail.com

+380678992065

Актуальність: одним з важливих джерел фітонутрієнтів флавоноїдного спрямування є базилик (*Ocimum basilicum* L.). Вегетативні та генеративні органи якого мають ефірні олії, зокрема 1,8-цинеол, естрагол і евгенол, аскорбінову кислоту, багатий пігментний комплекс, а також поліфенольними сполуками з антиоксидантною дією. Базилик, свій антиоксидантний потенціал, реалізовує через антоціани у сортів з фіолетовим листям і флавоноїди – у сортів з зеленим. Рівень їх накопичення, як і інших біологічно активних речовин, залежить від сорту до якого належить рослина, ступеня і спектру освітленості, вологості ґрунту та мінерального живлення (Прісс О. П., і т.д., 2019; Joshi RK, 2014; Trichopoulou, etc., 2000). Саме тому нашу увагу привернули два найпопулярніші в Україні сорти базилюку з зеленим листям «Доллі» та з фіолетовий – «Розі» (Державний реєстр сортів рослин, придатних для поширення в

Україні). Наші дослідження було зосереджено на морфолого-анатомічних та фітохімічних дослідженнях листя *O. basilicum* вищезгаданої сировини. Для реалізації даної мети мікроскопію було виконано за допомогою методик ДФУ. Групи біологічно активних речовин визначалися за допомогою стандартних якісних реакцій та здійснювали процедуру із використанням витягів, або шляхом нанесення безпосередньо на зрізи. Встановлено, що лиски *O. basilicum* сортів «Доллі» та «Розі» мають ряд спільних та відмінних ознак. Для обох сортів *O. basilicum* характерна наявність дорзовентральних, амфістоматичних листків, діацитних продихових апаратів та бісеріатних залозок. Листки відрізняються за кольором, формою краю листкової пластинки, обрисами клітин верхньої епідерми, наявністю клітин-ідіобластів з антоціанами у сорту «Розі», значеннями продихових індексів. Продиховий індекс становить $27,5 \pm 2,3\%$ для сорту «Доллі» та $25,4 \pm 2,5\%$ для сорту «Розі». Виявлено, що листя *O. basilicum* сортів «Доллі» та «Розі» містить такі біологічно активні, речовини, як антоціани, флавоноїди, ефірна олія, тритерпенові сапоніни, особливо виражені в сорту «Розі», таніни та полісахариди. Отримані результати досліджень можуть бути використані при розробці монографії на сировину даного представника.

Ключові слова: антоціани, ефірна олія, *Ocimum basilicum*, фітонутрієнти, флавоноїди.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.98:578.834[COVID19]-036.8-085:[303.446:614.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.166-174](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.166-174)

Received: March 20, 2024

Accepted: August 28, 2024

Порівняльна ефективність нових схем фармакотерапії нетяжкої форми COVID-19 за динамікою зникнення симптомів

Суртаєва Наталія¹, Яковенко Олег², Соловійов Сергій¹, Трохимчук Віктор¹,
Бабенко Михайло^{3,4}, Сухін Ростіслав⁵, Капітан Георгій⁵, Дзюблик Олександр⁵,
Ячник Віталій⁵

¹ Кафедра фармації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

² КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, Луцьк, Україна

³ ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Київ, Україна

⁴ Кафедра організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Київ, Україна

⁵ ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ», Київ, Україна

Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Surtaieva Nataliia

E-mail: surtaieva@ukr.net

Анотація: питання лікування COVID-19 досі залишаються складною проблемою в усьому світі через величезні економічні збитки суспільства в наслідок широкої розповсюдженості захворювання, особливості її перебігу та розвиток ускладнень. Мета роботи – визначення клінічних кінцевих точок та порівняльний аналіз ефективності нових схем лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19. Проаналізовано 64 медичні карти амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19. В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на дві групи, які отримували інгаляції АКК або противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/ритонавіром. Ефективність кожної фармакотерапевтичної альтернативи було запропоновано визначати на основі ретроспективних даних пацієнтів за термінами нормалізації клініко-лабораторних показників та зникнення клінічних симптомів захворювання. Було встановлено правило, за яким зникнення сукупності всіх клінічних симптомів захворювання в нормі визначаються як клінічна кінцева точка. Було встановлено, що застосування АКК призводить до швидшого зникнення клінічних симптомів, особливо у перший тиждень лікування, що свідчить про його швидкий терапевтичний ефект на початкових етапах. Нірматрелвір/ритонавір також виявився ефективним у зменшенні симптомів, але його ефект проявляється поступово, досягаючи повного полегшення трохи пізніше, ніж у випадку з АКК. Моделювання динаміки досягнення кінцевої клінічної точки за зникненням всіх клінічних симптомів вказує на перевагу використання АКК порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром з фармакоекономічної точки зору, якщо додаткові витрати на лікування не перевищують вартість трьох днів лікування.

Ключові слова: COVID-19, ефективність, клінічна кінцева точка, фармакоекономіка

Вступ

Протягом останніх років система охорони здоров'я стикнулася з багатьма викликами, пов'язаними з пандемією COVID-19. Тільки протягом 2023 року вона призвела до понад 769 мільйонів випадків захворювання і більш ніж 6,9 мільйонів смертей (Qaseem, A. et al., 2023). Лікування інфікованих осіб та стримування поширення захворювання залишається в пріоритеті системи охорони здоров'я сьогодні, при чому багато надій покладається на ефективну вакцинацію. Нещодавнє дослідження показало, що імунізація населення проти COVID-19 дозволило врятувати від 14 до 20 мільйонів життів під час першого року їх впровадження (Watson, O. J., et al., 2022). Водночас розподіл вакцин у світі є нерівномірним, а рівень охоплення та ефективність вакцинації може зменшитися з часом, тому значні ресурси направлені також на розробку та впровадження ефективних противірусних препаратів.

На даний момент єдиним противірусним препаратом, рекомендованим для лікування пацієнтів з легким та середньотяжким перебігом COVID-19, є нірматрелвір/ритонавір. В умовах обмеженої кількості етіотропних препаратів актуальним залишається пошук нових безпечних засобів з противірусною дією. Поряд з цим одним із перспективних напрямків є дослідження противірусної активності відомих препаратів та визначення нових терапевтичних підходів до лікування COVID-19. В цьому відношенні, може заслуговувати на увагу препарат амінокапронової кислоти (АКК), для якого вже досліджена та виявлена противірусна дія по відношенню до вірусу грипу (Serkedjjeva, J. et al., 2010). Дослідження *in vitro* показали низьку токсичність та пригнічення репродукції вірусу. Це вказує на потенціал для подальших досліджень противірусних властивостей АКК у клінічних дослідженнях (Дзюблик, І. В., та ін., 2021, Dziublyk, I. V., et al., 2023).

З огляду на зростаючу вагу фармакотерапії коронавірусної інфекції фармакоекономічні дослідження технологій лікування пацієнтів з COVID-19 стають все більш актуальними для оптимального розподілу ресурсів охорони здоров'я. Останні дослідження методів

лікування COVID-19 у США використовують метод «витрати-ефективність» для максимізації соціального добробуту через інструмент ціноутворення (Kelton, K., et al., 2022). По мірі впровадження різних медичних технологій важливо розуміти незалежні та синергічні ефекти потенційних методів лікування COVID-19, щоб визначити найважливіші компоненти при аналізі результатів клінічних досліджень для подальшого фармакоекономічного моделювання.

Клінічні кінцеві точки, наприклад, смертність, тривалість перебування в лікарні, тяжкість захворювання тощо є ключовими для прийняття найкращих рішень щодо ведення пацієнтів та можуть розглядатися як формалізований спосіб вимірювання впливу лікування на те, як пацієнт почувається та функціонує (Grigore, B., et al., 2020). Цей вплив зазвичай виражається у формі покращення або погіршення стану здоров'я. Клінічні кінцеві точки, що використовуються для оцінки впливу, мають бути чітко релевантними до досліджуваного захворювання, патологічного стану або процесу, мають бути уніфікованими, клінічно значущими, чутливими та визнаними практикуючими лікарями. З огляду на це залишається актуальним питання визначення клінічних кінцевих точок при порівнянні технологій лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19.

Мета

Порівняльний аналіз ефективності нових схем лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 за динамікою зникнення сукупності клінічних симптомів.

Матеріали і методи

Вхідними даними для дослідження були медичні карти 64 пацієнтів з клінічними симптомами нетяжкого перебігу COVID-19, які лікувалися амбулаторно під наглядом лікарів КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради з осені 2022 року по весну 2023 року. Пацієнтів включали в дослідження лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень і необхідністю призначення антиінфекційної терапії із урахуванням ризику виникнення побічних ефектів.

Критерії включення в дослідження були: підписання інформованої згоди пацієнтом, пацієнти віком старше 18 років, пацієнти з легким перебігом COVID-19 по шкалі ВООЗ не більше 3 балів, пацієнти які не потребували додаткового кисню, тривалість захворювання не більше 5 днів від початку перших симптомів, позитивний ПЛР та або експрес-тест до SARS-CoV-2, ризик тромбозу за шкалою Падуа менше 4 балів, прихильність до лікування, в тому числі інгаляційної небулайзерної терапії, а також можливість заповнення опитувальника протягом усього періоду лікування.

Критерії виключення: перебіг захворювання COVID-19 по шкалі ВООЗ 4 бали та більше, відсутність лабораторного підтвердження COVID-19, ризик тромбозу по шкалі Падуа 4 бали та більше, клінічні та лабораторні ознаки ниркової недостатності, потреба в додатковому кисні, порушення функції печінки та нирок тяжкого ступеня, одночасне застосування препаратів, кліренс яких залежить від ізоферменту СУР3А та препаратів які є сильними індукторами ізоферменту СУР3А, відсутність прихильності до будь-якого лікування.

Базове лікування пацієнтів проводилося згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу МОЗ України № 913 від 17 травня 2023 року). Воно включало стандартні терапевтичні заходи залежно від тяжкості перебігу захворювання, зокрема застосування противірусних препаратів, антикоагулянтів, кортикостероїдів та інших лікарських засобів. Дослідження ефективності альтернативного методу лікування, а саме застосування інгаляційно амінокапронової кислоти було схвалено комісією з питань етики при ДУ НІФП імені Ф.Г. Яновського згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» (протокол № 1/2022 від 04.05.2022р.).

В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на дві гру-

пи за принципом рандомізації з використанням методу випадкового розподілу пацієнтів. Це забезпечило рівномірний розподіл хворих між групами та дозволило зберегти репрезентативність контрольної групи навіть після можливого вилучення частини пацієнтів.

Пацієнти 1-ї групи ($n = 33$) отримували інгаляційно амінокапронову кислоту (АКК) через компресорний інгалятор (небулайзер) у вигляді небул по 2 мл (50 мг/мл) 3 рази на добу на протязі 7 днів та нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37.8°C , ломоті в тілі та больовому синдромі).

Пацієнти 2-ї групи ($n = 31$) отримували противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/ритонавіром, по 3 таблетки (2 таблетки нірматрелвіру та 1 таблетка ритонавіру) 2 рази на добу на протязі 5 днів та НПЗП Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше $37,8^{\circ}\text{C}$, ломоті в тілі, больовому синдромі).

В ході дослідження клінічну ефективність фармакотерапії визначали за результатами аналізу комплексу клінічних симптомів з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів.

Ефективність кожної фармакотерапевтичної альтернативи було запропоновано визначати на основі ретроспективних даних пацієнтів за термінами зникнення клінічних симптомів (рис. 1) (Соловійов, С. О., та ін., 2024).

Такі дані є центральними для визначення кінцевих клінічних точок в досліджуваному процесі фармакотерапії на основі простої моделі з двома станами: захворювання (S) та одужання (H) та визначенням ймовірностей одужання за зникненням клінічних симптомів (рис. 2).

Запропонована модель передбачає зміну частки пацієнтів (S) із часом, а отже дозволяє визначити розподіл терміну зникнення всіх клінічних симптомів (X):

$$X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}. \quad (1)$$

Окрім того, кожний клінічно-лабораторний показник X_i у будь-який момент часу

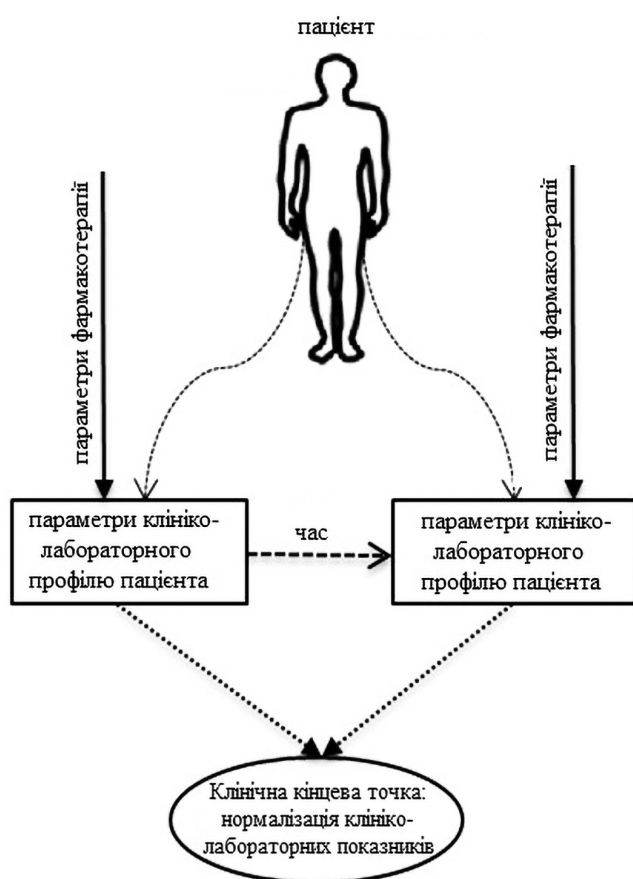


Рис. 1. Динаміка клінічного профілю пацієнта з COVID-19

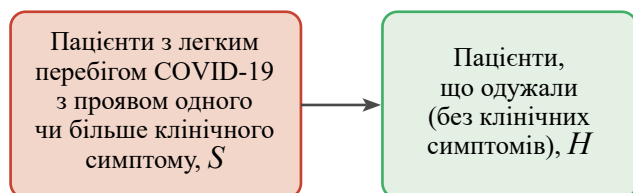


Рис. 2. Концептуальне подання динаміки одужання за зникненням клінічних симптомів

може набувати лише двох універсальних значень: норма (N) або не норма (NN):

$$X \in \{N, NN\}, \quad (2)$$

Це вимагає встановлення єдиного правила, за яким визначається клінічна кінцева точка. Так, клінічно ефективним лікуванням вважали, якщо повністю зникали симптоми та лабораторні ознаки захворювання.

Визначена на основі ретроспективних даних зміна частки пацієнтів за кожним клінічним симптомом дозволяла провести моделювання динаміки нормалізації сукупності клінічних симптомів на основі сигмоїдної

функції загального вигляду (Huang, Y., et al., 2020).

$$f_n(t) = \frac{1}{1 + e^{(h_{n1} - h_{n2} \cdot t)}} \quad (3)$$

де $f_n(t)$ – частка пацієнтів з n -тим клінічним симптомом в часі;

h_{n1}, h_{n2} – параметри моделі;

t – час, дні.

Результати

Відповідно до критеріїв включення в дослідження усі пацієнти до початку лікування мали легку форму COVID-19. Для досягнення мети дослідження у пацієнтів обох груп була проведена оцінка динаміки загального стану та основних клінічних симптомів захворювання на 1-й, 3-й, 8-й та 14-й день спостереження (рис. 3-4).

Обидві групи пацієнтів мали різну динаміку клінічних симптомів протягом 14 днів спостереження. Початкові дані показали, що в перший день група пацієнтів, що отримувала лікування із застосуванням АКК, мала вищий рівень кашлю (81,8%), болю у горлі (93,9%), та закладеності носа (93,9%), порівняно з групою пацієнтів, які отримували нірматрелвір/ритонавір, (93,5%, 96,8%, та 87,1% відповідно). Протягом перших трьох днів спостереження група лікування АКК показала значне зниження проявів кашлю (до 75,8%), болю у горлі (до 57,6%), та закладеності носа (до 81,8%), тоді як у групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром ці симптоми залишалися високими: кашель – 93,5%, біль у горлі – 71,0%, закладеність носа – 74,2%. На восьмий день спостереження в групі лікування АКК продовжилось зменшення цих симптомів: кашель (33,3%), біль у горлі (21,2%), закладеність носа (42,4%), що було вище в порівнянні з групою, де застосовували нірматрелвір/ритонавір, де відповідні показники склали 83,9%, 22,6%, та 48,4%. На 14-й день спостереження група з АКК продовжила зменшення симптомів: кашель (24,2%), біль у горлі (9,1%), закладеність носа (30,3%), тоді як в групі з нірматрелвіром/ритонавіром симптоми залишалися високими: кашель – 45,2%, біль у горлі – 12,9%, закладеність носа – 35,5%. Таким чином, хоча група пацієнтів, що отримувала АКК, мала вищий початковий

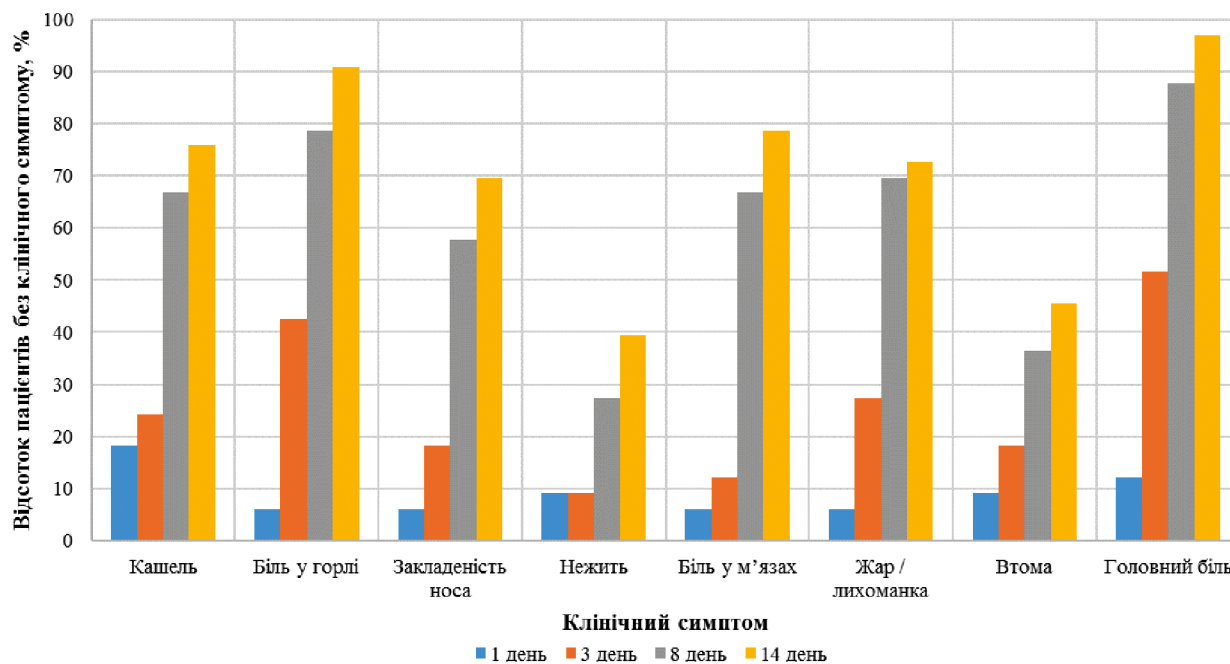


Рис 3. Динаміка клінічних симптомів в 1-й групі хворих (застосування АКК)

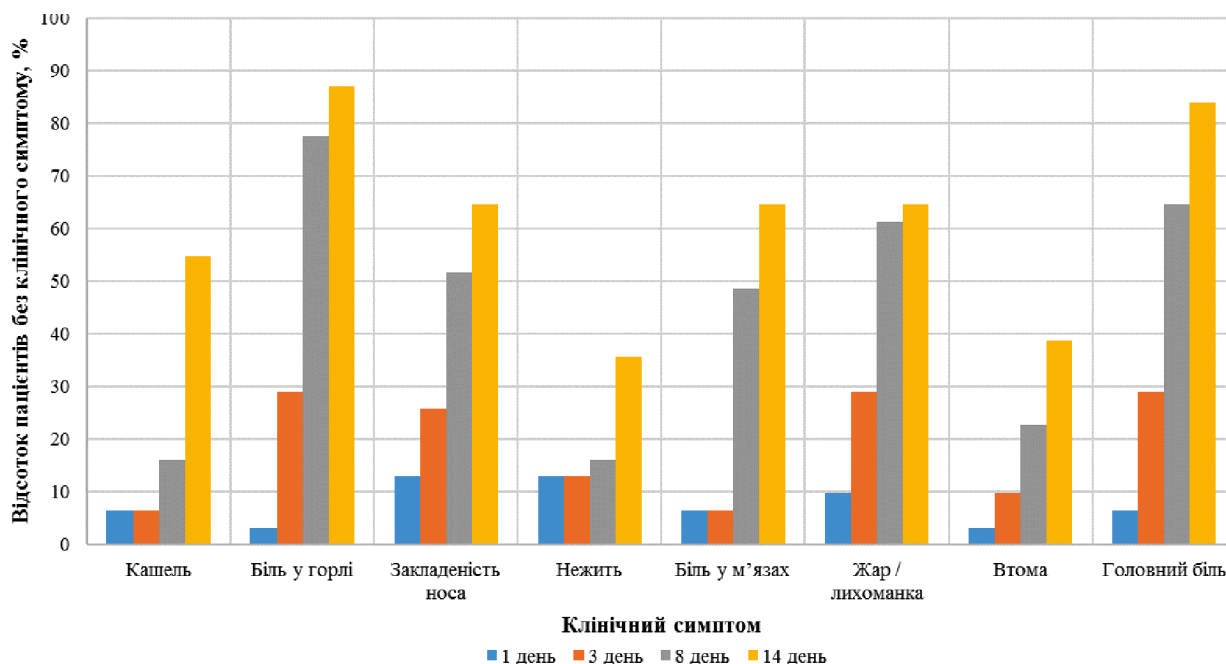


Рис 4. Динаміка клінічних симптомів в 2-й групі хворих (застосування нірматрелвіру/ритонавіру)

рівень симптомів, вона виявила швидше полегшення, на відміну від групи пацієнтів, які лікувались нірматрелвіром/ритонавіром, де симптоми залишалися на високому рівні протягом 14 днів.

Визначена на основі ретроспективних даних зміна частки пацієнтів за кожним клінічним симптомом дозволяла провести моделювання динаміки нормалізації сукупнос-

ті клінічних симптомів, а отже і клінічних кінцевих точок, на основі сігмоїдної функції (рис. 5).

Результати проведеного моделювання показали, що в перші дні лікування обидві групи хворих не демонстрували зникнення симптомів. Протягом перших 10 днів спостереження в обох групах не спостерігалось значного покращення, що може свідчити про те, що

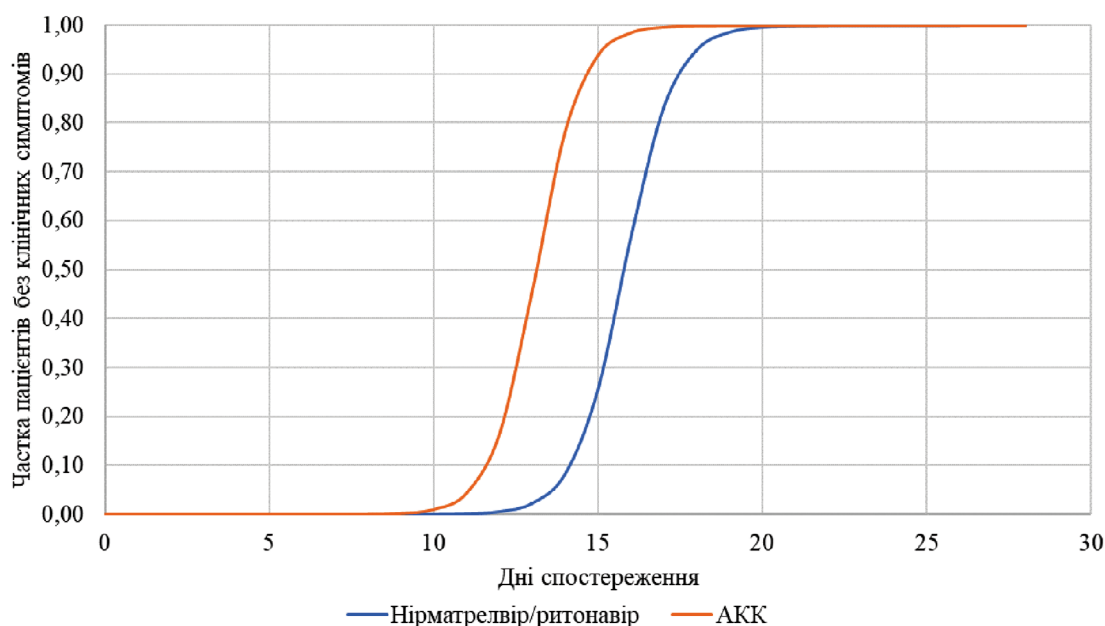


Рис 5. Динаміка клінічних симптомів в 2-й групі хворих (застосування нірматрелвіру/ритонавіру), %

цей період необхідний для накопичення активних речовин у організмі або для початку терапевтичного ефекту. З 10-го до 15-го дня спостереження в групі АКК спостерігалось швидке зникнення симптомів. Відсоток зникнення симптомів збільшувався з 1% до 94%, тоді як у групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром цей показник зростає повільніше: з 1% до 26%. На 14-й день лікування АКК досягло 78% зникнення симптомів, тоді як нірматрелвір/ритонавір показав лише 8%. Це вказує на те, що АКК може мати більш швидкий початковий ефект у зменшенні симптомів. У середній період спостереження у групі АКК спостерігалось майже повне зникнення симптомів на 16-й день (99%), тоді як в групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром досягнення такого ж результату спостерігалось лише на 19-й день. Це підтверджує, що АКК діє швидше в короткостроковій перспективі, але нірматрелвір/ритонавір показує ефективність у трохи довшому терміні. У фінальній фазі спостереження з 21-го по 28-й день обидві групи досягли 100% зникнення симптомів на 20-й день. Це свідчить про ефективність обох підходів до лікування у довгостроковій перспективі. Медіанне значення (50% пацієнтів без клінічних симптомів) в групі лікування АКК за клінічною кінцевою точкою було досягнуто на 13-й день лікування, а в групі ліку-

вання нірматрелвіром/ритонавіром – на 16-й день лікування.

Обговорення

В цілому, застосування АКК демонструвало швидше початкове зникнення клінічних симптомів, особливо у період з 10-го по 15-й день лікування, що вказує на її швидкий терапевтичний ефект у короткостроковій перспективі. Нірматрелвір/ритонавір також ефективний у зникненні клінічних симптомів, але його терапевтичний ефект проявляється поступово, досягаючи повного зникнення симптомів трохи пізніше, ніж АКК. У підсумку, обидві лікувальні технології є ефективними, оскільки досягають 100% зникнення симптомів до 20-го дня лікування, проте АКК діє швидше на початкових етапах лікування.

Вивчення динаміки досягнення кінцевої клінічної точки як основи клінічної ефективності є основою для подальших фармако-економічних досліджень лікування хворих з нетяжким перебігом перебігу COVID-19. За цих умов, для вирішення наступного завдання дослідження – виявлення найбільш оптимальної схеми лікування хворих на COVID-19 з урахуванням фармако-економічних аспектів, раціонально застосувати метод «мінімізації вартості». Результат такого аналізу приводить до висновку, що застосування АКК є доцільнішим за нірматрелвір/ритонавір, якщо додатко-

ві витрати на лікування не перевищуватимуть вартості 3-х днів лікування.

Висновки

З огляду на зростаючу вагу фармакотерапії коронавірусної інфекції, фармакоекономічні дослідження технологій лікування пацієнтів з COVID-19 стають все більш актуальними для оптимального розподілу ресурсів охорони здоров'я. Запропоновано правило, за яким клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали симптоми та лабораторні ознаки захворювання, а зникнення всіх клінічних симптомів визначається як клінічна кінцева точка для фармакоекономічного дослідження.

Дослідження, що базувалося на аналізі медичних карт 64 амбулаторних пацієнтів з клінічними симптомами нетяжкого перебігу COVID-19, дозволило визначити клінічну ефективність застосування АКК або нірматрелвіру/ритонавіру. Було встановлено, що застосування АКК призводить до швидшого зникнення клінічних симптомів, особливо у перший тиждень лікування, що свідчить про його швидкий терапевтичний ефект на початкових етапах. Нірматрелвір/ритонавір також виявився ефективним у зменшенні симптомів, але його ефект проявляється поступово, досягаючи повного полегшення трохи пізніше, ніж у випадку з АКК. Моделювання динаміки досягнення кінцевої клінічної точки за зникненням всіх клінічних симптомів вказує на перевагу використання АКК порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром з фармакоеконо-

мічної точки зору, якщо додаткові витрати на лікування не перевищують вартість трьох днів лікування.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2533-1725](https://orcid.org/0000-0002-2533-1725) (C, D) Surtaieva Natalia

[0000-0002-9865-4314](https://orcid.org/0000-0002-9865-4314) (A, B, D) Yakovenko Oleg

[0000-0003-2681-7417](https://orcid.org/0000-0003-2681-7417) (A, D, E) Soloviov Serhii

[0000-0001-9994-8931](https://orcid.org/0000-0001-9994-8931) (E, F) Trokhymchuk Viktor

(E, F) Babenko Mykhailo
[0000-0003-4604-137X](https://orcid.org/0000-0003-4604-137X) (C, E) Sukhin Rostyslav

[0000-0003-2677-9828](https://orcid.org/0000-0003-2677-9828) (B) Kapitan Georhiy
[0000-0001-5751-684X](https://orcid.org/0000-0001-5751-684X) (E, F) Dziublyk Oleksandr

[0000-0003-0424-1947](https://orcid.org/0000-0003-0424-1947) (B) Yachnyk Vitaliy

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

REFERENCE

Дзюблик І. В., Трохименко О. П., Соловійов С. О., Гуменюк Г. Л., Дзюблик О. Я., Гуменюк Н. І., Яковенко О. К. Протівірусна активність амінокапронової кислоти по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту в умовах *in vitro*. Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(4):35-39. doi:10.31215/2306-4927-2021-29-4-35-39

Оцінка медичних технологій: від теорії до практики математичного моделювання: навч. посіб. / С. О. Соловійов, Н. А. Білоусова, В. В. Трохимчук. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2024. 140 с.

Ang Q, Liu Z, Wang W, Li K. Explored research on data preprocessing and mining technology for clinical data applications. 2nd IEEE International Conference on Information Management and Engineering. IEEE, 2010.327-330. doi:10.1109/ICIME.2010.5477660

Beam Jr, T. R., Gilbert, D. N., & Kunin, C. M. (1990). Updated Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drug Products. Drug Information Journal. 1990;24(1):225-229. doi:10.1177/009286159002400134

Clinical management of COVID-19: Living guideline (7th version) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582435>

Dziublyk, I. V., Soloviov, S. O., Trokhimenko, O. P., Dziublyk, O. Y., Smetiukh, M. P., Yakovenko, K., ... & Gumeniuk, M. I. In vitro study of the spectrum antiviral activity of aliphatic acid toward the prototype coronavirus strain. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*.2023;7(2):218-224. doi:10.4103/bbrj.bbrj_36_23

Grigore, B., Ciani, O., Dams, F., Federici, C., de Groot, S., Möllenkamp, M., Rabbe, S., Shatrov, K., Zemplyni, A., & Taylor, R. S. Surrogate Endpoints in Health Technology Assessment: An International Review of Methodological Guidelines. *PharmacoEconomics*.2020;38(10):1055–1070. doi:10.1007/s40273-020-00935-1

Huang, Y., Li, W., Macheret, F., Gabriel, R. A., & Ohno-Machado, L. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*.2020;27(4):621–633. doi:10.1093/jamia/ocz228

Kelton, K., Klein, T., Murphy, D., Belger, M., Hille, E., McCollam, P. L., Spiro, T., & Burge, R. Cost-Effectiveness of Combination of Baricitinib and Remdesivir in Hospitalized Patients with COVID-19 in the United States: A Modelling Study. *Advances in therapy*.2022;39(1):562–582. doi:10.1007/s12325-021-01982-6

Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. URL: <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator>

Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). URL:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>

Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fda-emergency-use-authorization-novel>

Qaseem, A., Yost, J., Miller, M. C., Andrews, R., Jokela, J. A., Forcica, M. A., Abraham, G. M., Humphrey, L. L., Scientific Medical Policy Committee of the American College of Physicians, Lee, R. A., Tschanz, M. P., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Harrod, C., Shamliyan, T., & Umana, K. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Annals of internal medicine*.2023;176(1):115–124. doi:10.7326/M22-2249

Serkedjjeva, J., Nikolova, E., & Kirilov, N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta virologica*.2010;54(2):137–145. doi:10.4149/av_2010_02_137

Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases*.2022;22(9):1293–1302. doi:10.1016/S1473-3099(22)00320-6

Comparative effectiveness of new pharmacotherapy regimens for mild COVID-19 based on symptom resolution dynamics

Surtaieva Natalia¹, Yakovenko Oleg², Soloviov Serhii¹, Trokhymchuk Viktor¹, Babenko Mykhailo^{3,4}, Sukhin Rostyslav⁵, Kapitan Georhiy⁵, Dziublyk Oleksandr⁵, Yachnyk Vitaliy⁵

¹ Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Volyn Regional Clinical Hospital, Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

³ State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁵ Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Surtaieva Nataliia

E-mail: surtaieva@ukr.net

Abstract: *the treatment of COVID-19 remains a challenging issue worldwide due to the huge economic losses to society as a result of the disease's widespread prevalence, peculiarities of its course and complications of its development. The purpose of the work was comparative analysis of the effectiveness of new treatment regimens for outpatients with mild COVID-19. 64 medical charts of outpatient diseases with a mild course of COVID-19 were studied. Depending on the treatment regimen used, all patients were divided into two groups that received inhaled ACEs or antiviral therapy with the combination drug nortrelvir/ritonavir. The efficacy of each pharmacotherapeutic alternative would be determined on the basis of retrospective data for the timeframe of normalisation of clinical and laboratory parameters. A rule was established that the set of all clinical and laboratory parameters in the normal range is considered as a clinical endpoint. It was found that the use of ACC treats the disease until the rapid disappearance of clinical symptoms, especially in the first treatment, which works on its rapid therapeutic effect in the initial stages. Nirmatrelvir/ritonavir has also been shown to be effective in reducing symptoms, but its effect is incremental, reaching full relief slightly later than in ACC. Modeling of the dynamics of reaching the clinical point of elimination of all clinical symptoms indicates a pharmacoeconomic advantage of the use of ACC over nirmatrelvir/ritonavir, if the additional costs of treatment do not exceed the cost of three days of treatment.*

Keywords: [COVID-19](#); [Therapeutics](#); [diagnosis](#); [Pharmaceutical Preparations](#); [Pharmacoeconomics](#), efficacy, clinical endpoint.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 615.331.03:616.34-008.314.4-085**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.175-181](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.175-181)**

Received: June 02, 2024

Accepted: August 07, 2024

The role of pharmaceutical care in the use of rifaximin for the treatment of diarrhea

Temirova Olena, Marchuk Daria

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

+380679099065

Abstract: the management of diarrhea represents a prevalent issue within the realm of healthcare. Rifaximin is recommended to treat traveler's diarrhea and irritable bowel syndrome. At the same time, it is important to rationally use an antimicrobial drug to prevent the development of antimicrobial resistance. Aim: to evaluate the role of pharmaceutical care in using rifaximin to treat diarrhea, based on a questionnaire. A questionnaire survey was done among 55 pharmacy professionals and 42 pharmacy visitors regarding the dispensing and use of rifaximin for diarrhea treatment. The survey of pharmacy visitors revealed that rifaximin was used for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (32 cases), traveler's diarrhea (7 cases), and irritable bowel syndrome with diarrhea (3 cases). Patients did not undergo stool culture before rifaximin prescription, which could have prevented antimicrobial resistance and ruled out other causes of diarrhea. It was found that 14% of respondents reported improvement the next day, while 83.3% reported improvement within three days. Pharmacists can educate visitors about the importance of completing the treatment course. Five percent of respondents reported nausea as an adverse reaction. Pharmacists dispensed rifaximin for the treatment of diarrhea in adults almost three times more often than in children. The tablet form of the drug was used in 94.5% of cases, while the oral suspension was used in 5.5% of cases. The majority of pharmacy visitors (89.0%) received rifaximin with a doctor's prescription, and 10.9% without a prescription, which emphasizes the importance of pharmaceutical care to prevent irrational use of the drug. The results of the study show that 92.7% of pharmacists provide recommendations on the safety of rifaximin use, and 78.2% recommend abstaining from alcohol during treatment. Only 21.8% of pharmacists warn about the possible staining of urine, which can cause concern for patients. The majority of pharmacists (89.1%) systematically ask women about possible pregnancy, which indicates their awareness of safe pharmacotherapy. Pharmacists also clarify the simultaneous use of rifaximin with other drugs: 32.7% ask about taking oral contraceptives, 7.3% – antiarrhythmic drugs, and 3.6% – warfarin. <mailto:https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D002648> Pharmacists can enhance the effectiveness of rifaximin treatment by preventing its uncontrolled use, emphasizing the importance of completing the treatment course and informing about possible adverse reactions. When providing pharmaceutical care to visitors taking rifaximin, pharmacists should educate them about potential changes in urine color. Additionally, pharmaceutical workers advise women taking oral contraceptives to use additional contraceptive methods while taking rifaximin.

Keywords: [Rifaximin](#); [Diarrhea](#); [Pharmaceutical Services](#); [Anti-Bacterial Agents](#); [Drug Resistance](#); [Bacterial](#).

Introduction

The pursuit of effective treatments for diarrhea constitutes a significant objective in the fields of medicine and pharmacy. Both experimental and clinical studies are evaluating the efficacy of rifaximin, a broad-spectrum antimicrobial agent, across various etiologies of diarrhea (Fan et al., 2022; Lacy et al., 2023). Rifaximin inhibits protein synthesis in bacteria by binding to the β -subunit of DNA-dependent RNA polymerase. It was shown that the drug also activates the pregnane X receptor, which contributes to the suppression of the transcriptional nuclear factor (NF)- κ B in inflammatory bowel diseases (Robertson and Nagalli, 2024). International and Ukrainian recommendations indicate that rifaximin is an effective treatment for traveler's diarrhea, irritable bowel syndrome, and hepatic encephalopathy (Tkach and Dorofiev, 2022; Patel et al., 2022). According to the results of a meta-analysis of seven studies involving nearly 1,000 patients, the drug has been shown to prevent the development of hepatic encephalopathy in individuals with a history of liver disease (Elmoursi et al., 2023). According to the results of another placebo-controlled, double-blind study, it was found that the use of rifaximin (500 mg per day, for 3 months) contributes to the reduction of endotoxemia and systemic inflammation (Patel et al., 2021). In a clinical study involving 78 patients, it was found that taking the drug for 14 days improves the quality of life for patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. The authors of the study emphasize the importance of further study of the pharmacological properties of drugs (Zhuang et al., 2020). According to the results of a clinical study by B. E. Lacy et al., the use of rifaximin contributed to the reduction of abdominal pain, bloating, and diarrhea in patients with irritable bowel syndrome. (Lacy et al., 2023).

It has been proven that the drug is minimally absorbed when taken orally (<1%) and is not metabolized as it passes through the gastrointestinal tract (Picci et al., 2023). At the same time, it has been shown that rifaximin, in certain cases, induces CYP3A4, an enzyme responsible for the metabolism of 60% of drugs. In patients with liver cirrhosis, the absorption of rifaximin increases, which is accompanied by a higher risk of drug interactions

(Kawaratani et al., 2022). It is reported that drug can reduce the effectiveness of estrogen-containing oral contraceptives. Therefore, it is recommended to use additional methods of contraception during treatment with rifaximin. Rifaximin should not be taken concurrently with sorbents, as they may reduce its absorption (DrugBank Online). It has been shown that taking rifaximin may lead to urine discoloration (Robertson and Nagalli, 2024). The results of the clinical trial have demonstrated that the administration of the drug (550 mg twice daily for 6 months) was not associated with serious adverse reactions in patients. However, the drug adversely affected blood clotting test results (Aby et al., 2023). It has been demonstrated that the use of rifaximin may lead to the development of resistance in *Escherichia coli*, a bacterium that plays a crucial role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. The mechanism of resistance is associated with changes in the genes of bacteria and the activity of efflux pumps [14]. Therefore, to prevent the emergence of bacterial resistance to rifaximin, it is important to use it rationally (Farrell 2013).

Aim

To evaluate the role of pharmaceutical care in using rifaximin to treat diarrhea, based on a questionnaire.

Materials and methods

In the investigation, a cohort of 55 individuals from the pharmaceutical domain were engaged: comprising managers (n=5), pharmacists (n=21), and pharmacy assistants (n=29). Such a sample is sufficient, as it includes representatives of various levels of professional activity in the pharmacy. As a result, the study covers a wide range of practical knowledge and experience, allowing for a comprehensive view of rifaximin dispensing and use practices. Moreover, such a sample reflects the real conditions of pharmaceutical care in different types of pharmacies, which increases the general validity and relevance of the obtained results. A questionnaire comprising 15 inquiries was formulated for pharmacy professionals, focusing on areas including recommending rifaximin for diarrhea and the dispensation criteria. A survey of 42 pharmacy visitors was also performed. The questionnaire consisted of 5 questions about the experience of using rifaximin. Participation in the survey was voluntary. Participants were guaranteed anonymity. The

data analysis of the study was performed using Microsoft Excel software.

Results

A survey of pharmacy visitors showed that they took rifaximin for the treatment of intestinal overgrowth syndrome (32 cases), traveler's diarrhea (7 cases), and irritable bowel syndrome with diarrhea (3 cases), which is shown in Figure 1.

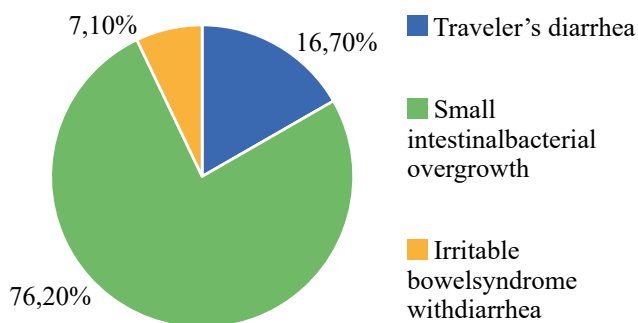


Figure 1. Conditions under which visitors to pharmacies used rifaximin

It was found that before rifaximin was prescribed to patients, stool culture was not performed to determine sensitivity to antibiotics. At the same time, culture helps to determine whether the antibiotic will be effective against the pathogen, helps to prevent antimicrobial resistance, and excludes other causes of diarrhea. The obtained results emphasize the importance of pharmaceutical care in prescribing rifaximin by doctors for treating diarrhea.

To the question «When did you feel the effect of rifaximin?» almost 14% of respondents replied that they noticed an improvement the next day, and 1 respondent found it difficult to answer. In comparison, the majority (83.3%) noticed improvement after 3 days of using the drug. The pharmacist can provide the visitor with information about the importance of adherence to the course of rifaximin treatment, which will help optimize the effectiveness of antimicrobial therapy.

During the study, 5.0% of respondents who visited pharmacies reported the occurrence of adverse reactions after using rifaximin. Most often, visitors noted the onset of nausea, which is a predicted dose-dependent reaction and is consistent with literature data (Robertson and Nagalli, 2024). The pharmacist can play an important role in monitoring and preventing adverse reactions to rifaximin by providing information and advice to patients

about drinking enough water, avoiding alcohol and caffeine. The study showed that pharmacists dispensed rifaximin for the treatment of diarrhea in adults almost 3 times more often than in children (Fig. 2.).

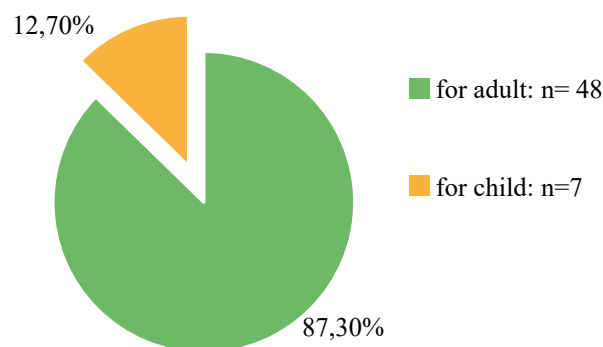


Figure 2. Results of analysis of rifaximin dispensing by pharmacists for different age groups of patients

The results of a survey of pharmaceutical specialists about the dosage form of rifaximin release showed the following: oral suspension is used in 5.5% of cases (n=3), while tablets are released in 94.5% of cases (n=52). Thus, the analysis shows a significant advantage of the tablet form of rifaximin among consumers, considering the age characteristics of the patients (Fig. 2).

The analysis of the results of the study showed that the majority of visitors (89.1%) asked to dispense rifaximin with a doctor's prescription. However, 10.9% of pharmacists had requests to release rifaximin without a prescription. The obtained results confirm the importance of pharmaceutical care in preventing the irrational use of rifaximin for the treatment of diarrhea.

It was found that a significant majority of pharmacists (92.7%, n=51) provide recommendations on the safety of rifaximin use, while a minority (7.3%, n=4) do not. According to the instructions of the Ministry of Health of Ukraine, rifaximin, like any drug, has certain features of use. Pharmacists, dispensing drugs, must inform the visitor about the rules of use. Further analysis was focused on examining of the recommendations given by pharmacy workers when dispensing rifaximin.

It was established that the majority of surveyed pharmaceutical specialists (78.2%, n=43) recommend refraining from drinking alcoholic beverages when using rifaximin, while 21.8% (n=12) do not consider it necessary. Previous research results

indicate that concurrent alcohol consumption may enhance central nervous system depression when using antibiotics, particularly rifaximin (Mergenhagen et al., 2020). Therefore, pharmacists, when dispensing rifaximin, are obliged to inform visitors about the possible consequences of alcohol consumption during treatment.

The frequency of informing visitors by pharmacy staff about the potential red-orange discoloration of urine during rifaximin intake, as indicated in the Ministry of Health instructions, was analyzed. Of the pharmacists surveyed, 21.8% (n=13) confirmed that they warn visitors about possible urine discoloration, while the majority, 78.2% (n=42), do not provide such information (Fig. 3). In cases where pharmacists informed visitors about this adverse reaction, they provided the following recommendations when it occurred:

- 53.8% (n=7) recommended to consult with doctor;
- 7.7% (n=1) advised to immediately stop using the drug and consult with doctor;
- 38.5% (n=5) recommended to continue use of the drug.

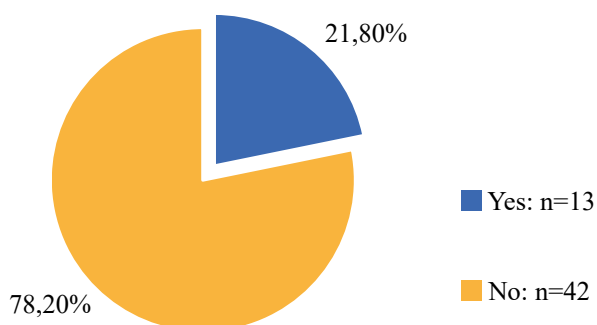


Figure 3. Survey results of pharmacists regarding informing about urine discoloration when using rifaximin

Rifaximin can penetrate through the damaged intestinal mucosa into the circulatory system, especially with pathologies of the gastrointestinal tract, which causes the color of urine (Cheng et al., 2012). The discoloration is safe and does not require a change in treatment regimen, but awareness of the possible occurrence of this symptom is critical to avoid patient anxiety.

It was found that the majority of pharmacists (89.1%, n=49) routinely inquire about the potential pregnancy status of women prescribed rifaximin.

However, 10.9% of respondents indicated that they do not conduct such inquiries. The results obtained indicate a high awareness among pharmacists regarding the use of rifaximin during pregnancy, which is critically important for safe pharmacotherapy.

The recommendations of pharmaceutical specialists regarding the administration of rifaximin to meals were analyzed. It was found that 52.7% (n=29) of respondents recommended taking the drug regardless of food intake. Additionally, 20.0% (n=11) recommended taking it before meals, an equal proportion (20.0%, n=11) advised taking it after meals, and 7.3% (n=4) suggested taking it during meals. The obtained results indicate a variety of approaches to the recommendations for taking rifaximin, which may indicate the ambiguity of the manufacturer's instructions or the individual approaches of pharmacists to each patient.

The informational work of pharmacists during the simultaneous use of rifaximin with other drugs was studied. It was found that 32.7% (n=18) of female visitors clarified the simultaneous use of oral contraceptives. While 7.3% (n=4) ask whether the visitor is taking antiarrhythmic drugs and 3.6% (n=2) ask about taking warfarin. However, the greater half (56.4%) of pharmacists do not specify the use of other drugs when taking rifaximin.

Thus, rifaximin is characterized by low systemic absorption in the digestive tract, in particular in the intestines. Its effect on the cytochrome P450 system is minimal. However, when used simultaneously with oral contraceptives, rifaximin can reduce the concentration of estrogens in the blood, which potentially leads to a decrease in the effectiveness of contraception and the risk of unplanned pregnancy. Based on this, pharmaceutical specialists must inform women about the need to use additional contraceptives during treatment with rifaximin.

Discussion

The implementation of Antimicrobial stewardship programs has led to an increased role of pharmacists in ensuring their rational use and preventing antibiotic resistance. Pharmacists involved in stewardship play a crucial role in improving treatment outcomes of infectious diseases, reducing the risk and spread of antibiotic resistance, and contributing to healthcare cost savings. Howe-

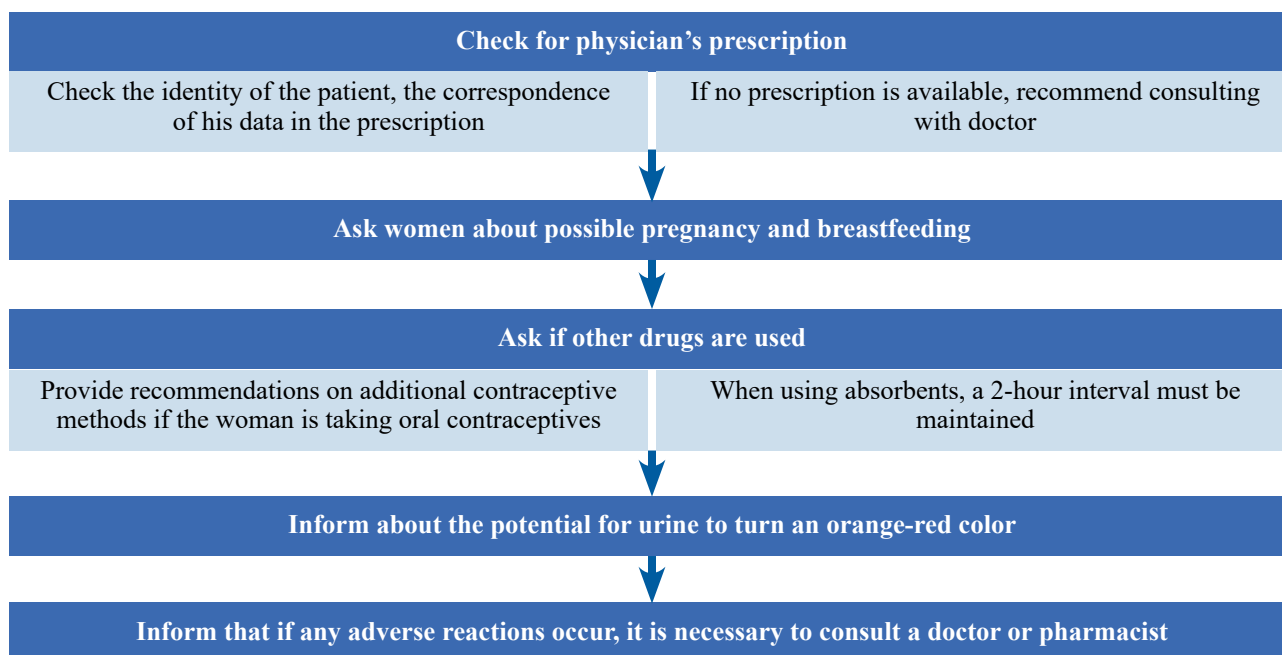


Figure 4. Pharmaceutical care when dispensing rifaximin

ver, outpatient antimicrobial prescribing often remains overlooked. Studies have shown that over 12% of all outpatient visits in the USA result in antimicrobial prescribing, with 23–30% of these prescriptions being «inappropriate» based on the established diagnosis (Chua et al., 2019). Strategies such as prospective pharmaceutical consultation and pre-authorization of prescriptions are employed to optimize antimicrobial use. However, these strategies are primarily implemented in hospital settings and are significantly more challenging to implement in outpatient practice (Mohareb et al., 2021). Monitoring prescriptions and the use of antimicrobial agents by pharmacists in pharmacies is an important task. Special attention should be paid to monitoring the use of rifaximin. In Fig. 4. presents the algorithm for pharmaceutical care during the dispensing of rifaximin.

Conclusions

1. Rifaximin is used for the treatment of various types of diarrhea, but it is important to perform a stool culture before prescribing it to determine antibiotic sensitivity. Most patients experience improvement within 3 days, but some may have adverse effects, such as nausea. Pharmacists can enhance the effectiveness of rifaximin treatment by providing information on the importance of stool culture, adherence to the treatment course, and possible adverse reactions.

2. The study showed that pharmacists dispensed rifaximin more frequently for treating adult patients than children (87.0% for adults and 12.7% for children). Additionally, nearly 33.0% of pharmacy staff dispensed rifaximin to women using oral contraceptives. Over 78.0% of pharmacists do not inform patients about the potential red-orange urine discoloration when dispensing rifaximin.

3. The study's results emphasize the importance of pharmaceutical care to prevent the irrational use of rifaximin and improve the effectiveness of diarrhea treatment, which is a significant contribution to the healthcare field.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest.

Consent to publish

All authors read and approved the final version of the article. All authors agreed to publish this article.

[0000-0002-9752-6898](https://doi.org/10.2786/2786-6661/2024/149/3/179) (A, C, D, E, F) Olena Temirova

[0009-0009-0903-9255](https://doi.org/10.2786/2786-6661/2024/149/3/179) (B, C, D) Dariia Marchuk

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of the article

REFERENCES

- Aby, E. S., Shen, T. H., Murugappan, M. N., Stenhjem, D. D., & Leventhal, T. M. (2023). High rifaximin out-of-pocket costs are associated with decreased treatment retention among patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology communications*, 7(8), e0215. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000215>
- Cheng, J., Krausz, K. W., Tanaka, N., & Gonzalez, F. J. (2012). Chronic Exposure to Rifaximin Causes Hepatic Steatosis in Pregnane X Receptor-Humanized Mice. *Toxicological Sciences*, 129(2), 456–468. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs211>
- Chua, K.-P., Fischer, M. A., & Linder, J. A. (2019). Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ*, k5092. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5092>
- DrugBank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01220> (дата звернення: 01.02.2024).
- Elmoursi, A., Abdelsattar, A. T., Khalil, F., Shabana, H., Zedan, H. A.-M., El Mancy, I. M., Ramadan, I. G., & Mostafa, S. (2023). Efficacy and Safety of Rifaximin in the Prevention of Recurrent Episodes of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22575>
- Fan, H., Gao, L., Yin, Z., Ye, S., Zhao, H., & Peng, Q. (2022). Probiotics and rifaximin for the prevention of travelers' diarrhea: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, 101(40). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030921>
- Farrell, D. J. (2013). Rifaximin in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(3), 205–211. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31827559a3>
- Kawaratani, H., Kondo, Y., Tatsumi, R., Kawabe, N., Tanabe, N., Sakamaki, A., Okumoto, K., Uchida, Y., Endo, K., Kawaguchi, T., Oikawa, T., Ishizu, Y., Hige, S., Takami, T., Terai, S., Ueno, Y., Mochida, S., Takikawa, Y., Torimura, T., Matsuura, T., ... Yoshiji, H. (2022). Long-Term Efficacy and Safety of Rifaximin in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of clinical medicine*, 11(6), 1571. <https://doi.org/10.3390/jcm11061571>
- Kothary, V., Scherl, E. J., Bosworth, B., Jiang, Z. D., Dupont, H. L., Harel, J., Simpson, K. W., & Dogan, B. (2013). Rifaximin resistance in *Escherichia coli* associated with inflammatory bowel disease correlates with prior rifaximin use, mutations in *rpoB*, and activity of Phe-Arg- β -naphthylamide-inhibitable efflux pumps. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(2), 811–817. <https://doi.org/10.1128/aac.02163-12>
- Lacy, B. E., Chang, L., Rao, S. S. C., Heimanson, Z., & Sayuk, G. S. (2023). Rifaximin Treatment for Individual and Multiple Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea: An Analysis Using New End Points. *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.01.010>
- Mergenhausen, K. A., Wattengel, B. A., Skelly, M. K., Clark, C. M., & Russo, T. A. (2020). Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(3), e02167-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02167-19>
- Mohareb, A. M., Letourneau, A. R., Sánchez, S. M., Walensky, R. P., & Hyle, E. P. (2021). Addressing Antibiotic Overuse in the Outpatient Setting: Lessons From Behavioral Economics. *Mayo Clinic proceedings*, 96(3), 537–542. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.033>
- Patel, V., Lee, S., McPhail, M., Da Silva, K., Guilly, S., Zamalloa, A., Witherden, E., Støy, S., Manakkat Vijay, G. K., Pons, N., Galleron, N., Huang, X., Gencer, S., Coen, M., Tranah, T. H., Wendon, J. A., Bruce, K., Le Chatelier, E., Ehrlich, S. D., ... Shawcross, D. L. (2021). Rifaximin reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.010>
- Piccin, A., Gulotta, M., di Bella, S., Martingano, P., Crocè, L. S., & Giuffrè, M. (2023). Diverticular Disease and Rifaximin: An Evidence-Based Review. *Antibiotics*, 12(3), 443. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030443>
- Robertson, K.D., Nagalli, S. (2024) Rifaximin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562329/>.
- Tkach, S. M., & Dorofeev, A. E. (2022). The latest recommendations for the pharmacological treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea. Review. *Modern Gastroenterology*, (3–4), 50–58. <https://doi.org/10.30978/mg-2022-3-50>
- Zhuang, X., Tian, Z., Luo, M., & Xiong, L. (2020). Short-course Rifaximin therapy efficacy and lactulose hydrogen breath test in Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01336-6>

Роль фармацевтичної опіки при застосуванні рифаксиміну для лікування діареї

Темірова Олена, Марчук Дарія

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

+380679099065

Анотація: лікування діареї є однією з найпоширеніших проблем у сфері охорони здоров'я. Для терапії діареї мандрівника та синдрому подразненого кишечника рекомендовано використовувати рифаксимін. Водночас важливим є раціональне використання антимікробного препарату для запобігання розвитку антимікробної резистентності. Мета: оцінити роль фармацевтичної опіки, при застосуванні рифаксиміну для лікування діареї на основі анкетування. Проведено опитування серед 55 фармацевтичних працівників та 42 відвідувачів аптек щодо особливостей відпуску та застосування рифаксиміну для лікування діареї. Опитування відвідувачів аптек показало, що рифаксимін застосовували для лікування синдрому надмірного росту мікроорганізмів у кишечнику (32 випадки), діареї мандрівників (7 випадків) та синдрому подразненого кишечника з діареєю (3 випадки). Пацієнтам не проводили посів калу перед призначенням рифаксиміну, що могло б запобігти антимікробній резистентності та виключити інші причини діареї. Виявлено, що 14% респондентів зазначили покращення наступного дня, 83,3% – через три дні. Фармацевти можуть інформувати відвідувачів про необхідність дотримання курсу лікування. П'ять відсотків респондентів повідомили про нудоту як небажану реакцію. Фармацевти відпускали рифаксимін для лікування діареї у дорослих майже втричі частіше, ніж у дітей. Таблетована форма препарату використовувалась у 94,5% випадків, тоді як оральна суспензія – у 5,5% випадків. Більшість відвідувачів аптек (89%) отримували рифаксимін за рецептом лікаря, а 10,9% – без рецепта, що підкреслює важливість фармацевтичної опіки для попередження нераціонального використання препарату. Результати дослідження свідчать, що 92,7% фармацевтів надають рекомендації з безпеки використання рифаксиміну, а 78,2% рекомендують утримуватися від вживання алкоголю під час лікування. Лише 21,8% фармацевтів попереджають про можливе фарбування сечі, що може викликати занепокоєння пацієнтів. Більшість фармацевтів (89,1%) систематично запитують жінок про можливу вагітність, що свідчить про їхню обізнаність щодо безпечної фармакотерапії. Фармацевти також уточнюють про одночасне застосування рифаксиміну з іншими лікарськими засобами: 32,7% запитують про прийом пероральних контрацептивів, 7,3% – антиаритмічних препаратів, і 3,6% – варфарину. Фармацевти можуть підвищити ефективність лікування рифаксиміном, запобігаючи неконтрольованому застосуванню лікарського засобу, інформуючи про важливість дотримання курсу лікування та повідомляючи про можливі небажані реакції. При забезпеченні фармацевтичної опіки відвідувачам, які приймають рифаксимін, фармацевти повинні інформувати їх про можливі зміни кольору сечі. Крім того, фармацевтичні працівники рекомендують жінкам, які приймають оральні контрацептиви, використовувати додаткові методи контрацепції під час прийому рифаксиміну.

Ключові слова: рифаксимін, діарея, фармацевтична опіка, антимікробні препарати, антибіотикорезистентність



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Надруковано ТОВ «505»
м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а
тел.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 18.09.2024р.
Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. No Ж-2024/10.03.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research
Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

Printed by LTD «505»
Zhytomyr, St. M. Berdychivska, 17a
tel.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.com
Certificate of the subject of publishing
ДК No 5609 dated 21.09.2017

Signed in print on 18.09.2024
Format 60*84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order No J-2024/10.03.